

CASO CLÍNICO

1. Médico Ginecólogo y Obstetra. Profesor, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia. <https://orcid.org/0009-0002-8943-0500>
2. Médico. Residente especializada en ginecología y obstetricia. Universidad Tecnológica de Pereira. Integrante del Semillero de Investigaciones en Ginecología y Obstetricia (SIGO), Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia.
3. Médico Ginecólogo y Obstetra. Profesor, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira; Profesor, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Caldas; Director del Grupo de Investigación MEOCRI, Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-9351-4868>

Declaración sobre el uso de tecnologías de inteligencia artificial generativa en el proceso de redacción: Durante la preparación de este trabajo, los autores utilizaron Chat GPT para la revisión gramatical en la traducción. Tras el uso de esta herramienta, los autores revisaron y editaron el contenido según fue necesario y asumen la plena responsabilidad por el contenido final de la publicación.

Contribuciones de los autores: Los tres autores contribuyeron de manera equitativa en la elaboración del manuscrito. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final enviada para publicación.

Consentimiento de la paciente: Se obtuvo consentimiento informado por escrito por parte de la paciente para la publicación de este reporte de caso y las imágenes que lo acompañan.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado con la publicación de este reporte de caso.

Recibido: 14 de abril 2025

Aceptado: 18 de septiembre 2025

Publicación en línea: 8 de diciembre 2025

Correspondencia:

Fabian Andrés Ruiz Murcia

📍 Carrera 27 #10-02, Pereira, Colombia. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira.
☎ 3045699950
✉ fabianandres.ruiz@utp.edu.co

Citar como: Perilla M, Muñoz A, Ruiz F. Diagnóstico tardío del síndrome de insensibilidad a los andrógenos en una paciente adulta con fenotipo femenino y variante hemizigota c.2391G>A p.(Trp797Ter). Rev Peru Ginecol Obstet. 2025;71(3). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgov71i2803>

Diagnóstico tardío del síndrome de insensibilidad a los andrógenos en una paciente adulta con fenotipo femenino y variante hemizigota c.2391G>A p.(Trp797Ter)

Late diagnosis of androgen insensitivity syndrome in an adult female phenotype patient with a hemizygous c.2391G>A p.(Trp797Ter) variant

Mayerly Patricia Perilla¹, Ana Melissa Muñoz Marin², Fabian Andrés Ruiz Murcia³

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgov71i2803>

RESUMEN

Los Trastornos del Desarrollo Sexual (DSD) son condiciones congénitas que afectan el desarrollo sexual cromosomal, gonadal o fenotípico. Uno de los DSD más comunes es el Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos (SIA), con una prevalencia de 1:60,000 nacimientos vivos. Se caracteriza por genitales externos de apariencia femenina, ausencia de útero y ovarios, y presencia de testículos intraabdominales en individuos con cariotipo 46,XY. Presentamos el caso de una mujer de 29 años con un diagnóstico inicial de síndrome de Rokitansky, que posteriormente fue confirmado como SIA mediante secuenciación genética, se realizó gonadectomía profiláctica para prevenir la malignidad. Este caso resalta la importancia de un diagnóstico oportuno para prevenir complicaciones como tumores gonadales y problemas psicológicos relacionados con la identidad de género. La intervención temprana y el manejo adecuado son fundamentales para el bienestar físico, sexual y emocional de las pacientes con SIA.

Palabras clave: Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos, Trastornos del Desarrollo Sexual, Diagnóstico Genético, Disgenesia Gonadal, Enfermedad Rara

ABSTRACT

Disorders of Sex Development (DSD) are congenital conditions that affect chromosomal, gonadal, or phenotypic sexual development. One of the most common DSDs is Androgen Insensitivity Syndrome (AIS), with a prevalence of 1:60,000 live births. It is characterized by female-appearing external genitalia, absence of the uterus and ovaries, and the presence of intra-abdominal testes in individuals with a 46,XY karyotype. We present the case of a 29-year-old woman with an initial diagnosis of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome, which was later confirmed as AIS by genetic sequencing. Prophylactic gonadectomy was performed to prevent malignancy. This case highlights the importance of timely diagnosis to prevent complications such as gonadal tumors and psychological problems related to gender identity. Early intervention and proper management are essential for the physical, sexual, and emotional well-being of patients with AIS.

Keywords: Androgen Insensitivity syndrome, Disorders of sex development, Genetic diagnosis, Gonadal dysgenesis, Rare disease.

INTRODUCCIÓN

Los Desórdenes de Desarrollo Sexual (DSD) son condiciones congénitas que implican anomalías cromosómicas, gonadales o fenotípicas en el desarrollo sexual, caracterizadas por presentaciones atípicas de los genitales y otras características sexuales⁽¹⁾. Una de las presentaciones más representativas de los DSD es el síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA), siendo la forma más común de DSD relacionados con el cromosoma Y, con una prevalencia estimada de 1:60,000 nacidos vivos. Se manifiesta con genitales externos de aspecto femenino, desarrollo mamario femenino, vagina sin alteraciones, ausencia de útero y ovarios, y testículos intraabdominales, en presencia de un cariotipo 46,XY^(1,2).



Las similitudes fenotípicas y la variedad de etiologías dificultan un diagnóstico preciso, con un manejo oportuno y adecuado. Estas demoras o manejos inadecuados pueden asociarse a complicaciones en la edad adulta, tales como cáncer, infertilidad y trastornos mentales, entre otras^(2,3). El objetivo de este manuscrito es presentar el caso de una paciente con diagnóstico tardío de SIA y realizar una revisión de la literatura sobre la importancia e implicaciones del diagnóstico oportuno.

CASO CLÍNICO.

Paciente de 29 años quien a los 15 años de edad, consultó por amenorrea primaria, se le realizó una resonancia magnética pélvica con contraste donde se documentó agenesia de útero y ovarios, no se reportó perfil hormonal ni cariotipo. Se realizó un diagnóstico inicial de síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) y se dio TRH con estrógenos conjugados orales. Posteriormente, presentó desarrollo mamario y aparición de vello púbico, suspendió el tratamiento debido a dolor pélvico intenso, sin seguimiento posterior por ginecología.

Catorce años después, presenta dolor pélvico crónico, sequedad vaginal y dispareunia asociada a escasa lubricación genital y sofocos, no reportó disfunción sexual y se identificó como mujer cisgénero heterosexual, es decir, una mujer cuya identidad de género coincide con el sexo asignado al nacer y cuya orientación sexual se caracteriza por atracción hacia hombres. Al examen físico, presentó la vulva macroscópicamente sana, escaso vello público, vagina sin alte-

raciones, ausencia de útero no palpable o masas abdominales. La ecografía transvaginal evidenció ausencia de útero y sustitución de ambos ovarios por estructuras quísticas, clasificadas como O-RADS 2.

Presentó niveles de hormona folículo estimulante: 10.48 UI/L, hormona luteinizante: 20.25 UI/L y estradiol: 40 pg/ml, además cariotipo 46,XY. Ante la sospecha de SIA, se realizó un estudio genético del gen AR, que reveló hemicigosis para una variante patogénica: c.2391G>A p.(Trp-797Ter), confirmando la hipótesis diagnóstica.

La resonancia magnética pélvica control, mostró ausencia de útero, con el ovario derecho reemplazado por una estructura quística bilobulada de 1.9 x 1.6 cm y el izquierdo por una estructura trilobulada de 4.3 x 3.2 cm (Figura 1). Ante la sospecha de presencia de gónadas y con el objetivo de reducir el riesgo de malignidad, se realizó gonadectomía laparoscópica sin complicaciones (Figura 2), obteniendo testículos atróficos con espermatocitos (Figura 3), el estudio histopatológico descartó malignidad. Continuó con TRH con marcada mejoría de los síntomas descritos, tras seis meses de seguimiento, no se reportaron complicaciones.

DISCUSIÓN:

El SIA (OMIM: #300068) fue descrito por Morris en 1953 como síndrome de feminización testicular, en una serie de pacientes con fenotipo femenino, genitales externos femeninos, testículos no descendidos y ausencia de genitales internos femeninos^(2,4,5). Es causado por una

FIGURA 1. IMAGEN AXIAL EN T1 (A) E IMAGEN CORONAL EN T1 (B), QUE MUESTRAN TESTÍCULOS QUÍSTICOS BILATERALES (FLECHAS BLANCAS), VEJIGA (PUNTO BLANCO) Y CAVIDAD VAGINAL SIN PRESENCIA DE ÚTERO (FLECHAS NEGROAS).

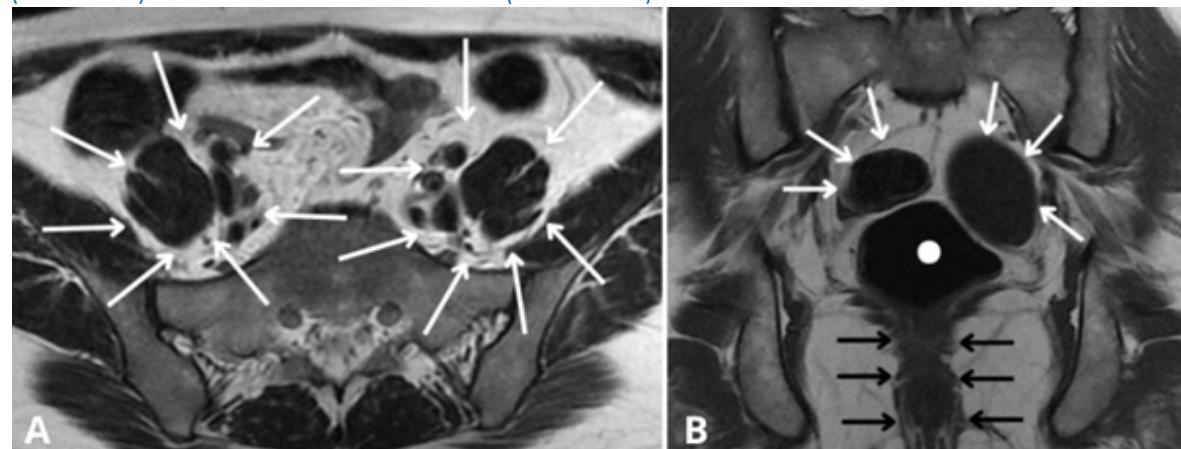




FIGURA 2. IMAGEN INTRAOPERATORIA POR LAPAROSCOPIA QUE MUESTRA LA RESECCIÓN DE ESPERMATOCELE (FLECHAS BLANCAS) EN GÓNADA ATRÓFICA, CON IDENTIFICACIÓN DE ESTRUCTURAS ADYACENTES: PERITONEO (PUNTO BLANCO) E INTESTINO (FLECHAS ROJAS).

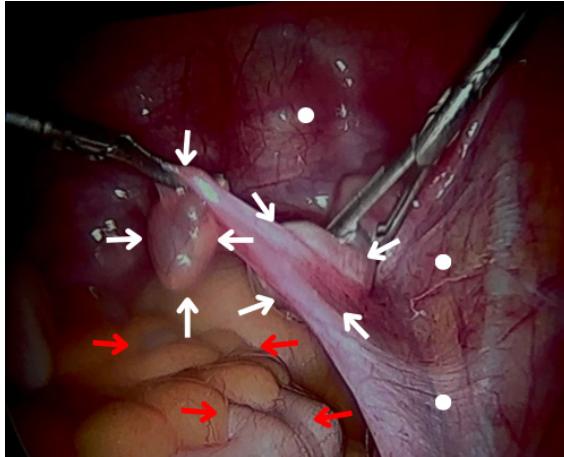


FIGURA 3. PIEZA QUIRÚRGICA TRAS GONADECATOMÍA LAPAROSCÓPICA: TESTÍCULOS ATRÓFICOS BILATERALES CON ESPERMATOCELES.



mutación genética en el gen del receptor de andrógenos (AR) (OMIM: *313700), localizado en la región Xq12. Su disfunción genera un defecto en la señalización hormonal adecuada, alterando el desarrollo embrionario, esto ocurre porque la región SRY del cromosoma Y desencadena el desarrollo de los testículos primordiales, los cuales producen testosterona, favoreciendo la formación del epidídimo, conductos deferentes y vesículas seminales a partir de los conductos de Wolff. La dihidrotestosterona permite el desarrollo de próstata, pene y escroto, mientras que la hormona antimülleriana (AMH) evita la formación de órganos internos femeninos al inducir la regresión de los conductos de Müller⁽⁵⁻⁷⁾.

El caso presentado corresponde a una paciente con insensibilidad completa, con genitales externos femeninos, ausencia de órganos internos femeninos y presencia de testículos abdominales^(7,8). Durante la pubertad, el desarrollo mamario y la distribución del tejido adiposo son típicamente femeninos debido a la conversión

de andrógenos en estrógenos. El vello púbico y axilar suele ser escaso o ausente, y la vagina tiene una longitud suficiente para permitir las relaciones sexuales, por lo que no suele ser motivo de consulta, la amenorrea primaria constituye una de las razones más frecuentes de atención médica, como ocurrió en nuestra paciente^(7,8).

El SIA muestra niveles elevados de LH y testosterona en comparación con los rangos femeninos, mientras que la FSH suele estar en valores normales, probablemente por la inhibición ejercida por la inhibina gonadal. Los niveles de estradiol son bajos o límitrofes en comparación con los valores femeninos^(8,9). En nuestra paciente, el perfil hormonal mostró niveles significativamente elevados de LH y niveles de estradiol cercanos al límite inferior, lo que motivó la reevaluación del diagnóstico inicial de síndrome de Rokitansky y permitió establecer el diagnóstico correcto.

El diagnóstico del SIA se basa en la presentación clínica, pruebas de laboratorio, estudios de imagen y un cariotipo 46,XY, siendo confirmado mediante el análisis del gen AR^(1,4,6). Es posible realizar el diagnóstico prenatal temprano mediante la detección de discordancia entre el sexo fenotípico y el cromosómico, utilizando ADN fetal obtenido de células maternas. Sin embargo, este hallazgo suele ser incidental durante estudios para aneuploidías^(2,3). En el caso de nuestra paciente, el diagnóstico fue confirmado por la presencia de una variante mutada que genera pérdida de función del gen AR, la cual ha sido previamente descrita y se encuentra registrada en bases de datos de variantes genéticas⁽⁶⁾.

Históricamente, se recomendaba la gonadectomía temprana para prevenir tumores de células germinales, seguida por TRH similar a la utilizada en mujeres postmenopáusicas [9]. No obstante, preocupaciones sobre la incidencia real de malignidad, consideraciones éticas respecto a la privación hormonal, autonomía en las decisiones sexuales y el impacto en la salud mental han modificado el paradigma terapéutico actual⁽¹⁰⁾. Actualmente, se sugiere una conducta conservadora, posergando la gonadectomía hasta la pubertad espontánea, inducida por la aromatización de la testosterona en estrógenos⁽¹¹⁾, en nuestra paciente, debido al retraso en el diagnóstico y la exposición previa al tratamiento hormonal, se consideró un riesgo elevado de malignidad y se optó por la gonadectomía.



En el diagnóstico diferencial deben considerarse otras etiologías que pueden alterar el desarrollo de los genitales masculinos en individuos con cariotipo 46,XY, debido a variantes genéticas, alteraciones en la secreción hormonal o insensibilidad periférica a los andrógenos⁽⁹⁾. Estas incluyen mutaciones en el gen SRY, deficiencia de 5-alfa-reductasa, síndrome de Swyer, deficiencia de 17-alfa-hidroxilasa o el síndrome de Smith-Lemli-Opitz^(2,5,9). Frecuentemente el SIA se subdiagnostica o se confunde con MRKH hasta la adultez, especialmente cuando se omite cariotipo o se interpreta de forma inadecuada la imagen, tal como ocurrió en nuestro caso, dando evidencia para sugerir la inclusión sistemática de cariotipo y panel molecular.

Un diagnóstico oportuno permite establecer un manejo adecuado, evitando complicaciones físicas, riesgo de trastornos metabólicos o neoplasias, así como alteraciones emocionales o psiquiátricas relacionadas con la identidad de género u orientación sexual⁽¹²⁾. No obstante, nuestra paciente no presentó ninguna de estas situaciones a pesar del diagnóstico tardío, de acuerdo con evidencia reciente que desaconseja la gonadectomía prepuberal sistemática, dado el bajo riesgo de malignidad antes de la pubertad y la ventaja de permitir una pubertad espontánea por aromatización periférica⁽¹³⁾. Se recomienda un enfoque multidisciplinario integral que incluya información sobre el patrón de herencia, el reconocimiento de casos familiares con fenotipo femenino, y el manejo adecuado de los riesgos específicos de la enfermedad.

CONCLUSIÓN:

El Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos es un trastorno muy poco frecuente del desarrollo sexual, que se presenta en individuos con cariotipo XY y fenotipo femenino. El diagnóstico temprano es fundamental para prevenir consecuencias tanto orgánicas como psicológicas, incluyendo el desarrollo de tumores gonadales. La paciente recibió manejo quirúrgico, TRH y acompañamiento psiquiátrico, lo que permitió un seguimiento adecuado y una notable mejoría clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Houk CP, Hughes IA, Ahmed SF, Lee PA. Summary of consensus statement on intersex disorders and their management. *Pediatrics*. 2006 Aug;118(2):753-7. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0737>
2. Acién P, Acién M. Disorders of Sex Development: Classification, Review, and Impact on Fertility. *J Clin Med*. 2020 Nov 4;9(11):3555. <https://doi.org/10.3390/jcm9113555>
3. Conway GS. Differences in Sex Development (DSD) and related conditions: mechanisms, prevalences and changing practice. *Int J Impot Res*. 2023;35(1):46-50. <https://doi.org/10.1038/s41443-022-00606-z>
4. OMIM [Internet]. Johns Hopkins University; c1966-. Androgen Insensitivity Syndrome; MIM:300068. [cited 2025 Sep 14]. Available from: <https://omim.org/entry/300068>
5. Tyutyusheva N, Mancini I, Baroncelli GI, D'Elios S, Peroni D, Meriggiola MC, et al. Complete Androgen Insensitivity Syndrome: From Bench to Bed. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 27;22(3):1264. <https://doi.org/10.3390/ijms22031264>
6. OMIM [Internet]. Johns Hopkins University; c1966-. Androgen Receptor; MIM:313700. [cited 2025 Sep 14]. Available from: <https://omim.org/entry/313700>
7. Lanciotti L, Cofini M, Leonardi A, Bertozzi M, Penta L, Esposito S. Different Clinical Presentations and Management in Complete Androgen Insensitivity Syndrome (CAIS). *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Apr 9;16(7):1268. <https://doi.org/10.3390/ijerph16071268>
8. Liu Q, Yin X, Li P. Clinical, hormonal and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in 39 Chinese patients. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020 Apr 28;18(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00593-0>
9. Grinspon RP, Bergadá I, Rey RA. Male Hypogonadism and Disorders of Sex Development. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Apr 15;11:211. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00211>
10. Weidler EM, Baratz A, Muscarella M, Hernandez SJ, van Leeuwen K. A shared decision-making tool for individuals living with complete androgen insensitivity syndrome. *Semin Pediatr Surg*. 2019 Oct;28(5):150844. <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2019.150844>
11. Weidler EM, Linnaus ME, Baratz AB, Goncalves LF, Bailey S, Hernandez SJ, et al. A Management Protocol for Gonad Preservation in Patients with Androgen Insensitivity Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019 Dec;32(6):605-11. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2019.06.005>
12. Kristesashvili J, Kobaladze L, Chipashvili M, Jibladze A. Sex assignment and psychosexual peculiarities of individuals with different forms of androgen insensitivity syndrome: A qualitative study. *Int J Reprod Biomed*. 2024 Jan 25;21(12):985-994. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v21i12.15036>
13. Barros BA, Oliveira LR, Surur CRC, Barros-Filho AA, Maciel-Guerra AT, Guerra-Junior G. Complete androgen insensitivity syndrome and risk of gonadal malignancy: systematic review. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2021 Mar;26(1):19-23. <https://doi.org/10.6065/apem.2040170.085>