

## Artículos científicos

### Síndrome de Insensibilidad Androgénica: presentación de un caso de discordancia entre ecografía pre y postnatal y estudios genéticos moleculares

[Discordance between prenatal ultrasound and molecular test in differences in sex development]

Mirna Chung<sup>1</sup>, Indira Herrera<sup>1</sup>, Jorge D Mendez-Rios<sup>2,3</sup>, Allissan Orobio<sup>4</sup>, Miguel Manzano<sup>4</sup>, Tania T Herrera<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Genética Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Panamá, Rep. de Panamá; <sup>2</sup>Sección de Genética y Citogenética, Caja de Seguro Social, Panamá, Rep. de Panamá; <sup>3</sup>Escuela de Medicina, Universidad Interamericana de Panamá, Rep. de Panamá; <sup>4</sup>Centro de Investigación Médica Pacífica Salud, Hospital Punta Pacífica, Panamá, Rep. de Panamá.

#### Palabras Claves

Síndrome de insensibilidad androgénica, ecografía prenatal, trastorno del desarrollo sexual, estudio moleculares.

#### Keywords:

Androgen insensitivity syndrome, prenatal ultrasound, differences in sex development, molecular test.

#### Correspondencia

Tania T Herrera  
mirna020@gmail.com

#### Recibido

21 de julio de 2022

#### Aceptado

31 de diciembre de 2022

#### Publicado

27 de enero de 2023

#### Uso y reproducción

Publicación de libre uso individual, no comercial. Prohibida la distribución para otros usos sin el consentimiento el editorial.

#### Aspectos bioéticos

Los autores declaran no existir conflicto de interés asociado a este manuscrito y la obtención de consentimiento informado de los pacientes.

#### Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo para este trabajo.

## Resumen

**Introducción:** El síndrome de insensibilidad androgénica es un desorden genético y un tipo de trastorno del desarrollo sexual. Es la feminización de los genitales externos evaluados al nacimiento cuando el genotipo es 46, XY.

**Objetivo:** Presentar la clínica, estudios moleculares, ultrasonidos durante el embarazo y del recién nacido con trastorno de diferenciación sexual.

**Caso Clínico:** Femenina de 35 años con tercer embarazo, feto único, con resultado de cribado genético prenatal no invasivo ampliado de aneuploidias cromosómicas y determinación del sexo fetal a la semana 11 de gestación con sexo genético masculino, ultrasonido con ángulo del tubérculo genital de menos de 30° indicativo de sexo fenotípico femenino y ecografía postnatal con sexo gonadal masculino. Panel molecular genético con una variante patogénica para el Gen AR, en hemizigosis, asociado a Síndrome de Insensibilidad Androgénica.

**Conclusión:** La discordancia sexual fenotipo-genotipo puede indicar una condición genética, cromosómica o bioquímica subyacente. El manejo conjunto interdisciplinario y el consejo genético permite el diagnóstico molecular neonatal temprano de la condición.

## Abstract

**Introduction:** Androgen insensitivity syndrome is a genetic disorder and a type of sexual development disorder. It is characterized by the evident feminization of the external genitalia at birth in an individual with the 46, XY genotype.

**Aim:** To present the clinic, molecular studies, obstetric ultrasonography of the first trimester and ultrasound of the newborn with sexual differentiation disorder.

**Clinic case:** 35-year-old female with third pregnancy, singleton fetus, with extended non-invasive prenatal genetic screening for chromosomal aneuploidies and fetal sex determination at week 11 of gestation with male genetic sex, ultrasound with genital tubercle angle less than 30° indicative of female phenotypic sex and postnatal ultrasound with male gonadal sex. Genetic molecular panel with a pathogenic variant for the AR gene, in hemizygosis.

**Conclusion:** Early detection of phenotype-genotype sexual discordance is important as it may indicate an underlying genetic, chromosomal, or biochemical condition, allowing timely critical counseling and postnatal treatment.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Insensibilidad Androgénica (SIA) es un trastorno del desarrollo sexual ligado al cromosoma X, con patrón de herencia recesiva. Está caracterizado por genitales externos femeninos, genitales ambiguos o defectos variables de la virilización de un individuo 46, XY. En estas pacientes la mutación del gen de receptor de andrógenos que mapea en Xq11-Xq12, impide la acción de la testosterona [1-5].

El diagnóstico prenatal (DP) es el conjunto de técnicas que hacen posible la detección de varios tipos de enfermedades congénitas, durante el primer y segundo trimestre de gestación.

El DP se divide en dos: pruebas prenatales no invasivas (tamizaje ecográfico, ADN fetal en sangre materna) e invasivas (biopsia de vellosidades coriales y amniocentesis [4,6-9].

El ADN libre de células circulantes de origen fetal (143bp) comprende aproximadamente el 5-20% del ADN materno libre (166bp) que se encuentra presente a partir de las 10 semanas de gestación y deriva principalmente de la placenta [6,7].

La existencia de estas células ha permitido la introducción del tamizaje prenatal no invasivo para aneuploidías (NIPT), y el diagnóstico prenatal no invasivo de desórdenes monogénicos (NIPD) [6,10].

El NIPT es una prueba de cribado, que cuando presenta un resultado con riesgo alto, debe ser confirmado con una prueba invasiva. Una amplia variedad de causas puede provocar un falso positivo, por ejemplo: un gemelo evanescente, mosaicismo placentario confinado, trasplante en la madre, neoplasia maligna materna, discordancia del fenotipo XX genotipo-XY, discordancia del fenotipo XY genotipo-XX [6,8].

Actualmente el NIPD sólo se ha autorizado, fuera de la investigación, específicamente para mutaciones FGFR3 causantes de acondroplasia y displasia tanatófica. Siempre y cuando exista historia familiar o los hallazgos de la ecografía prenatal orientan hacia una condición en particular [8].

Sin embargo, comercialmente el ADN fetal en sangre materna es utilizado para evaluar aspectos tan controvertidos como microdeleciones, sexo fetal, mutaciones de novo en enfermedades AD, entre otros.

Este año la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos emitió una advertencia sobre NIPT y la pobre tasa de detección que presenta en microdeleciones [10].

Adicionalmente sabemos que también presenta una ma-

yor tasa de falsos positivos para las anomalías de los cromosomas sexuales (SCA), particularmente para la monosomía X [8-10].

El sexo fetal, como lo indican las pruebas de ADN fetal, puede ser incongruente con una apariencia genital en las imágenes de ultrasonido prenatal, un fenómeno conocido como discordancia genotipo-fenotipo [9].

El objetivo es presentar la clínica, estudios moleculares, ultrasonidos durante el embarazo y del recién nacido con trastorno de diferenciación sexual.

## CASO CLÍNICO

Mujer caucásica de 35 años, gesta 3, cesárea 2 (G3C2), antecedentes de hijo con malformación adenomatoidea quística pulmonar y antecedente familiar de hipospadias. Refiere historia positiva para hipotiroidismo.

Durante la asesoría genética, se explica detalladamente las técnicas no invasivas e invasivas para el diagnóstico prenatal (Ver Tabla 1).

La pareja decide la realización de ADN fetal en sangre materna, junto con ecografía prenatal. El resultado del ADN fetal demuestra un riesgo bajo para aneuploidías, con presencia de cromosoma Y compatible sexo genético masculino.

Durante la ecografía del primer trimestre no se observan anomalías, sin embargo, se identifica probable sexo fetal femenino (Figura 1a).

La ecografía estructural a las 18 semanas muestra ecogenicidad variable a nivel riñón izquierdo y se observan genitales externos femenino. No se observan anomalías cardíacas ni del sistema nervioso central.

Se presentan los riesgos, beneficios y limitaciones de otros estudios genéticos como cariotipo, hibridación genómica comparativa (CGH) y NIPT. La pareja decide repetir estudio ADN fetal en sangre materna, que corrobora un feto de sexo masculino.

En la semana 24+6 de gestación con hallazgo ultrasonográfico de riñón izquierdo con quiste corticales y se confirma genitales externos femeninos (Figura 1b).

A las 37 semanas de gestación con interrupción vía cesárea por cesárea previa con peso de 2,750 gramos, sin complicaciones.

Al examen físico del recién nacido se palpa estructura ovoidea en lo que aparenta labios mayores. En su primer

Tabla 1. Técnicas de Diagnóstico prenatal y estudios postnatales

Estudios	Edad gestacional o postnatal	Resultados
cfDNA fetal en sangre materna	Semana 11 de gestación	Porcentaje de ADN fetal libre: 9.06911%, con riesgo bajo o negativo para aneuploidías de los cromosomas completos, sexo fetal con la presencia de cromosoma Y y bajo riesgo para aneuploidías parciales (CNVs) o microdeleciones
USG obstétrico	Semana 11 de gestación	Riñón izquierdo con quistes y ecogénico, translucencia nucal normal, ángulo del tubérculo genital <30°, correspondiente al sexo genital femenino
USG obstétrico y Cálculos de riesgo para cromosopatía con software de la fundación materno fetal	Semana 14 de gestación	Edad gestacional por longitud cráneo caudal de 13+4 semanas, evaluación anatómica fetal sin alteraciones estructurales. Cálculo de riesgo para cromosopatía con probabilidades de bajo riesgo para trisomía 21, 13 y 18.
USG obstétrico	Semana 18 de gestación	Genitales externos femenino y riñón izquierdo ecogénico. Resto anatomía fetal normal
cfDNA fetal en sangre materna	Semana 18 de gestación	El análisis de ADN fetal con un 96% de sensibilidad estima un feto de sexo masculino
USG obstétrico	Semana 24 <sup>+6</sup> de gestación	Riñón derecho normal, riñón izquierdo 2.1 cm con quistes corticales 3.2 x 1.5 cm, vejiga urinaria normal y líquido amniótico normal
USG región inguinal y vulvar	Día 1 postnatal	Presencia de imágenes ovoideas, homogéneas, de bordes bien definidos ubicadas a nivel de los labios mayores que sugiere la presencia de testículos. No se muestran lesiones focales sólidas, quísticas, ni calcificaciones. Se evidencian epidídimos de aspecto sonográfico conservado. Canales inguinales no muestra presencia de líquido, ni hernias.
UDG abdominal y pélvico	Día 1 postnatal	Riñón izquierdo displásico multiquístico, riñón derecho normal y en la excavación pélvica no se observa genitales internos femeninos (útero y ovarios)
Cariotipo de sangre periférica	Día 1 postnatal	46, XY
Panel molecular para desórdenes del desarrollo sexual	Día 1 postnatal	Se identifica una variante patogénica en el Gen AR (receptor de andrógeno) asociado a síndrome de Insensibilidad Androgénica. Variante c.2599G>A (p. Val867Met) en hemizigosis.

día de vida se realiza estudios de imagen (Figura 2), estudios citogenético y molecular para confirmar el diagnóstico de Síndrome de Insensibilidad Androgénica, con sexo genético 46, XY, sexo gonadal masculino y sexo genital Femenino.

La paciente otorgó consentimiento informado, de manera escrita, para la publicación de este caso.

## DISCUSIÓN

Presentamos un caso de Síndrome de Insensibilidad Androgénica, el cual se sospechó inicialmente por la discordancia genotipo-fenotipo con el uso de NIPT y ecografías en el primer trimestre del embarazo. Además, el hallazgo ecográfico de las anomalías del sistema urogenital es importante para el diagnóstico diferencial de los trastornos del desarrollo sexual. Se ha demostrado que solo el 24% de los casos con trastorno del desarrollo sexual se diagnostican prenatalmente [1-5].

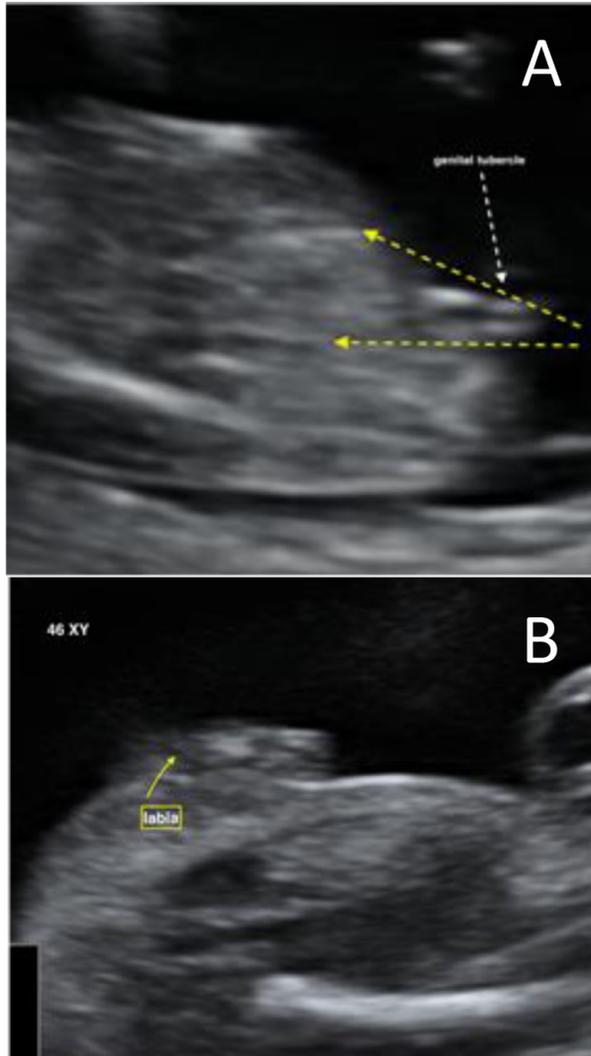
El origen del desarrollo y las fases de TDS inicia en las células germinales primordiales donde aparecen por primera vez en la capa ectodérmica externa (epiblasto proximal) del embrión desde donde migran a la cresta

urogenital, que es el sitio de la futura gónada [1,5,9]. Alrededor de la quinta semana embrionaria, se forman los conductos wolffiano y mulleriano, los pliegues tubérculos y urogenitales genitales [2].

Después de este estado biopotencial entre 8 y 14 semanas, se produce una fase diferenciada de genitales gonadales y externos [9]. En los hombres, los testículos producen la testosterona andrógena que se reduce a dihidrotestosterona (DHT) por la acción de la enzima 5-alfa reductasa. La afinidad de la DHT con el receptor de andrógenos amplifica la acción de los andrógenos en los genitales externos.

Resultando en el desplazamiento anterior, fusión de la hinchazón genital para formar un escroto y fusión de los pliegues genitales para formar el eje del pene. En las mujeres, los genitales externos se convierten en un fenotipo femenino para la ausencia de testículos y la secreción independiente de hormonas ováricas [2,5].

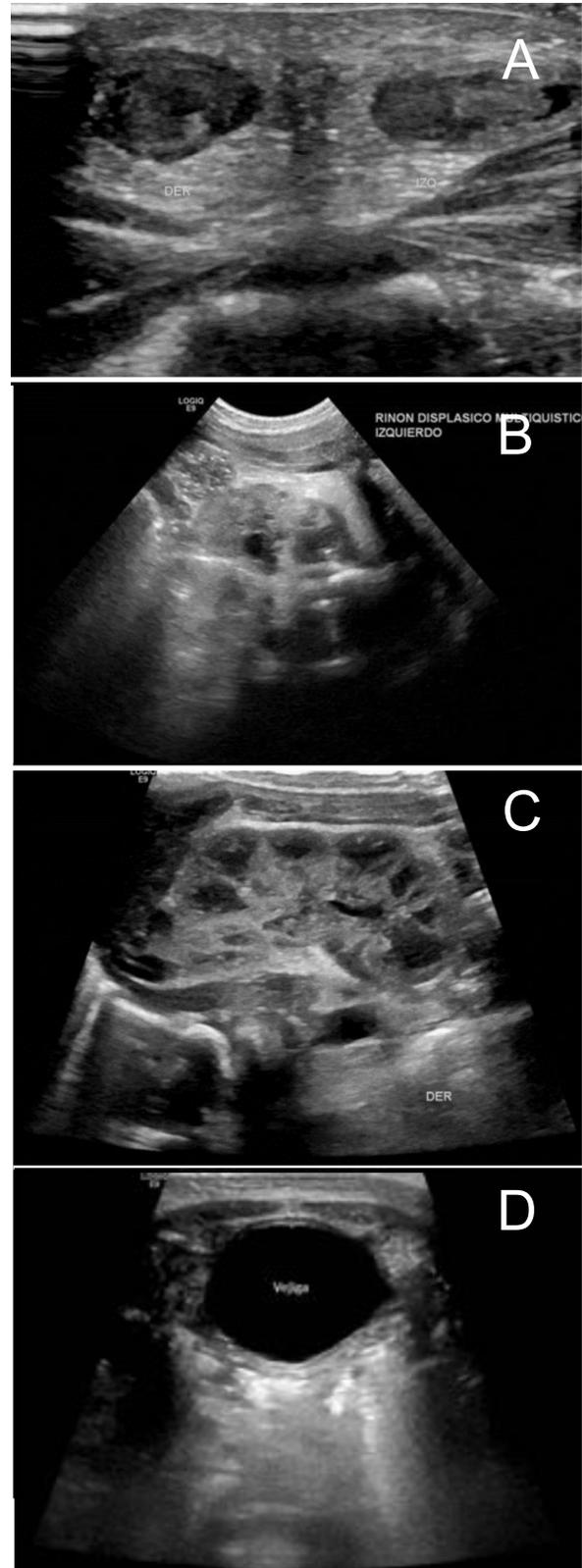
Los NIPT aprovechan la capacidad de amplificar y secuenciar el ADN libre de células presente en el plasma de pacientes embarazadas para el análisis de secuencias genómicas maternas y fetales. Aunque NIPT tiene una alta sensibilidad y seguridad, también heredó las limitaciones de la mayoría de las plataformas de diagnóstico

**Figura 1.** Ultrasonido durante el embarazo.

*Ultrasonido durante el embarazo: A) ecografía 11-12 semanas con ángulo del tubérculo genital menor de 30 grados compatible con sexo fenotípico femenino. B) ecografía de 24 semanas de gestación labios femeninos, sin visualización de pene o escroto*

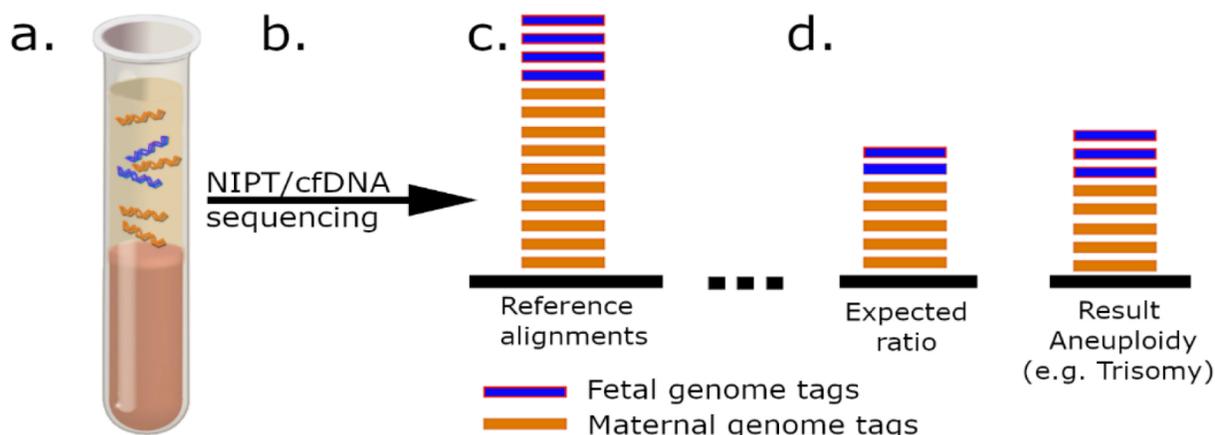
basadas en secuencias [8,10]. Por ejemplo, los NIPT son incapaces de identificar los loci correctos de los que se deriva una secuencia particular leída, y reconocen su origen utilizando el genoma de referencia. Sin embargo, con el uso de la secuenciación paralela masiva, se puede estimar la abundancia relativa de una secuencia leída en relación con la relación ADN materno-fetal (Figura 4). Este enfoque permite una detección de alta sensibilidad y alta especificidad de anomalías genéticas como las aneuploidías.

Cuando hay eventos genéticos distintos de las aneuploidías, la capacidad del método para identificar esos cambios genómicos puede ser insuficiente. Estas limitantes deben ser conocidas y enfatizadas durante el consejo genético. En nuestro caso, el resultado de panel molecular de genes con una mutación en hemicigosis para el Gen AR, confirma el diagnóstico de síndrome de insensibilidad androgénica.

**Figura 2.** Rastreo ultrasonográfico del recién nacido.

*Se muestra rastreo ultrasonográfico del recién nacido. A) ultrasonido (US) de tejido blando a nivel de la región inguinal y vulvar con hallazgos de testículos, B) US abdominal con riñón izquierdo displásico multiquistico, C) US abdominal con riñón derecho normal, C) US pelvico ausencia de genitales internos (ausencia de útero y ovario)*

**Figura 3.** Representación esquemática de NIPT y determinación de aneuploidía.



El método NIPT permite la detección de ADN materno y fetal a) Están presentes en una proporción particular en el plasma. b) Después de la purificación del ADN y la preparación de la biblioteca NGS, el ADN se secuencia y las lecturas (también conocidas como etiquetas) se asignan al genoma de referencia c). La proporción de lecturas maternas y fetales se calcula a lo largo de los genomas y se utiliza para determinar la d) proporción de ADN esperada para un genotipo normal. Las diferencias en la proporción esperada con un aumento de etiquetas fetales definen una trisomía fetal, mientras que un número más bajo de etiquetas para un cromosoma en particular especifica una monosomía fetal.

## CONCLUSIONES

La discordancia sexual fenotipo-genotipo puede indicar una condición genética, cromosómica o bioquímica subyacente. El manejo conjunto interdisciplinario y el consejo genético permiten el diagnóstico molecular neonatal temprano de esta rara condición.

## REFERENCIAS

- [1] Gottlieb B, Trifiro MA. Androgen Insensitivity Syndrome. 1999 Mar 24 [Updated 2017 May 11]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1429/>
- [2] Audí Parera L, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA, et al. Anomalías del desarrollo sexual. Desarrollo sexual diferente. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019;1:1-19. Disponible en: [www.aeped.es/protocolos/](http://www.aeped.es/protocolos/)
- [3] García-Acero M, Moreno O, Suárez F, Rojas A. Trastornos del desarrollo sexual: estado actual y avances en el abordaje diagnóstico [Internet] *Curr Urol* 2019;13:169-178. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6976999/>
- [4] Esteban Bueno G, Sánchez Jimenez J, Orellana Alonso C, Villar Cómez de las Heras K, Gutiérrez VM, Ortiz Uriarte R, et al. Conocimiento de las Técnicas de Diagnóstico Prenatal

por Parte de los Médicos de Atención Primaria. *Salud Ciencia. España* [Internet]. 2014 ;20:465-70. Disponible en: [www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/136556](http://www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/136556)

- [5] Yuan SM, Zhang YN, Du-Juan, Li W, Tu CF, Meng. Lan-Lan, et al. Características fenotípicas y moleculares de los pacientes con síndrome de insensibilidad a los andrógenos [Internet]. *Asian J Androl*. 2018 Sep-Oct; 20(5): 473-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6116692/>
- [6] Opinión del Comité APA No. 640, *Obstetricia y Ginecología*. 2015; 126(3); e31-e37. doi: 10.1097/AOG.0000000000001051
- [7] Huamán, M. Procedimientos invasivos en el diagnóstico prenatal. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2010; 56(4):258-262. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=323428198003>
- [8] Scotchman E, Shaw J, Paternoster B, Chandler N, Chitty LS. Non-invasive prenatal diagnosis and screening for monogenic disorders. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 2020 Oct 1;253:320-7. Disponible en: <http://www.ejog.org/article/S0301211520305030/fulltext>.
- [9] Chitayat D, Glanc P. Diagnostic approach in prenatally detected genital abnormalities. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2010 Jun 1;35(6):637-46. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.7679>
- [10] ACOG Statement on FDA Warning on Genetic Non-Invasive Prenatal Screening Tests | ACOG [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.acog.org/news/news-releases/2022/04/statement-on-fda-warning-genetic-non-invasive-prenatal-screening-tests>