

Complete androgen insensitivity – case report

Síndrome de insensibilidade completa aos androgénios – caso clínico

Bárbara Sousa Faria*, Pedro Valente**, Carla Marinho**, Ana Morgado***, Joaquim Lindoro****
Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Penafiel

Abstract

Androgen-Insensitivity Syndrome is a genetic X-linked inherited condition, which consists in abnormal sexual differentiation of 46XY individuals due to abnormalities in the androgen receptors. When insensitivity is complete, a female phenotype is expected, and the testicles are located in the abdominal cavity, inguinal canals or large labia.

Keywords: Androgen-Insensitivity Syndrome; Infertility; Laparoscopy.

INTRODUÇÃO

A diferenciação sexual inicia-se na fecundação, com o estabelecimento do sexo cromossómico, e termina na puberdade, no processo de maturação sexual. Até à sexta semana de desenvolvimento, o embrião apresenta gónadas e genitais externos indiferenciados e bipotenciais e dois conjuntos de ductos genitais internos: os ductos de Wolff e os ductos de Müller. No início da sétima semana do desenvolvimento embrionário, a presença do cromossoma Y, mais especificamente do gene SRY, vai determinar a diferenciação das gónadas indiferenciadas em testículos. A testosterona que entretanto é segregada pelas células de Leydig fetais vai levar à diferenciação dos ductos de Wolff nos epidídimos, canais deferentes e vesículas seminais entre a 9^a e a 13^a semana, ao mesmo tempo que a hormona anti-mülleriana segregada pelas células de Sertoli vai induzir a regressão dos ductos de Muller, impedindo o desenvolvimento dos órgãos reprodutores femininos. Os genitais externos iniciam igualmente a sua diferenciação em pénis, escroto e uretra peniana, para a qual será necessária uma adequada concentração de testosterona e dihidrotestosterona, assim como uma boa funcionalidade do sistema de recetores de androgénios; caso contrário, ocorre falha no processo de virilização, resultando um fenótipo feminino.

A Síndrome de Insensibilidade aos Androgénios (SIA) é uma condição genética de herança recessiva ligada ao X, que afeta os indivíduos 46 XY, em que mutações com diminuição ou perda de função da atividade dos recetores de androgénios levam à falha total (forma completa, SICA) ou parcial (SIPA) do processo de virilização. Na forma completa da SIA, de prevalência estimada de 1:20.000¹, os indivíduos geneticamente masculinos apresentam um fenótipo feminino, apesar da presença de testículos, habitualmente retidos na cavidade abdominal, região inguinal ou grandes lábios, e de concentrações hormonais de androgénios normais para o sexo masculino. Por vezes estão presentes resquícios de estruturas müllerianas e os genitais externos femininos podem apresentar certo grau de hipoplasia. A vagina termina em fundo-de-saco e os pelos púbicos e axilares são habitualmente escassos. Não havendo testosterona ativa durante o desenvolvimento no sentido de inibir o crescimento da mama e mediante a conversão desta hormona em estrogénios no tecido periférico, vai ocorrer um crescimento e desenvolvimento mamário dentro do esperado para mulher. São mulheres habitualmente altas e magras com membros alongados. Também a orientação psico-social é totalmente feminina e, legal e socialmente, são mulheres.

Já na forma parcial (SIPA), resultante de mutações menos deletérias, a variabilidade fenotípica é extensa, podendo, num extremo, os indivíduos aparentar um fenótipo predominantemente feminino, com registo apenas de fusão posterior dos lábios e/ou clitoromegália e, noutro extremo, um fenótipo tipicamente masculino apenas com traços ligeiros de subvirilização nomeadamente sob

*Interna do Internato Complementar de Ginecologia e Obstetrícia

**Interno do Internato Complementar de Urologia

***Assistente Graduado em Ginecologia e Obstetrícia

****Director de Serviço de Urologia

a forma de infertilidade. Diferentes fenótipos ambíguos ocupam lugar entre os referidos extremos.

CASO CLÍNICO

Descrevemos um caso de uma mulher de 33 anos, com vida sexual ativa, enviada à Consulta de Apoio à Fertilidade do Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, por história de infertilidade primária no contexto de uma amenorreia primária nunca estudada.

Sem outros antecedentes médicos ou cirúrgicos de relevo, na abordagem da história familiar, constatou-se a existência de uma tia materna e de uma irmã com quadro de amenorreia primária, igualmente não estudadas. Negava hábitos tabágicos ou alcoólicos, assim como toma habitual de qualquer medicamento.

À observação constatou-se um biótipo longilíneo com 172 cm de altura e 65 kg de peso (IMC: 22), com desenvolvimento mamário e genital adequado e pilosidade escassa. Ao exame ginecológico verificaram-se vulva e períneo normais e presença de pelos púbicos escassos. A vagina tinha profundidade e amplitude normais, terminando em fundo de saco, não se identificando o colo uterino.

Ecograficamente não se detetaram órgãos genitais internos.

Colocadas as hipóteses de diagnóstico mais prováveis, por ordem de probabilidade, a Síndrome de Insensibilidade Completa aos Androgénios (SICA) e a Agenesia Mülleriana/Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, foram pedidas a RMN pélvica, o cariótipo e o estudo hormonal.

A RMN confirmou a ausência de útero, apenas mencionando uma “imagem filiforme com hipossinal nas sequências ponderadas em T1 e T2, suprajacente à vagina e posterior ao plano da bexiga, no seu conjunto, sugerindo aspeto de agenesia uterina”. O cariótipo confirmou tratar-se de um indivíduo 46XY, pelo que foi adicionalmente pedida a sequenciação do gene AR (Recetor de Androgénio), que detetou a presença da mutação **c.2257C>T (p.Arg753*)**² e confirmou o diagnóstico e etiologia. O estudo hormonal foi sugestivo de hipogonadismo hipergonadotrófico com níveis de androgénios normais para o sexo masculino (Estradiol: 35 pg/mL, FSH: 25,6 mUI/mL, LH: 25,7 mUI/mL, Testosterona livre: 8,6 pg/mL, Prolactina: 7,2 ng/mL).

Foi efetuada laparoscopia exploradora com identificação das gónadas masculinas localizadas na cavida-

de pélvica ao nível dos vasos ilíacos, bilateralmente (Fig.1), e feita a sua remoção (Fig.2). O exame histológico mostrou parênquima testicular com túbulos seminíferos revestidos por células de Sertoli e estroma com saliência de células de Leydig intersticiais e com esboço nodular, não se identificando sinais de malignidade.

A paciente teve um pós-operatório sem intercorrências, tendo iniciado terapêutica de reposição hormonal com estrogénios – *estradiol 1 mg* - de forma contínua.

DISCUSSÃO

A Síndrome de Insensibilidade aos Androgénios é a terceira causa mais frequente de amenorreia primária, depois de disgenésia gonadal e agnésia mülleriana.

O diagnóstico desta Síndrome é, desde o momento da anamnese, fortemente sugerido pela história familiar de amenorreia primária e clinicamente estabeleci-

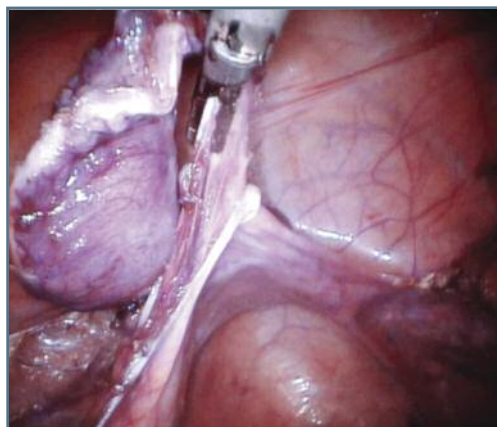


FIGURA 1. Gonadectomia laparoscópica



FIGURA 2. Gonadectomia laparoscópica

do pelos seguintes achados: presença de uma vagina em fundo-de-saco, ausência de útero e de trompas ao exame físico e ecográfico, níveis de testosterona aumentados e um cariótipo masculino 46 XY.

O teste genético molecular do gene AR, único gene conhecido associado a esta síndrome, deteta as mutações em mais de 95% dos indivíduos com esta patologia e estabelece o diagnóstico definitivo.

A maioria dos casos é diagnosticada na infância, devido à ocorrência frequente de hérnias inguinais ou na puberdade, pela amenorreia primária, o que torna este caso ainda mais atípico e inusual.

Atentos à possibilidade de ocorrência de transformação maligna das gónadas, sobretudo em Disgerminomas e Gonadoblastomas, que, segundo a literatura, tem um incremento maior após a puberdade e pode alcançar os 3.6% e os 33% aos 25 e aos 50 anos de vida, respetivamente³, e cientes também da dificuldade de um diagnóstico precoce de malignidade, devido à frequente localização das gónadas em posição inacessível ao exame clínico, decidimos finalizar a abordagem com a realização de laparoscopia diagnóstica e terapêutica, com a identificação e remoção das gónadas. Pelos mesmos motivos convocámos as outras duas familiares com amenorreia primária para orientação médica adequada. Infelizmente, ambas recusaram o atendimento.

A terapêutica de substituição com estrogénios é re-

comendada logo após a gonadectomia, no sentido da prevenção da sintomatologia neuro-vegetativa decorrente da privação hormonal, do risco de doença cardiovascular e osteoporose, assegurando também a continuidade do bem-estar físico e sexual destas mulheres.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shilpa Chaudhari, Shivani Sharma. Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *J Obstet Gynaecol India*. 2012 December; 62(Suppl 1): 75-77.
2. Melo KF et al. Síndrome de insensibilidade aos andrógenos: análise clínica, hormonal e molecular de 33 casos. *Arq Bras Endocrinol Metab* vol.49 no.1 São Paulo Jan./Feb. 2005
3. N Deepika, A Kumar. Complete androgen insensitivity syndrome: A rare case report. *Int J Pharm Biomed Res* 2013, 4(4), 206-208.
4. Bangsboll S, Qvist I, Lebech PE, Lewinsky M. Testicular feminization syndrome and associated gonadal tumors in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:63-6.
5. Speroff L, Fritz MA. Incompletely Masculinized Males, in: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 7th Edition, 2005, Part II, chap.9: 339-5
6. Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HF, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2664.
7. Cools M, Drop SL, et al. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev*. 2006 Aug;27(5):468-84.