

Síndrome de Insensibilidade Parcial aos Androgénios – Caso Clínico

PAULO GUIMARÃES, ROSA MARIA LIMA, PIRES SOARES *, SUSANA FIGUEIREDO, CIDADE RODRIGUES

Serviço de Cirurgia Pediátrica
Hospital Maria Pia

Resumo

O Síndrome de Insensibilidade Parcial aos Androgénios é uma doença recessiva ligada ao X, causada por alterações do gene do receptor androgénico, resultando num espectro de fenótipos que varia desde fenótipo feminino com virilização até subvirilização masculina.

Os autores apresentam o caso clínico de um recém-nascido com genitália ambígua cujo estudo permitiu diagnosticar um Síndrome de Insensibilidade Parcial aos Androgénios, tendo sido feita a genitoplastia masculinizante. Presentemente com fenótipo masculino normal.

Palavras-Chave: Síndrome de Insensibilidade Parcial aos Androgénios, pseudohermafroditismo masculino, genitoplastia masculinizante.

Abstract

Partial Androgen Insensitivity Syndrome – A Clinic Case

Partial Androgen Insensitivity Syndrome is an X-linked recessive disorder caused by androgen receptor gene alterations, resulting in a spectrum of phenotypes that range from virilized feminine phenotype to undervirilized male.

The authors review a case report regarding a newborn with ambiguous genitalia. A diagnosis of Partial Androgen Insensitivity Syndrome was established. Hypospadias repair was undertaken. Presently, he has a normal male appearance.

Key-Words: Partial Androgen Insensitivity Syndrome, male pseudohermaphroditism, masculine genitoplasty.

Introdução

A diferenciação genital masculina depende da normal produção de androgénios (testosterona e dehidrotestosterona) e da presença nas células alvo de receptores androgénicos funcionantes ^(1, 2).

O defeito na biossíntese da testosterona, a deficiência da enzima 5 α -redutase 2 (responsável pela conversão de testosterona em dehidrotestosterona) e o defeito a nível dos receptores androgénicos (síndrome de insensibilidade aos androgénios) são responsáveis por incompleta virilização de um indivíduo com cariótipo 46XY e testículos normais (pseudohermafroditismo masculino) ⁽³⁾.

O síndrome de insensibilidade aos androgénios compreende duas formas: a completa (com fenótipo feminino) e a parcial (com largo espectro fenotípico, desde fenótipo feminino com virilização até subvirilização masculina) ⁽¹⁾.

Os autores apresentam a metodologia de estudo num lactente com genitália ambígua em que se diagnosticou um Síndrome de Insensibilidade Parcial aos Androgénios.

Caso Clínico

Recém-nascido de sexo ambíguo, raça caucasiana. Tratava-se do primeiro filho de pais jovens, saudáveis, primos em quarto grau. Foi uma gestação vigiada, de 34 semanas, negando a mãe a ingestão de qualquer composto hormonal.

Sem história familiar de hipopádias, micropénis ou ambiguidade sexual.

Ao nascimento apresentava uma somatometria adequada.

Ao exame objectivo dos genitais externos observou-se phallus com dois centímetros de comprimento, hipospádias escrotal, pregas labioscrotais parcialmente

Correspondência: Paulo Guimarães
Serviço de Pediatria
Hospital Geral de Santo António
4050 Porto

* Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães – Porto.
Aceite para publicação em 23/10/98.
Entregue para publicação em 05/05/99.

fundidas, gónadas palpáveis e identificação de estruturas epididimárias no escroto. Restante exame físico normal (figura 1).

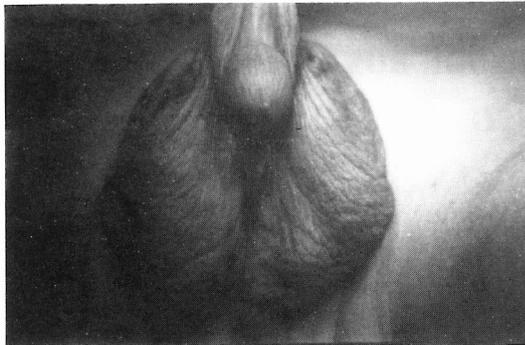


FIG. 1 – Genitais externos antes da correção cirúrgica.

Transferido para o Hospital Maria Pia (Cirurgia Pediátrica) com dois meses de idade para estudo.

Foi efectuada a seguinte metodologia de estudo:

- Cariótipo sanguíneo: 46XY;
- Ecografia pélvica: presença de imagem correspondente à próstata e ausência de imagens sugestivas de derivados Mullerianos;
- Prova de estimulação com Gonadotrofina Coriônica Humana, HCG (3 x 1000 unidades, via intramuscular, em dias alternados) efectuada aos cinco e dezoito meses de idade: resposta positiva com produção normal de testosterona e dehidrotestosterona (quadro I);

QUADRO I
Prova de estimulação
com Gonadotrofina Coriônica Humana (HCG)

	5 MESES		18 MESES		
	BASAL	APÓS HCG	BASAL	APÓS HCG	
T	17,5	173,1	< 4	254,4	(normal: 0-10 ng/dl)
D			4,5	10	(normal: 8-10 ng/dl)
T / D			0,89	25,4	

T - Testosterona; D - Diidrotestosterona

– Estudo dos receptores androgénicos (fibroblastos de pele genital): anomalia qualitativa dos receptores (quadro II).

Os pais foram esclarecidos quanto à importância do rastreio pré-natal em futuras gestações.

Efectuada genitoplastia masculinizante (Uretroplastia pela técnica de Duckett), que consistiu na correção do hipospádias escrotal num só tempo cirúrgico: desencurvamento peniano com ressecção de placa uretral e uretro-

plastia com utilização de retalho pediculado prepuccial em forma de tubo.

Actualmente com fenótipo masculino normal (figura 2).

QUADRO II
Estudo dos receptores androgénicos

Kd – 282,7 x 10 ⁻¹⁸ mol/μg ADN (N: 1342 +/- 419 x 10 ⁻¹⁸ mol/μg ADN)
Bmax – 4,3 x 10 ¹⁰ M (N: 1,08 +/- 0,252 x 10 ¹⁰ M)

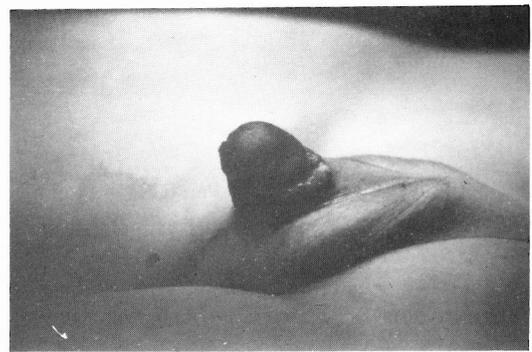


FIG. 2 – Genitais externos após a correção cirúrgica.

Discussão

O síndrome de insensibilidade parcial aos androgénios deve-se a uma alteração no gene do receptor androgénico (geralmente uma mutação ⁽¹⁾), transmitida de forma recessiva ligada ao X. O receptor androgénico tem um domínio de ligação aos androgénios e um domínio de ligação ao ADN na sua região C-terminal ⁽¹⁾ (figura 3).

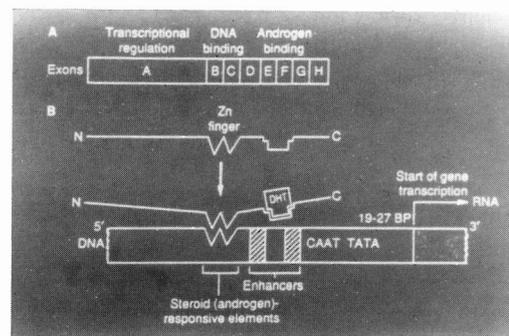


FIG. 3-A – Receptor androgénico; B: Dehidrotestosterona (DHT) liga-se ao receptor androgénico, formando complexo que se liga ao ADN.

Diferentes alterações genéticas podem produzir o mesmo fenótipo, assim como uma determinada alteração pode estar associada com diferentes fenótipos, inclusive na mesma família ⁽⁴⁾: fenótipo feminino com virilização (clitoromegalia e fusão labial parcial), síndrome de Reifenstein (hipospádias perineoscrotal), homem infértil (azoospermia ou oligospermia extrema) e homem fértil subvirilizado (micropénis) ⁽¹⁾.

O diagnóstico diferencial efectuou-se com outras causas de pseudohermafroditismo masculino: defeitos da biossíntese de testosterona e de 5 α -redutase 2. A resposta da testosterona plasmática à estimulação com HCG e a relação entre a testosterona e a diidrotestosterona plasmáticas inferior a 30 ⁽²⁾ (quadro I) excluíram essas hipóteses. O diagnóstico de síndrome de insensibilidade parcial aos androgénios confirmou-se pelo estudo dos receptores androgénicos em fibroblastos de pele genital: avaliação quantitativa (Bmax) e qualitativa (Kd): Neste caso, o Kd baixo (quadro II) sugeriu uma anomalia qualitativa no receptor.

O sexo da criança é escolhido consoante o tamanho do phallus ou a resposta deste à administração de testosterona (25 mg cada três semanas, via intramuscular, totalizando três doses) ⁽⁵⁾. Opta-se pelo sexo masculino se o comprimento do phallus for igual ou superior a 1,9 centímetros ⁽⁶⁾. Caso contrário, administra-se testosterona: se o comprimento aumentar para 1,9 centímetros, opta-se pelo sexo masculino ⁽⁵⁾. No presente caso clínico, dado o phallus ter 2 cm de comprimento, não foi necessário administrar testosterona.

Quando se diagnostica um Síndrome de Insensibilidade aos Androgénios, considera-se sempre o aconselhamento genético. O diagnóstico pré-natal faz-se às 10-12 semanas de gestação por determinação do cariótipo e estudo molecular do ADN fetal no tecido trofoblástico. Entre as 16 e as 18 semanas de gestação, efectua-se o

estudo ecográfico da genitália externa, após o que se discute a possibilidade de interrupção da gravidez ^(4, 7, 8).

Agradecimento:

Ao Prof. Hughes IA do department of Paediatrics – University of Cambridge School of Clinical Medicine, pelo estudo dos receptores androgénicos em fibroblastos de pele genital.

Bibliografia

1. Griffin JE, McPhaul MJ, Russel DW, Wilson JD. The androgen resistance syndromes: steroid 5 α -reductase 2 deficiency, testicular feminization, and related disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, ed. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th edition. Mc Graw-Hill, 1995: 1967-98.
2. Rappaport R, Forest MG. Disorders of sexual differentiation. In: Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC, ed. Pediatric endocrinology. Physiology, pathophysiology and clinical aspects. 2nd edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993: 447-70.
3. Donahoe PK. The diagnosis and treatment of infants with intersex abnormalities. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34(5): 1333-48.
4. Sultan C, Lobaccaro JM, Lumbroso S, Poujol N. Disorders of sexual differentiation: recent molecular and clinical advances. In Kelnar CJH ed. Baillière's clinical paediatrics vol. 4 n.º 2: Paediatric endocrinology. London: Baillière Tindall, 1996: 221-43.
5. Wakim S, Tauber MT, Pienkowski C, Sultan C, Rochiccioli P. Le test aux androgènes: comparaison d'un test faible et d'un test fort sur le développement du pénis dans les pseudohermaphrodismes masculins. *Arch Pédiatr* 1996; 3: 1225-8.
6. Lee PA, Mazur T, Danish R, Amrhein J, Blizzard RM, Money J et al. Micropenis. I. Criteria, etiologies and classification. *Johns Hopkins Med J* 1980; 146: 156-63.
7. Batch JA, Davies HR, Evans BA, Hughes IA, Patterson MN. Phenotypic variation and detection of carrier status in the partial androgen insensitivity syndrome. *Arch Dis Child* 1993; 68(4): 453-7.
8. Hughes IA, Patterson MN. Prenatal diagnosis of androgen insensitivity. *Clin Endocrinol* 1994; 40 (3): 295-6.