

Caso Clínico / Radiological Case Report

Síndrome de Insensibilidade aos Androgénios Completa: Caso Clínico e Revisão Bibliográfica*Complete Androgen-Insensitivity-Syndrome: Case Report and Literature Review*Maria Ana Serrado¹, Guida Castanha²

¹ Interna do Internato complementar de Radiologia, Serviço de Imagiologia do Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira, Funchal, Portugal

² Directora de serviço, Serviço de Imagiologia do Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira, Funchal, Portugal

Correspondência

Maria Ana Serrado
Rua Vale da Ajuda, número 9, D 3º
9000-116 Funchal
Portugal
e-mail: m_serrado@hotmail.com

Resumo

A síndrome de insensibilidade a androgénios é uma doença recessiva ligada ao cromossoma X, que leva a alterações no receptor de androgénios. Na forma completa é caracterizada por um cariótipo XY com fenótipo feminino. Os indivíduos têm genitália externa feminina, testículos e ausência de estruturas com origem nos ductos müllerianos. O diagnóstico inicial e a abordagem cirúrgica são em parte determinadas por métodos de imagem, como a ecografia e a ressonância magnética.

Palavras-chave

Síndrome de insensibilidade aos androgénios; Amenorreia; Orquiectomia; Testículo; Ressonância magnética.

Abstract

Androgen-insensitivity-syndrome is an X-linked recessive disease, with abnormalities in the androgen receptor. In its complete form it is characterized by XY karyotype with female phenotype. Patients have female external genitalia, absent müllerian duct derivatives and testes. Initial diagnosis and surgical management are somehow determined by imaging modalities, such as ultrasonography and magnetic resonance imaging.

Key-words

Androgen-insensitivity-syndrome; Amenorrhea; Orchiectomy; Testes; Magnetic resonance imaging

Objectivos

- Fazer uma breve revisão da embriologia do desenvolvimento sexual;
- Ilustrar o papel do médico radiologista no diagnóstico e caracterização da síndrome de insensibilidade aos androgénios;
- Descrever os achados clínicos e imagiológicos típicos da síndrome de insensibilidade aos androgénios completa, parcial e ligeira;
- Considerar os principais diagnósticos diferenciais imagiológicos da síndrome de insensibilidade aos androgénios.

Introdução

As patologias do desenvolvimento sexual são um grupo de doenças em que o desenvolvimento cromossómico, gonadal ou anatómico é atípico.¹

A síndrome da insensibilidade aos androgénios, antes conhecida por feminilização testicular, é uma patologia relativamente rara, que afecta os receptores de androgénio.

A sua incidência é de aproximadamente 1 em 20000 a 1 em 64000 nascimentos.²

Esta síndrome foi descrita pela primeira vez por John Morris em 1953, com base em achados clínicos.^{3,4} Só em 1989 é que foi descoberta a localização exacta do gene do receptor de androgénio.³

A síndrome de insensibilidade aos androgénios é uma doença recessiva ligada ao cromossoma X, causada por mutações

no gene do receptor de androgénio. O gene responsável foi localizado na região proximal do braço longo do cromossoma X, no Xq11-12.^{3,4,5} Existem mais de 1000 mutações reportadas até à actualidade.⁴

Até à 6ª semana de gestação o embrião tem gónadas e genitais externos indiferenciados e bipotenciais assim como dois conjuntos de ductos genitais internos: os ductos de Wolff e os ductos de Muller.⁶

Na 7ª semana do desenvolvimento embrionário o gene SRY do cromossoma Y vai determinar a diferenciação das gónadas em testículos e a produção de células de Sertoli e Leydig.²

A partir da 8ª semana de gestação, nos embriões masculinos o gene dos receptores de androgénio começa a ser expressado.^{3,7}

Na 9ª semana os testículos começam a segregar testosterona, através das células de Leydig fetais, que levam à diferenciação dos ductos de Wolff em epidídimos, canais deferentes e vesículas seminais.^{3,6,7}

A 5-alfa-reductase tipo 2 produz um poderoso androgénio a partir da testosterona, a dihidrotestosterona, que actua nos receptores de androgénio e estimula a diferenciação dos primórdios dos genitais masculinos externos.^{3,7}

Simultaneamente, as células de Sertoli produzem a hormona anti-mülleriana, resultando na regressão dos órgãos reprodutores femininos, que formariam o útero, trompas de Falópio e terço superior da vagina.²

Os indivíduos com síndrome de insensibilidade aos androgénios têm um cariótipo 46, XY, os testículos produzem níveis de testosterona adequados à idade e têm

genitais externos pouco desenvolvidos devido a defeitos na acção dos androgénios. A síndrome de insensibilidade aos androgénios é sub-classificada clinicamente em três categorias: completa, parcial e ligeira⁸.

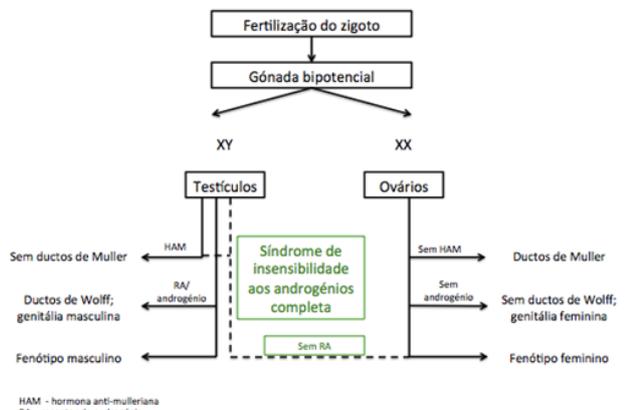


Figura 1 – Esquema do desenvolvimento sexual fetal. Adaptado de Hughes et al.

Caso Clínico

Descrevemos o caso de uma mulher de 17 anos, referenciada à consulta de Ginecologia por amenorreia primária.

Não tinha antecedentes médicos e cirúrgicos relevantes. Negava hábitos medicamentosos, tabágicos e alcoólicos. Na abordagem da história familiar destacava-se apenas a existência de tia materna com menarca aos 19 anos.

A coitarca ocorreu aos 18 anos.

O exame físico demonstrava um biótipo normal, com caracteres sexuais secundários normais. Ao exame ginecológico destacava-se vagina sem alterações, não se conseguindo visualizar o colo uterino e palpar o útero. Não se palpavam massas inguinais, sub-labiais ou pélvicas.

O estudo hormonal revelava o seguinte perfil: testosterona total 9,43ng/mL (normal: 0,10-0,75); testosterona livre 11,60ng/mL; hormona folículo-estimulante (FSH) 8,61 mUI/mL (fase folicular: 3,85-8,78; pico ovulatório: 4,54-22,50; fase luteínica: 1,79-5,12; pós-menopausa: 16,70-114); estradiol 46,46 pg/mL (fase folicular: 12,5-166; pico ovulatório: 85,8-498; fase luteínica: 43,8-211; pós-menopausa: 0-54,7); progesterona 2,01 ng/mL (fase folicular: 3,31-1,52; fase luteínica: 5,16-18,52; pós-menopausa: 0,08-0,78); prolactina 16,71 ng/mL (pré-menopausa: 3,34-26,72; pós-menopausa: 2,74-19,64); dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEA-S) 281,10 µg/dl (normal: 51-321); 17-OH-progesterona 2,11 ng/mL (fase folicular: 0,2-1,3; fase luteínica: 1,0-4,5; pós-menopausa: 0,2-0,9) e beta HCG 3,1 mUI/mL (normal: <5). Em avaliação ecográfica o útero e os ovários não foram identificados. Descrevia-se apenas uma imagem à direita da bexiga, heterogénea, com acentuada vascularização, com 32x21mm.

A ressonância magnética confirmou a ausência de útero e ovários, destacando duas formações: uma à direita da bexiga, internamente à artéria ilíaca externa direita, com hipointensidade de sinal em todas as sequências, bem definida, homogénea, com 30mm de maior eixo e a outra localizada anteriormente ao músculo psoas esquerdo, externamente à artéria ilíaca externa esquerda, de características semelhantes, com 30mm de maior eixo. Estas formações eram compatíveis com gónadas.

O cariótipo confirmou tratar-se de um indivíduo 46, XY. Foi proposta uma orquidectomia bilateral laparoscópica, que decorreu sem complicações, e foi medicada com terapêutica de substituição com estrogénios de forma contínua.

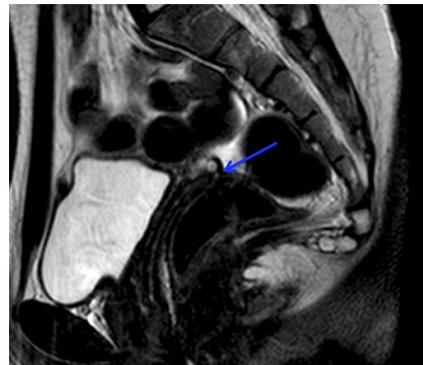


Figura 2 – Imagem de RM ponderada em T2 no plano sagital que documenta a presença da vagina (seta azul) em topografia anatómica, entre a bexiga e o recto. O útero não é identificado.

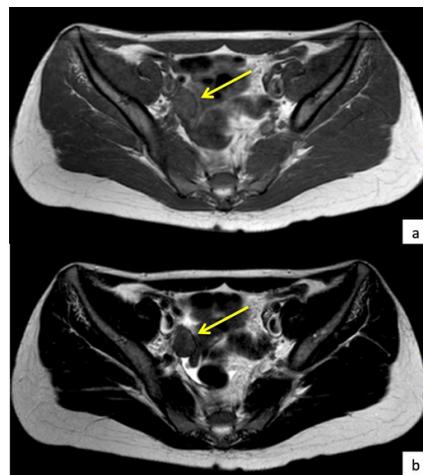


Figura 3 – Imagens de RM ponderadas em T1 (a) e em T2 (b) no plano axial que mostram internamente à artéria ilíaca externa direita, uma estrutura regular, homogénea, com hipointensidade de sinal (setas amarelas). Os ovários não foram identificados.

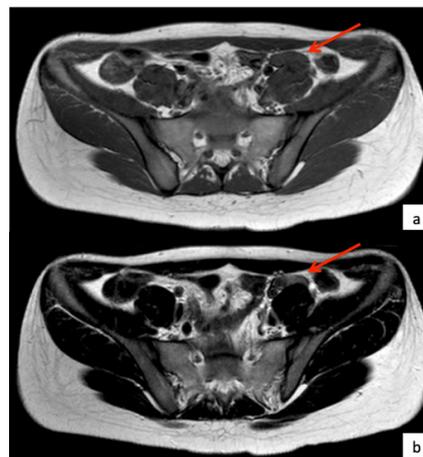


Figura 4 – Imagens de RM ponderadas em T1 (a) e em T2 (b) no plano axial, que mostram anteriormente ao músculo psoas esquerdo e externamente à artéria ilíaca externa esquerda, uma estrutura regular, homogénea, com hipointensidade de sinal (setas vermelhas). Os ovários não foram identificados.

Discussão

A síndrome de insensibilidade aos androgénios é a 3ª causa mais frequente de amenorreia primária⁶.

As mutações no gene do receptor de androgénios são a causa molecular que melhor se compreende para as síndromes de insensibilidade aos androgénios completa e parcial. Enquanto a grande maioria (90 a 95%) das formas completas são atribuíveis a mutações do gene do receptor dos androgénios, menos de 1/3 dos casos com um fenótipo compatível com síndrome de insensibilidade aos androgénios

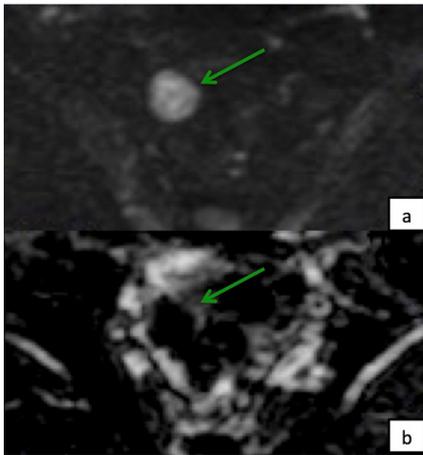


Figura 5 – Imagens de RM com estudo de difusão com b 1000 s/mm² (a) e mapa ADC (b) no plano axial, onde se identifica uma estrutura com intensa restrição à difusão, compatível com o testículo direito (setas verdes).

parcial está associada a mutações do gene do receptor de androgénios. O receptor de androgénios parece ser essencial para o processo de virilização, contudo, outros componentes do complexo do receptor de androgénios e de redes de sinalização são necessários para a virilização completa. Por esta razão, co-activadores do receptor de androgénios têm sido considerados como possíveis factores que determinam a resistência aos androgénios na presença de um receptor de androgénios normal.⁸

A apresentação típica da síndrome de insensibilidade aos androgénios completa é de amenorreia primária na adolescência. Outras formas de apresentação são: hérnias inguinais ou tumefacções labiais mono ou bi-laterais em indivíduos fenotipicamente femininos; história familiar conhecida de síndrome de insensibilidade aos androgénios; discrepância entre o fenótipo pré-natal e pós-natal; discordância entre o cariótipo e o fenótipo ao nascimento; massa pélvica com origem num tumor gonadal ou incidentalmente.^{1,7}

Na síndrome de insensibilidade aos androgénios completa os indivíduos têm cariótipo masculino, fenótipo feminino e embora produzam testosterona e dihidrotestosterona não desenvolvem genitais ou caracteres sexuais masculinos. Como as células de Sertoli produzem hormona anti-mulleriana não há desenvolvimento dos ductos mullerianos.

Na forma completa os testículos podem localizar-se no canal inguinal, sub-labiais ou intra-abdominais. A vagina termina em fundo cego. A pilosidade axilar e da região púbica é escassa. O desenvolvimento mamário é normal devido ao aumento dos níveis de estrogénio convertidos pela aromatase ou ao aumento dos níveis de testosterona.⁷ As mulheres adultas com síndrome de insensibilidade aos androgénios são geralmente mais altas do que as outras mulheres mas mais baixas do que os homens.^{1,4,5} Têm baixa densidade mineral óssea.^{1,4,5} A orientação psico-sexual feminina é a regra nas formas completas.^{8,9,10}

A apresentação clínica da síndrome de insensibilidade aos androgénios parcial depende do grau de actividade funcional dos receptores de androgénios dos genitais externos.

O fenótipo típico da síndrome de insensibilidade aos androgénios parcial consiste em micropénis, hipospádia severo e escroto bífido, que pode conter as gónadas.^{1,9}

A orientação psico-sexual é usualmente feminina.^{1,9,10}

A síndrome de insensibilidade aos androgénios ligeira caracteriza-se por alterações na espermatogénese e fertilidade, com impotência e ginecomastia.⁷ Contudo não está associada a anomalias genitais.⁴

O perfil hormonal das síndromes de insensibilidade aos androgénios completa e parcial são iguais. Durante a infância, a hormona luteinizante e a testosterona têm valores normais ou aumentados. Até à puberdade, os valores da hormona luteinizante e da testosterona são normais. Após a puberdade, devido à insensibilidade aos androgénios, não há *feedback* no hipotálamo e na hipófise, resultando na elevação dos níveis de hormona luteinizante e testosterona.⁷

A localização dos testículos no síndrome de insensibilidade aos androgénios é altamente variável. As gónadas estão geralmente fibrosadas e atroficas e podem ser de muito pequenas dimensões.

Os exames radiológicos têm como objectivos avaliar a anatomia pélvica, tanto interna como externa, principalmente nos casos de síndrome de insensibilidade aos androgénios parcial, e localizar as gónadas, permitindo o planeamento da melhor abordagem cirúrgica². Em caso de recusa de gonadectomia, também têm um papel fundamental na vigilância de eventual malignização, juntamente com os marcadores tumorais.⁵

A ecografia é geralmente o primeiro método de imagem a ser realizado para localizar as gónadas e comprovar a ausência de estruturas mullerianas. Por ser um exame pouco dispendioso, acessível, seguro e sem exposição à radiação ionizante é um excelente método na maioria das situações.⁹ No entanto é operador-dependente, podendo ser inconclusivo.^{4,5} A sensibilidade de detecção é diminuída quando os testículos se localizam acima do canal inguinal.^{2,9}

Atualmente a tomografia computadorizada é raramente utilizada na suspeita de patologias da diferenciação sexual, no entanto pode ser uma alternativa à ressonância magnética, se esta não estiver disponível.

A ressonância magnética é o método de eleição para os casos de patologias da diferenciação sexual, uma vez que a boa resolução de tecidos moles permite uma excelente caracterização da anatomia interna. As sequências ponderadas em T2 e em T1, nos diferentes planos, são usadas para comprovar a ausência de útero, avaliar a vagina e localizar os testículos.⁴ Os testículos são geralmente hipointensos em T1 e ligeiramente hiperintensos em T2.⁴ Na síndrome de insensibilidade aos androgénios, devido à fibrose e atrofia, os testículos podem ter menor intensidade de sinal em sequências ponderadas em T2 do que os testículos normais.^{2,11} As gónadas na síndrome de insensibilidade aos androgénio também podem ter menor volume, parênquima heterogéneo e estruturas quísticas para-testiculares.¹¹ A visualização dos testículos que se encontram fora da bolsa escrotal pode ser melhorada com o estudo de difusão, realizado com valores de b elevados. A inclusão do estudo de difusão no protocolo de ressonância magnética é recomendada para aumentar a sensibilidade pré-operatória e a detecção de testículos não palpáveis.¹²

Apesar da ressonância magnética ter a vantagem de não utilizar radiação ionizante é particularmente sensível ao movimento, podendo ser necessária a sedação na população pediátrica.⁹

A ressonância magnética e a ecografia têm a mesma sensibilidade na detecção das gónadas pélvicas, mas a ressonância magnética tem maior sensibilidade na detecção das gónadas intra-abdominais.⁴

O principal diagnóstico diferencial da síndrome de insensibilidade aos androgénios é a síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, em que a genitália externa é feminina, o desenvolvimento mamário é normal, há aplasia

congénita do útero e da parte superior da vagina, no entanto existem os ovários e o cariótipo é feminino, 46, XX.^{4,5,7,10}

A incidência de desenvolvimento de tumores testiculares na síndrome de insensibilidade aos androgénios completa é de 0,8% em fase pré-púbere.⁵ Aumenta para 3,6% aos 25 anos e atinge os 33% aos 50 anos.¹⁰ O risco de tumores de células germinativas é maior na síndrome de insensibilidade aos androgénios parcial do que na completa.^{1,2} A incidência sugerida na forma parcial é de 15% e pode ser maior se os testículos não se localizarem no escroto.¹ O risco de malignidade na síndrome de insensibilidade aos androgénios parcial ocorre mesmo antes da puberdade.²

Os tumores mais frequentemente descritos na síndrome da insensibilidade aos androgénios são os tumores de células de Sertoli-Leydig e a neoplasia intratubular de células germinativas.²

Os indivíduos com síndrome de insensibilidade aos androgénios devem ser avaliados por uma equipa multidisciplinar.

O aconselhamento e apoio psicológico é importante.

A vaginoplastia ou dilatação da vagina deve ser contemplada antes da actividade sexual ser iniciada.⁷

Devido ao risco de transformação maligna deve-se realizar gonadectomia. Na síndrome de insensibilidade aos androgénios completa, o risco de malignização é raro

antes da puberdade e a gonadectomia pode ser feita após a puberdade. Nos indivíduos com síndrome de insensibilidade aos androgénios parcial, a gonadectomia deve ser feita precocemente, para reduzir o risco de virilização e preservar o fenótipo feminino.^{7,10}

Após a gonadectomia, é aconselhável realizar terapêutica hormonal de substituição, geralmente com estrogénios, para induzir a puberdade, manter os caracteres sexuais secundários e manter a densidade óssea.⁷

Conclusão

O normal desenvolvimento masculino durante a vida fetal só ocorre quando um indivíduo XY determina que as gónadas bipotenciais se tornem testículos (determinação sexual) e quando estes, por sua vez, produzem uma quantidade suficiente de androgénios activos para produzir um fenótipo masculino (diferenciação sexual).

Apesar da síndrome de insensibilidade a androgénios ser relativamente rara deve ser considerada no diagnóstico diferencial de todos os indivíduos com genitália ambígua.

A ecografia deve ser o primeiro exame a ser requisitado e a ressonância magnética deve ser reservada para situações em que a ecografia é inconclusiva.

Recebido / Received 29/11/2016

Aceite / Acceptance 28/12/2016

Divulgações Éticas / Ethical disclosures

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Supporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Proteção de pessoas e animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial

Protection of human and animal subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Referências

1. Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasternski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet*. 2012;380:1419-28.
2. Khan S, Carig LB. A review of radiologic imaging in patients with androgen insensitivity. *J Genit Syst Disor*. 2013;S1.
3. Farias-Cortés JD, Minakata-Ochoa F, Sedano-Portillo. Síndrome de insensibilidade completa a los andrógenos: reporte de un caso, ilustración del manejo quirúrgico. *Rev Mex Urol*. 2014;74:117-22.

4. Nezzo M, Visschere PT, T'Sjoen G, Weyers S, Villeirs G. Role of Imaging in the diagnosis and management of complete androgen insensitivity syndrome in adults. *Case Reports in Radiology* 2013.

5. El-Agwani AMS. Androgen insensitivity syndrome with inguinal testes: MRI diagnosis. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2016;47:607-9.

6. Faria BS, Valente P, Marinho C, Morgado A, Lindoro J. Síndrome de insensibilidade completa aos androgénios – caso clínico. *Acta Obstet Ginecol Port*. 2015;9:73-5.

7. Geethika M, Reddy KM, Ramreddy KV, Moorthy RSN. Complete androgen insensitivity syndrome in an adult – a rare entity. *International Journal of Contemporary Medical Research*. 2016;3:1016-18.

8. Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;29:569-80.

9. Tank J, Knoll A, Gilet A, Kim S. Imaging characteristics of androgen insensitivity syndrome. *Clinical Imaging*. 2015;39:707-10.

10. Tokgoz DH, Turksay O, Boyacigil S, Sakman B, Yuksel E. Complete androgen insensitivity syndrome: report of a case with solitary pelvic kidney. *Acta Radiologica*. 2006;47:222-5.

11. Nakhal RS et al. Evaluation of retained testes in adolescent girls and women with complete androgen insensitivity syndrome. *Radiology*. 2013;268:153-60.

12. Kantarci M, Doganay S, Yalcin A, Aksoy Y, Yilmaz-Cankaya B, Salman B. Diagnostic performance of diffusion-weighted MRI in the detection of nonpalpable undescended testes: comparison with conventional MRI and surgical findings. *AJR*, 2010;195:W268–W273.