

AMBIGUIDADE GENITAL, CARIÓTIPO 46,XY E PRODUÇÃO NORMAL DE TESTOSTERONA: EXISTEM DIFERENÇAS CLÍNICAS E/OU LABORATORIAIS ENTRE OS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE DEFICIÊNCIA DE 5 α -REDUTASE TIPO 2 E OS CASOS SEM ETIOLOGIA?

Nélio Neves Veiga Júnior*; Pedro Augusto Rodrigues Medaets; Gil Guerra-Júnior.

neliojunior@fcm.unicamp.br

Departamento de Pediatria - Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, CEP 13083-970, Campinas, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A deficiência da enzima 5 α -redutase tipo 2 causa ambigüidade genital (AG) em indivíduos com cariótipo 46,XY com produção normal de testosterona (T) e deficiente de dihidrotestosterona (DHT). O diagnóstico diferencial com outras causas neste grupo de pacientes é sempre muito difícil, especialmente antes da puberdade. Portanto, o objetivo deste estudo foi verificar, em um grupo de pacientes com AG, cariótipo 46,XY e produção normal de testosterona, se existem diferenças clínicas e/ou laboratoriais entre os casos com diagnóstico molecular de deficiência de 5 α -redutase tipo 2 e os outros casos sem diagnóstico molecular de insensibilidade androgênica ou de deficiência de 5 α -redutase tipo 2.

METODOLOGIA

De janeiro de 2001 a dezembro de 2010, foram avaliados 63 pacientes (56 famílias) com genitália ambígua, cariótipo 46,XY e secreção normal de testosterona após estímulo com gonadotrofina coriônica humana (hCG). Analisaram-se os seguintes dados: idade na primeira consulta, o peso e comprimento ao nascer, história de consanguinidade entre os pais, história familiar de genitália ambígua ou infertilidade, a gravidade da ambigüidade genital (de acordo com a classificação de Prader), comprimento do pênis, os níveis de LH, FSH, T, DHT, e a relação T/DHT.

O processamento dos dados ocorreu através do programa SPSS para Windows, versão 16.0, e com análises descritivas para variáveis contínuas foram feitas com cálculo de média e desvio-padrão. Os dados foram comparados pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis categóricas e Kruskal-Wallis para variáveis contínuas. Para todas as análises, o nível de significância de $p < 0,05$ foi adotado.

RESULTADOS

Tabela 1. Dados de 9 pacientes (7 famílias) com deficiência de 5 α -redutase tipo 2.

	1	2	3	4	5*	6*	7	8*	9*
Idade (anos)	0,06	18,2	14,6	5,4	3,0	0,05	16,7	17,3	11,0
LH (UI/L)	2,3	8,3	6,6	0,1	0,1	5,5	5,3	7,7	0,5
FSH (UI/L)	3,3	11,0	12,4	0,8	0,7	4,8	13,4	5,6	0,9
Testosterona (ng/mL)	2,8	9,0	2,8	2,2 [#]	1,8 [#]	2,2	4,9	9,6	1,9 [#]
DHT (ng/mL)	0,10	0,20	0,10	0,03 [#]	0,03 [#]	0,05	0,06	0,14	0,03 [#]
T/DHT	28,0	45,0	27,7	73,3	60,0	44,4	81,7	68,0	63,3

* = irmãos; # = pós-hCG;

Valores de referência: LH (ICMLA) criança = 0,1 0,5; adulto = 1,5 9,3; FSH (ICMLA) criança = 0,1 0,9; adulto = 1,9 10,2; Testosterona (ICMLA) adulto = 2,0 10,5; pós-hCG > 1,5; DHT (RIA) adulto = 0,20 0,70; T/DHT < 10

Tabela 2. Valores de LH, FSH, testosterona total, testosterona livre, DHT, relação entre testosterona total e DHT nos 9 casos com deficiência de 5 α -redutase tipo 2 e valores normais para idade (no sexo masculino).

Caso	Idade (anos)	Consang	Recurr familiar	Peso ao Nasc (g)	Comp Nasc (cm)	Pênis (Z)	Prader	T (ng/ml)	T/DHT	Mut1	Mut2
1	0,06	+	-	3.220	50	-4,6	2	2,8	28	p.G183S	p.G183S
2	18,2	+	-	2.900	48	-4,2	3	9,0	45	c.418delT	c.418delT
3	14,6	+	-	2.800	47	-4,1	3	2,8	28	p.R246W	p.R246W
4	5,4	-	-	2.700	48	-4,1	4	2,2	73	c.278delG	c.278delG
5 ^{*1}	3,0	-	-	2.810	47	-4,0	3	1,8	60	p.Q126R	p.G158R
6 ^{*1}	0,05	-	+	3.500	50	-4,0	3	2,2	44	p.Q126R	p.G158R
7	16,7	+	+	2.600	47	-4,2	3	4,9	82	p.G196S	p.G196S
8 ^{*2}	17,3	+	+	2.900	49	-3,9	3	13,6	68	p.Q126R	p.Q126R
9 ^{*2}	11,0	+	+	2.600	48	-3,1	3	1,9	63	p.Q126R	p.Q126R

Idade = idade na primeira consulta, Consang = consanguinidade, Recurr familiar = recorrência familiar, Mut1 = mutação 1, Mut2 = mutação 2, + = presente, - = ausente, * = parente

Dos demais 54 pacientes com ambigüidade genital, cariótipo 46,XY, produção normal de testosterona e estudo molecular normal do gene *SRD5A2*, 15 apresentaram mutações no gene receptor de andrógenos (*AR*), que caracterizam as síndromes de insensibilidade androgênica completa (SICA) e parcial (SIPA).

Na comparação entre os 9 casos de deficiência de 5 α -redutase tipo 2 e os 39 idiopáticos, observou-se:

- diferença estatisticamente significativa com valores maiores nos pacientes com deficiência de 5 α -redutase tipo 2 em: idade da 1^a consulta ($p = 0,022$), peso ao nascimento ($p = 0,024$), história de consanguinidade (Fisher = 0,0001), comprimento ao nascimento ($p = 0,09$), presença de intróito vaginal (Fisher = 0,001), e T/DHT ($p = 0,0001$);

- diferença estatisticamente significativa com valores menores nos pacientes com deficiência de 5 α -redutase tipo 2 em: comprimento do pênis ($p = 0,002$) e grau de Prader (Fisher = 0,001).

- ausência de diferença estatisticamente significativa em: peso na 1^a consulta ($p = 0,64$), estatura na 1^a consulta ($p = 0,11$), LH ($p = 0,48$), FSH ($p = 0,23$).

Tabela 3. Dados de 9 pacientes com deficiência de 5 α -redutase 2, 5 pacientes com SICA, 10 pacientes com SIPA, e 39 casos idiopáticos isolados.

	Deficiência de 5 α -Redutase 2	SICA	SIPA	Idiopáticos
Idade da primeira consulta (anos)	9,6 \pm 7,5 (0,05 – 18,2)	8,2 \pm 7,4 (0,1 – 18,3)	8,0 \pm 10,0 (0,2 – 28,8)	2,5 \pm 4,5 (0,02 – 20,7)
Peso ao nascimento (g)	2.890 \pm 290 (2.600 – 3500)	3.100 \pm 580 (2.630 – 3950)	3.100 \pm 400 (2.630 – 3950)	2.470 \pm 460 (1.700 – 3000)
Comprimento ao nascimento (cm)	48 \pm 1 (47 – 50)	49 \pm 2 (47 – 51)	48 \pm 2 (46 – 51)	46 \pm 3 (39 – 50)
Comprimento do pênis (z)	-4,0 \pm 0,4 (-4,6 – -3,1)	-	-6,0 \pm 2,1 (-8,7 – -2,7)	-3,2 \pm 1,2 (-6,6 – -1,1)
T (ng/ml)	4,6 \pm 4,1 (1,8 – 13,6)	3,7 \pm 3,3 (1,5 – 9,4)	4,5 \pm 4,4 (1,7 – 15,0)	2,6 \pm 1,4 (1,5 – 9,1)
T/DHT	54 \pm 19 (28 – 82)	44 \pm 11 (30 – 60)	51 \pm 15 (32 – 72)	14 \pm 16 (1 – 95)

DISCUSSÃO

A data na primeira avaliação foi mais baixa nos casos idiopáticos, o que pode estar associado à gravidade da ambigüidade genital: os grupos com deficiência de 5 α -redutase 2 e SIPA tiveram mais casos com Prader graus 1 e 2 em relação aos casos idiopáticos, o que pode significar subdiagnóstico das formas graves das doenças pesquisadas. O comprimento do pênis, que foi maior nos casos idiopáticos, reforça esta hipótese.

A frequência de consanguinidade entre os pais foi maior nos pacientes com deficiência de 5 α -redutase 2, que tem herança autossômica recessiva (OMIM 264600), enquanto a recorrência familiar foi maior nos casos com SICA e SIPA, que têm herança ligada ao sexo (OMIM 300068).

A relação ao T/DHT foi menor nos casos idiopáticos e os níveis de T não auxiliaram no diagnóstico diferencial entre os grupos. A conversão de T em DHT pela enzima 5 α -redutase 2 é uma reação chave para ação do andrógeno e necessária para completa masculinização da genitália externa. A relação T/DHT em geral está muito elevada (> 50) nos casos típicos de deficiência de 5 α -redutase 2.

CONCLUSÕES

Conclui-se que, peso e comprimento ao nascimento, consanguinidade dos pais, recorrência familiar, gravidade da ambigüidade genital, comprimento do pênis e relação T/DHT podem auxiliar na investigação de pacientes 46,XY com ambigüidade genital e produção normal de testosterona, porém a análise molecular ainda continua sendo o padrão-ouro para esta avaliação.