



AMBIGUIDADE GENITAL, CARIÓTIPO 46,XY E PRODUÇÃO NORMAL DE TESTOSTERONA: EXISTEM DIFERENÇAS CLÍNICAS E/OU LABORATORIAIS ENTRE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE INSENSIBILIDADE ANDROGÊNICA E OS CASOS SEM DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

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



Departamento de Pediatria Unidade de Endocrinologia Pediátrica

pmedaets@fcm.unicamp.br

Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, CEP 13083-887, Campinas, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A síndrome de insensibilidade aos andrógenos (SIA) causa ambigüidade genital (AG) em indivíduos com cariótipo 46,XY com produção normal de testosterona (T) e 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 SIA e os outros casos sem diagnóstico molecular de insensibilidade androgênica ou de deficiência de 5 α -redutase tipo 2. A SIA pode ser dividida em síndrome de insensibilidade parcial aos andrógenos (SIPA) e síndrome de insensibilidade completa aos andrógenos (SICA).

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 11 pacientes (7 famílias) com SICA e 5 pacientes (4 famílias) com SIPA.

Caso	Idade (anos)	Consang	Recorr Familiar	Peso ao nasc (g)	Comp ao nasc (cm)	Pênis (z)	Prader	T (ng/ml)	T/DHT	Mutação
1 ¹	28,8	+	+	2900	48		F	10,0	33	L830F
2 ¹	18,8	+	+	3330	48		F	15,0	50	L830F
3 ¹	3,0	+	+	2800	47		F	3,2	32	L830F
4 ¹	1,6	+	+	2650	46		F	1,8	60	L830F
5 ¹	0,2	+	+	3180	50		F	2,0	67	L830F
6	7,7	-	+	3400	51		F	1,9	63	R556L
7	13,2	-	-	3950	51		F	1,8	60	Q798E
8	3,8	-	+	2700	47		F	3,9	39	V866M
9	18,3	-	+	3500	50		F	9,4	47	R774H
10	0,1	-	+	2630	48		F	1,5	30	P766S
11	5,7	-	+	2790	47		F	1,8	45	R832term
12 ²	0,8	-	-	2630	46	-2,7	4	1,9	63	A596T
13 ²	0,2	-	+	2900	46	-7,5	4	1,7	34	A596T
14	1,3	-	+	3950	49	-3,1	4	2,9	72	A896V
15	19,2	-	+	3400	51	-7,5	3	4,6	46	R855H
16	6,1	+	+	3150	49	-4,1	3	2,3	57	M742V

Idade = idade na primeira consulta, Consang = consanguinidade, Recorr familiar = recorrência familiar, + = presente, - = ausente, * = parente

Tabela 2 - Valores de LH, FSH, testosterona total, DHT, relação entre testosterona total e DHT nos 16 casos com insensibilidade androgênica e valores normais para idade (no sexo masculino).

	Tipo	Idade (anos)	LH (UI/L)	FSH (UI/L)	Testosterona total (ng/mL)	DHT (ng/mL)	T/DHT
1	SICA	7,7	0,5	1,2	1,9 [#]	0,03	63,3
2 ¹	SICA	0,2	0,1	0,5	2,0	0,03	66,7
3	SICA	13,2	18,6	9,6	1,8	0,03	60,0
4 ¹	SICA	3,0	0,2	0,6	3,2 [#]	0,1	32,0
5 ¹	SICA	18,9	21,2	5,4	15,0	0,3	50,0
6 ²	SIPA	1,3	0,3	0,8	2,9 [#]	0,04	71,7
7 ²	SIPA	19,2	0,6	1,3	4,6	0,1	45,9
8 ¹	SICA	1,6	0,4	0,9	1,8 [#]	0,03	60,0
9	SICA	3,8	0,4	1,6	3,9 [#]	0,1	39,0
10	SIPA	0,8	0,1	0,5	1,9 [#]	0,03	63,3
11	SIPA	0,2	4,3	2,3	1,7	0,05	34,0
12	SICA	28,8	10,1	6,7	10,0	0,3	33,3
13 ¹	SIPA	6,1	0,1	1,6	2,3 [#]	0,04	57,5
14	SICA	18,3	36,0	13,2	9,4	0,2	46,8
15	SICA	0,1	0,1	0,2	1,5	0,05	30,0
16	SICA	5,7	0,5	2,9	1,8 [#]	0,04	45,0

* = parentes (1 = família com SICA, 2 = família com SIPA); # = 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

Dos demais 47 pacientes com ambigüidade genital, cariótipo 46,XY, produção normal de testosterona e estudo molecular normal do gene do receptor de androgenos, 9 apresentaram mutações no gene SRD5A2, que caracteriza a deficiência de 5 alfa redutase tipo 2.

Na comparação entre os 16 casos de síndrome de insensibilidade a andrógenos os 38 idiopáticos, observou-se:

➤ Diferença estatisticamente significativa com valores maiores nos pacientes com insensibilidade androgênica em: idade da 1^a consulta ($p = 0,005$), peso ao nascimento ($p = 0,0001$), comprimento ao nascimento ($p = 0,002$), estatura na 1^a consulta ($p = 0,008$), presença de introito vaginal ($X^2 = 22,93$; $p = 0,000002$), e T/DHT ($p = 0,0001$).

➤ Diferença estatisticamente significativa com valores menores nos pacientes com insensibilidade androgênica em: comprimento do pênis ($p = 0,0001$) e grau de Prader ($X^2 = 11,74$; $p = 0,0006$).

➤ Ausência de diferença estatisticamente significativa em: peso na 1^a consulta ($p = 0,835$), LH ($p = 0,67$), FSH ($p = 0,66$).

Tabela 3 - Dados de 9 pacientes com deficiência de 5 α -redutase 2, 11 pacientes com SICA, 5 pacientes com SIPA, e 38 casos idiopáticos isolados.

		SICA	SIPA	Idiopáticos
Idade da primeira consulta (anos)	9,6 \pm 7,5	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 recorrência familiar foi maior nos casos com SICA e SIPA, que têm herança ligada ao sexo (OMIM 300068).

O peso e o comprimento ao nascimento foram menores nos pacientes idiopáticos, sugerindo que existem mecanismos metabólicos e endócrinos para a AG. Assim má nutrição fetal pode ter participação nas deficiências do desenvolvimento da genitália externa.

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.

