Revista Atenas Higeia
ISSN -2596-1403

Síndrome da insensibilidade androgênica: uma revisão integrativa dos aspectos genéticos e moleculares



Artigo Original

Jéssica Aparecida Da Silva Ribeiro[1], Julya Aparecida de Oliveira Amaral[1], Caio César Souza Coelho[2]
1 Acadêmico da Faculdade Atenas de Sete Lagoas
2 Professor da Faculdade Atenas de Sete Lagoas
E-mail para contato: jessicaap125@hotmail.com

Resumo

Designada como uma síndrome associada a aspectos genéticos ligados ao cromossomo X, a síndrome da insensibilidade androgênicas (SIA) afeta o processo de virilização intra-útero em decorrência da alteração funcional do receptor de andrógenos, podendo acometer indivíduos de forma completa ou de forma parcial. Posto há ampla diversidade de genótipos associadas a SIA, a motivação por detrás deste estudo estabeleceu-se na necessidade de compreender mais detalhadamente as mudanças do receptor presente no cromossomo Xq122 que deflagram distintos fenótipos e, por consequência, incitar um ambiente progressista para questões de intersexualidade. Os resultados obtidos durante esse trabalho podem estar sujeitos a viés de disponibilidade de dados em virtude da baixa densidade de trabalhos publicados na literatura acadêmica até o presente momento.

Abstract

Designated as a syndrome associated with genetic aspects linked to the X chromosome, androgen insensitivity syndrome (AIS) affects the process of intrauterine virilization as a result of functional alterations in the androgen receptor, and may affect individuals completely or partially. Given that there is a wide diversity of genotypes associated with AIS, the motivation behind this study was the need to understand in more detail the changes in the receptor present on the Xq122 chromosome that trigger different phenotypes and, consequently, encourage a progressive environment for intersexuality issues. . The results obtained during this work may be subject to data availability bias due to the low density of works published in academic literature to date.

Introduçáo

A Síndrome da Insensibilidade Androgênica (SIA) é caracterizada como uma possível diferença do desenvolvimento sexual, termo formalizado pelo Consenso de Chicago de 2006[1], decorrida de mutações no gene do receptor androgênico (AR) presente no cromossomo Xq12[2], apresentando herança recessiva ligada ao X. Portadores desta condição podem apresentar distintos fenótipos associados ao genótipo 46, XY, visto a gama de variabilidades genéticas documentadas. Inclusivamente, mutações no-sense e de inserção de aminoácidos.

O gene AR possui 90 kilobases (kb), contém 8 exons e três grandes domínios funcionais, sendo eles o domínio N-terminal que inicia sua cadeia polipeptídica, o domínio de ligação ao DNA e o domínio de ligação ao andrógeno. Sua atribuição está ligada ao papel de fator de transcrição ativado por hormônio esteroide, uma vez que, após sua ligação ao hormônio andrógeno, ele se transloca para o núcleo, dimeriza e estimula a transcrição de genes responsivos aos andrógenos.[3]

Os andrógenos são os hormônios esteróides mais conhecidos por sua incumbência no desenvolvimento de órgãos sexuais e características sexuais secundárias fenotípicamente típicas de indivíduos penoscrotais. Mutações associadas a sua ligação em cariótipos 46, XY, por consequência, impedem a formação esperada das gônadas penoescrotal, resultando em vagina em fundo cego, genitália interna com ausência dos derivados dos ductos de Wolff e de Müller ou infertilidade em corpos convencionalmente masculinos.[2]

Segundo a National Library of Medicine, defeitos associados ao gene AR, quando associados à Síndrome da Insensibilidade

Androgênica, podem apresentar três amplos fenótipos, que contém subdivisões entre si; entre eles, a SIA completa, que apresenta genitália externa tipicamente feminina (CAIS); a SIA parcial, com genitália externa predominantemente feminina, masculina ou ambígua (PAIS); e a SIA leve, com genitália externa tipicamente masculina (MAIS).

A concentração hormonal de pacientes portadores da SIA irá se assemelhar ao de indivíduos nascidos com cariótipo XY, independente de seu fenótipo aparente, com resposta esperada da testosterona e di-hidrotestosterona (DHT) ao teste de estímulo com hCG e níveis séricos elevados de LH e concentrações normais ou elevadas de FSH, estrógeno e testosterona.[4]

No entanto, apesar da diversidade associada à SIA, pouco se discute sobre a individualização do tratamento de pacientes já em idade adulta que desconhecem sobre sua condição e pouco se propaga a prática de busca por resultados laboratoriais em pacientes com características fenotípicas comumente associadas ao feminismo com queixas de infertilidade e amenorreia.

Materiais e métodos

Para a construção deste estudo foi executada uma formação teórica baseada em uma extensa pesquisa bibliográfica, como site PubMed e National Library of Medicine. A abordagem escolhida em virtude do caráter descritivo do estudo foi observacional, apoiada no método dedutivo a partir de estudo criterioso de artigos científicos focados em estudos genéticos e endocrinológicos. A busca dos artigos se baseou por meio da pesquisa de palavras-chaves associadas à genética molecular na embriologia humana, diferenciação gonadal e distúrbios da diferenciação sexual (DDS). A partir da procura, foram escolhidos artigos dos últimos vinte anos de publicação, priorizando os arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia e os estudos com relevância científica internacional. Para tal concretização, a técnica utilizada foi a documentação indireta através da análise bibliográfica, investigando as atuais mutações associadas à Síndrome da Insensibilidade Androgênica, seus diversos fenótipos e a vigente atuação de profissionais da saúde frente à condição.

Discussão

Primordialmente, é necessário esclarecer alguns pontos do desenvolvimento sexual, que permeia vários estágios desde a concepção até a maturidade reprodutiva. Em um primeiro momento, por volta da sexta semana de gestação, temos a diferenciação gonadal. É neste ponto em que as fêmeas começam a desenvolver suas gônadas femininas, que chamamos futuramente de ovários, e os machos sofrem uma cascata de ativação de genes indutores para diferenciar sua gônada primitiva em testículo. Em seguida, temos a diferenciação da genitália interna e externa de ambos, mediadas por hormônios.

Esta é uma visão breve e incauta desse processo que certamente é mais completo. Uma vez que a síndrome da insensibilidade aos andrógenos é uma condição com herança ligada ao cromossomo X e afeta cariótipo 46, XY, precisamos entender mais a fundo o desenvolvimento desse sexo cromossômico.

De antemão, é necessário entender que de forma autônoma ao sexo cromossômico que é estabelecido geneticamente pela formação dos pares enviados pela genitora e pelo genitor de um indivíduo, os embriões apresentam gônadas primordiais bipotenciais, genitália externa indiferenciada e dois conjuntos de ductos genitais internos, os ductos de Wolf e os ductos de Miller4.

Todo esse processo ocorre por volta da sexta semana de gestação. Nas seguintes, em especial na sétima semana, o fator determinante testicular, o gene SRY, é o responsável por diferenciar a gônada embrionária 4. Embora seja uma dos mais relatados em trabalhos que abordam tal temática, há outros fatores codificados que atuam de forma crucial na diferenciação sexual masculina, como o SOX9, WT1, SF1 (NR5A1), DMRT1, entre outros. O SOX9, por exemplo, é um gene ativado pelo SRY que desempenha papel crítico na formação dos testículos. Tal como na diferenciação dos tecidos masculinos em um momento

subsequente. O SF1(NR5A1), por outro lado, atua no desenvolvimento dos órgãos reprodutivos, inicialmente regulando a expressão de vários genes ligados ao processo de diferencial sexual.

É errôneo acreditar que tal processo se limita à genética, uma vez que questões hormonais estão abrangidas, ocupando papel fundamental nessa discussão. A gonadotrofina coriônica humana (hCG), responsável por sustentar o corpo lúteo e manter o revestimento uterino apto para o desenvolvimento do embrião, ganha exercício também ao recordarmos que sua estimulação leva a secreção de testosterona pelas células de Leydig fetais.

Esse é um ponto interessante para abordamos ao discutimos sobre as diferenças do desenvolvimento sexual (DDS), haja vista que as células de Leydig são responsáveis pela produção de testosterona, di-hidrotestosterona [DHT] e INSL3, enquanto as células de Sertoli, por sua vez, assumem papel imprescindível na secreção de inibina B e do hormônio anti-Mülleriano (AMH). Hormônio esse cuja funcionalidade está arraigada a regressão dos ductos de Müller. Sobretudo se considerado que, em alguns estudos, altos níveis de AMH foram observados em pacientes portadores da SIA 5.

Outro ponto importante a ser aludido é que, em indivíduos que possuem concentrações de testosterona e DHT abaixo do considerado esperado, há a potencialização de falhas na masculinização da genitália externa4. À vista dessa crítica alteração hormonal e de fatores genéticos supracitados, podemos nos deparar com o desenvolvimento de fenótipos fêmeos, albergando desde a presença de clitóris, grandes e pequenos lábios, como a existência da porção inferior da vagina, de tubas uterinas e de outros graus de variáveis de ambiguidade genital.

Esses níveis de complexidade muito estão relacionados a conjuntura do indivíduo possuir a síndrome da insensibilidade androgênica completa, chamada de CAIS, ou a síndrome da insensibilidade androgênica parcial, intitulada como PAIS4. A dissemelhança entre elas pauta-se no fato da CAIS ser caracterizada por indivíduos que possuem genitália externa feminina e testículos não descidos, muitas vezes relacionados à ausência de útero e trompas de falópio, enquanto a PAIS apresenta uma extensa gama de características genitais.

Tal discrepância faz com que a SIA parcial seja um diagnóstico por vezes mais complexo, devido ao grau variável de sensibilidade residual aos andrógenos que pode impactar desde de genitália ambígua até a alguma condição maritalmente feminina ou masculina. A CAIS, não obstante, é descoberta em alguns casos durante a infância devido à presença de outras condições clínicas associadas, como a amenorreia primária e a presença de hérnias inguinais indiretas.

Um estudo de caso-controle que abordou mais de setenta pacientes, incluindo oito com SIA PAIS, exemplificou algumas táticas e parâmetros que foram usados a fim de conduzir o estudo 5, mas que podem ser encarados como medidas diagnósticas possíveis com razoáveis modificações. A avaliação clínica, por exemplo, pode ser conduzida através de aspectos muito bem consolidados de avaliação puberal pela Sociedade Brasileira de Pediatria, como o método de estadiamento de Tanner, bem como o escore de masculinização externa (SEM), que foi descrito por Ahmed et al 6.

Abordando uma possível avaliação laboratorial e hormonal, poderia-se abrir mãos de doses basais de hormônios intrinsecamente ligados ao processo, como o hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH), DHT, AMH, inibina B e INSL3, além do hCG para pacientes pré-púberes 5. Os ensaios hormonais, de uma outra perspectiva, ganham notória relevância no diagnóstico com a dosagem de testosterona e do hormônio anti-Mülleriano.

Seria insensato não mencionar outro aspecto que engloba a SIA, dessa vez fora do âmbito genético e hormonal, muito mais focado no tange o manejo complexo e multidisciplinar e no impacto que o diagnóstico e o não diagnóstico dessas DDS podem acarretar ao indivíduo. Maiormente, talvez, em sua fase pós-púbere.

É indiscutível que essa temática, portanto,

deve ser efusivamente abordada e discutida. A criação de ambulatórios especializados precisa ser incentivada e o conhecimento da gama de estratégias clínicas, laboratoriais e de ensaios hormonais necessita de um acesso menos burocrático e um fluxo mais eficiente e empático. Buscando mitigar os prejuízos e os impactos sociais que são sofridos por esses indivíduos que, muitas vezes, têm seu direito de escolha retirado na própria infância, sem sequer entender como irá se identificar futuramente. Destarte, a priorização de diagnósticos assertivos e cada vez mais precoces e da estruturação de uma manejo adequado não seriam um objetivo pautado a ser alcançado, mas uma realidade palpável no sistema de saúde.

Conclusão

A Síndrome da Insensibilidade Androgênica é uma condição genética rara dentro da vasta gama de distúrbios do desenvolvimento sexual, ocasionando em uma visão displicente da equipe médica e um obscurantismo social para com os indivíduos portadores da síndrome.

À vista disso, a revisão presente intenta, entre outros objetivos, enfatizar o assunto e propagar as atualizações genéticas mais recentes, tal como os resultados laboratoriais associados à SIA. Por consequência, espera-se que os profissionais de saúde que não estão, em sua maioria, familiarizados com o diagnóstico, ampliem sua visão diagnóstica e entrevejam a significância da intervenção multidisciplinar nesse processo.

Operando na atenuação da subnotificação, tratamentos inadequados para pacientes à procura de terapia medicamentosa para sintomas pouco assimilados à SIA também serão mitigados. Tal como a atribuição preconceituosa das mutações genéticas resultantes em indivíduos intersexo.

Referências

1.CORRÊA, R. V. et al. Insensibilidade completa aos andrógenos em pacientes brasileiras causada pela mutação P766A no gene do receptor androgênico. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 49, p. 98–102, 1 fev. 2005.

2.AR androgen receptor [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/367>. Acesso em 16 de mai. de 2024.

3.MELO, K. F. S. et al. Síndrome de insensibilidade aos andrógenos: análise clínica, hormonal e molecular de 33 casos. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 49, n. 1, p. 87–97, fev. 2005.

4.Silva, A. B. Leydig and Sertoli cell function in individuals with genital ambiguity, 46,XY karyotype, palpable gonads and normal testosterone secretion: a case-control study. Sao Paulo Med. J. 140 (2) • Mar-Apr 2022. DOI: https://doi.org/10.1590/1516-3180.2021.0042.R1.08062021

5.Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA. O papel de um escore clínico na avaliação de genitália ambígua. BJU Int. 2000; 85(1):120-4. PMID: 10619959; https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00354.x
» https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00354.x