Revista Atenas Higeia

ISSN -2596-1403



Artigo Original

Autores
Tatianny Freitas Lopes Xavier; Gessica Milena Soares De Moura; Isabela Dias Jardim; Luana Carolyne Torres Dos Santos; Mayara Ketelyn Dos Santos Azevedo; Victoria Maciel De Oliveira Campos e Caio César Souza Coelho

Correspondência:
Faculdade Atenas Sete Lagoas
Email:
caiocesar.professor.setelagoas@uniatenas.edu.br

Como citar:
Lopes Xavier, T. F., Soares de Moura, G. M., Dias Jardim, I., Torres Dos Santos, L. C., Dos Santos Azevedo, M. K., De Oliveira Campos , V. M., & Coelho, C. Deficiência de Aromatase: aspectos clínicos, genéticos e terapêuticos no contexto das Diferenças do Desenvolvimento do Sexo. Revista Atenas Higeia, 8(2). https://doi.org/10.71409/ah.v8i2.831

Copyright:
Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte originais sejam creditados

Deficiência de Aromatase: aspectos clínicos, genéticos e terapêuticos no contexto das Diferenças do Desenvolvimento do Sexo

Resumo

A deficiência de aromatase é uma condição genética rara, de herança autossômica recessiva, causada por variantes patogênicas no gene CYP19A1, responsável pela conversão de andrógenos em estrogênios. Essa alteração compromete a síntese estrogênica e resulta em um amplo espectro de manifestações clínicas, frequentemente inseridas no contexto das Diferenças do Desenvolvimento do Sexo (DDS). O presente estudo teve como objetivo descrever as principais características fenotípicas associadas à deficiência de aromatase, identificar as regiões gênicas do CYP19A1 mais frequentemente acometidas por variações genéticas e analisar as estratégias de manejo clínico relatadas na literatura. Trata-se de uma revisão narrativa, guiada pelas recomendações do PRISMA 2020, com busca nas bases SciELO, PubMed e Portal Regional da BVS. Foram incluídos relatos e séries de casos que abordaram aspectos clínicos, genéticos, diagnósticos e terapêuticos da deficiência de aromatase. Os resultados evidenciam predominância de genitália atípica em indivíduos 46,XX, alterações no desenvolvimento puberal e comprometimento da saúde óssea, além de significativa heterogeneidade fenotípica. Do ponto de vista molecular, observou-se maior frequência de variantes nos éxons 9 e 10 do gene CYP19A1, embora mutações em outras regiões também tenham sido descritas. O manejo clínico baseia-se principalmente na terapia de reposição hormonal com estrogênios, associada, em alguns casos, a abordagens adjuvantes. Conclui-se que a deficiência de aromatase apresenta elevada complexidade clínica e genética, exigindo diagnóstico precoce, acompanhamento longitudinal e abordagem multidisciplinar, com atenção às dimensões éticas e psicossociais envolvidas nas DDS.

Palavras-chave: Deficiência de aromatase; CYP19A1; Diferenças do Desenvolvimento do Sexo; Estrogênios; Revisão narrativa.

Abstract

Aromatase deficiency is a rare genetic condition with autosomal recessive inheritance, caused by pathogenic variants in the CYP19A1 gene, which encodes the enzyme responsible for the conversion of androgens into estrogens. Impaired estrogen synthesis results in a wide spectrum of clinical manifestations, frequently within the context of Differences of Sex Development (DSD). This study aimed to describe the main phenotypic features associated with aromatase deficiency, identify the most frequently affected genomic regions of CYP19A1, and analyze the clinical management strategies reported in the literature. This is a narrative review, guided by the PRISMA 2020 recommendations, based on searches conducted in SciELO, PubMed, and the Virtual Health Library. Case reports and case series addressing clinical, genetic, diagnostic, and therapeutic aspects were included. The findings highlight a predominance of atypical genitalia in 46,XX individuals, delayed pubertal development, and impaired bone health, in addition to marked phenotypic heterogeneity. At the molecular level, variants were more frequently identified in exons 9 and 10 of the CYP19A1 gene, although alterations in other regions were also reported. Clinical management is mainly based on estrogen replacement therapy, with adjunctive treatments in selected cases. In conclusion, aromatase deficiency represents a clinically and genetically complex condition, requiring early diagnosis, longitudinal follow-up, and a multidisciplinary approach, with attention to ethical and psychosocial aspects related to DSD.

Keywords: Aromatase deficiency; CYP19A1; Differences of Sex Development; Estrogens; Narrative review.

INTRODUÇÃO

A família gênica do citocromo P450 (CYP) compreende numerosos genes responsáveis pela codificação de enzimas monooxigenases envolvidas tanto no metabolismo de xenobióticos quanto na biossíntese de hormônios esteroides. Dentre esses genes, o CYP19A1 (família do citocromo P450 19 subfamília A membro 1) localiza-se no cromossomo 15, na região citogenética 15q21.2, é composto por 10 éxons e apresenta múltiplos promotores regulatórios específicos de tecido, sendo responsável pela codificação da enzima aromatase (Figura 1).

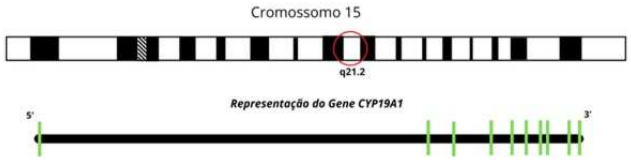


Figura 1. Localização citogenética e organização estrutural do gene CYP19A1 no cromossomo 15 (15q21.2), evidenciando a disposição dos éxons e íntrons e o sentido da transcrição (5' → 3'). O gene CYP19A1 codifica a enzima aromatase, essencial para a conversão de andrógenos em estrogênios. Fonte: Adaptado de NCBI (2025).

A aromatase é uma enzima pertencente à família do citocromo P450, localizada no retículo endoplasmático, que desempenha papel central nas etapas finais das vias esteroidogênicas ao catalisar a conversão de andrógenos — como androstenediona (A4), testosterona (T) e 16-α-hidroxi-desidroepiandrosterona (16α-OH-DHEA) — em estrogênios, incluindo estrona (E1), estradiol (E2) e estriol (E3), respectivamente. Essa enzima é expressa em diversos tecidos, como placenta, ovários, testículos, tecido adiposo, pele e cérebro, refletindo a ampla importância fisiológica dos estrogênios em diferentes sistemas orgânicos (NCBI, 2025; Singhania et al., 2022; Ghosh, 2009; MedlinePlus, 2024).

As proteínas do citocromo P450 desempenham funções essenciais na síntese de colesterol, esteroides e outros lipídios, além do metabolismo de fármacos. Alterações no gene CYP19A1 podem resultar em aumento ou redução da atividade da aromatase, acarretando repercussões clínicas variadas. Os fenótipos associados a essas alterações reforçam o papel do estrogênio não apenas como hormônio esteroide sexual, mas também como regulador fundamental de processos relacionados ao crescimento, à diferenciação celular e à homeostase metabólica (Ghosh, 2009; MedlinePlus, 2024; Hathi et al., 2022).

A deficiência de aromatase é uma condição rara, classificada no espectro das Diferenças do Desenvolvimento do Sexo (DDS), de herança autossômica recessiva, causada por variantes patogênicas no gene CYP19A1. A redução da atividade enzimática compromete a conversão periférica de andrógenos em estrogênios, resultando em diminuição dos níveis de estrona, estradiol e estriol, associada ao aumento da testosterona circulante (Bulun et al., 2003).

Clinicamente, essa condição pode manifestar-se por genitália atípica em indivíduos com cariótipo 46,XX, atraso puberal, osteoporose precoce e sinais de hiperandrogenismo. A produção adequada de estrogênios é essencial para o fechamento epifisário, a maturação puberal, a regularidade dos ciclos menstruais e a modulação do metabolismo de lipídios e glicose. Nesse contexto, o aprofundamento do conhecimento sobre a deficiência de aromatase tem se mostrado fundamental para o aprimoramento das estratégias diagnósticas e terapêuticas, em consonância com recomendações contemporâneas sobre o cuidado em DDS (Hughes et al., 2005; Unal et al., 2018).

O manejo da deficiência de aromatase tem como principal objetivo a correção do déficit hormonal e a prevenção de complicações a curto e longo prazo. Embora os estudos sobre o tratamento ainda sejam escassos, a terapia de reposição hormonal com estrogênios constitui a abordagem mais frequentemente descrita, sendo essencial para a regulação do eixo hormonal e para a maturação óssea. Em indivíduos do sexo feminino, podem ser necessárias intervenções adicionais para o controle das manifestações do hiperandrogenismo, como o uso de fármacos com ação antiandrogênica, além do manejo de alterações metabólicas, incluindo resistência insulínica. Esses aspectos evidenciam a necessidade de uma abordagem terapêutica individualizada, sustentada por acompanhamento multidisciplinar (Rochira et al., 2000).

Diante da raridade da condição e da predominância de relatos de caso na literatura, persistem lacunas importantes quanto à caracterização fenotípica, às correlações genótipo-fenótipo e às estratégias de manejo clínico adotadas. Assim, o presente estudo teve como objetivo, por meio de uma revisão da literatura, descrever as principais características fenotípicas de indivíduos com deficiência de aromatase, identificar as regiões gênicas do CYP19A1 mais frequentemente acometidas por variantes patogênicas e analisar as abordagens terapêuticas relatadas em diferentes contextos clínicos.

METODOLOGIA

Para a formulação deste estudo, foram utilizadas as recomendações do PRISMA 2020 (Page et al., 2021) como guia para organização, transparência e descrição do processo de seleção dos estudos, considerando tratar-se de uma revisão narrativa. O objetivo foi identificar publicações que abordassem a deficiência da enzima aromatase (CYP19A1) em humanos e sua correlação com as Diferenças do Desenvolvimento do Sexo (DDS).

As buscas foram realizadas nas bases de dados SciELO, PubMed e Portal Regional da BVS, utilizando descritores controlados e termos livres, tais como “Aromatase”, “deficiência da aromatase”, “CYP19A1” e “genitália atípica”, bem como seus correspondentes em língua inglesa. Foram incluídos relatos de caso e séries de casos, além de revisões da literatura quando estas estivessem associadas à descrição de casos clínicos, sem restrição quanto ao idioma ou ao ano de publicação, desde que abordassem manifestações clínicas, métodos diagnósticos, aspectos genéticos e condutas terapêuticas relacionadas à deficiência de aromatase.

Foram excluídos estudos com foco exclusivo em revisões sistemáticas, publicações incompletas, resumos de congressos e artigos que não apresentassem dados clínicos ou genéticos relevantes. Assim, foram incluídos apenas os estudos que analisaram características fenotípicas, variantes gênicas, estratégias terapêuticas e manifestações clínicas associadas à deficiência da aromatase.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em quatro etapas: identificação nas bases de dados, triagem dos títulos, leitura dos resumos, avaliação da elegibilidade por meio da leitura do texto completo e, por fim, inclusão dos estudos selecionados. Essa etapa foi conduzida por dois revisores de forma independente, sendo eventuais divergências resolvidas por um terceiro avaliador.

Os dados extraídos foram organizados em planilha padronizada, contemplando informações como autor, ano de publicação, tipo de estudo, características clínicas dos indivíduos avaliados, métodos diagnósticos empregados, variantes identificadas no gene CYP19A1, abordagem terapêutica adotada e evolução clínica dos casos. O fluxograma referente ao processo de seleção dos artigos está apresentado na Figura 2, elaborado conforme o modelo PRISMA 2020.

A discussão dos resultados foi realizada à luz da literatura disponível, reconhecendo-se as limitações inerentes ao reduzido número de estudos e à predominância de relatos de caso. Ao final, o estudo aponta para a necessidade de uma abordagem clínica multifacetada, com acompanhamento longitudinal e multidisciplinar, no manejo de indivíduos com deficiência de aromatase.



Figura 2: Fluxograma do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos, elaborado com base nas recomendações do PRISMA 2020.. Autoria própria (2025).

RESULTADO E DISCUSSÃO

A análise dos estudos incluídos nesta revisão evidencia que a deficiência de aromatase permanece uma condição rara, predominantemente descrita por meio de relatos e séries de casos, o que reflete tanto a baixa prevalência da condição quanto a complexidade diagnóstica envolvida. Dos 21 artigos inicialmente identificados, apenas sete preencheram todos os critérios de inclusão, totalizando dez indivíduos analisados. Esse número limitado de casos reforça a necessidade de cautela na extrapolação dos achados, mas, ao mesmo tempo, permite observar padrões clínicos e genéticos consistentes (Tabela 1).

Tabela 1: Artigos analisados no estudo.

Nome do Artigo	Número de indivíduos analisados	Data de publicação	Autoria
Aromatase Deficiency in a Female Who Is Compound Heterozygote for Two New Point Mutations in the P450arom Gene: Impact of Estrogens on Hypergonadotropic Hypogonadism, Multicystic Ovaries, and Bone Densitometry in Childhood	1	1997	Mullis, P; et al.
A Novel Homozygous CYP19A1 Gene Mutation: Aromatase Deficiency Mimicking Congenital Adrenal Hyperplasia in an Infant without Obvious Maternal Virilisation	1	2018	Dursun, F; Ceylaner,
Uma nova mutação do gene CYP19A1 homozigoto causando deficiência de aromatase	1	2022	Hathi, D; et al.
Novas mutações do CYP19A1 ampliam a correlação genótipo-fenótipo e revelam o impacto na função ovariana	4	2020	Praveen, V; et al.
Deficiência de aromatase em paciente do sexo masculino - Relato de caso e revisão da literatura	1	2016	Miedlich, S; Karamoo N; Hammes, S.
Aromatase deficiency caused by mutation of CYP19A1 gene: A case report	1	2022	Li, H; Fu, S; Dai, R; Sheng, Z; Liu, W.
A Novel Homozygous CYP19A1 Gene Mutation Causing Aromatase Deficiency	1	2022	Profundo, H; Goswan S; Sengupta, N; Baidy A.

Fonte: Autoria própria (2025).

Do ponto de vista fenotípico, a manifestação mais frequente foi a presença de genitália atípica, relatada em nove dos dez indivíduos analisados. Esse achado destaca o papel central da aromatase na diferenciação sexual, especialmente em indivíduos 46,XX, nos quais a deficiência enzimática resulta em exposição androgênica excessiva durante o desenvolvimento fetal. A virilização da genitália externa, incluindo clitoromegalia, fusão das dobras escrotolabiais e genitália externa virilizada, foi um achado recorrente, corroborando descrições clássicas da literatura. Além disso, a ocorrência de virilização materna durante a gestação em alguns casos reforça a importância da aromatase placentária como barreira fisiológica à passagem excessiva de andrógenos para a circulação materna.

Alterações na idade óssea e na densidade mineral óssea foram observadas em parte dos indivíduos, refletindo a importância do estrogênio na maturação esquelética e no fechamento epifisário. A deficiência estrogênica prolongada, especialmente quando não diagnosticada precocemente, pode resultar em baixa massa óssea e risco aumentado de osteoporose, achados já bem estabelecidos em indivíduos com deficiência de aromatase, inclusive do sexo masculino. Esses dados reforçam que o estrogênio exerce papel fundamental na homeostase óssea independentemente do sexo cromossômico.

Outras manifestações clínicas, como cistos ovarianos multicísticos, hipogonadismo hipergonadotrófico, desenvolvimento mamário deficiente, irregularidades menstruais e sinais metabólicos como acantose nigricans, embora menos frequentes, apontam para o impacto sistêmico da deficiência estrogênica. Tais achados evidenciam que a deficiência de aromatase não deve ser compreendida apenas como uma condição relacionada à diferenciação sexual, mas como uma endocrinopatia complexa, com repercussões metabólicas, reprodutivas e ósseas.

Tabela 2: Características Fenotípicas encontradas.

Característica Fenotípica	Frequência de relatos (n=10)
Genitália Atípica (genitália atípica, Cliterófalo, fusão completa das dobras escrotolabiais, clitoromegalia, Genitalia externa virilizada)	9
Alteração na idade óssea (idade ossea alterada, baixa massa óssea)	4
Gonadas não palpáveis (gonadas não palpáveis)	3
Cistos Ovarianos (multicísticos ovarianos)	2
Presença de pênis/ Hipertrofia persistente dos ovários/ Hipogonadismo hipergonadotrófico/ Desenvolvimento mamário deficiente/ Sangramento menstrual anormal/ Tanner M1/ Torção ovariana/ Perda de cabelo/ Doença periodontal/ Acantose nigricans/ Geno valgo bilateral, epífises incompletamente fundidas/ Virilização durante gestação (na mãe)	1

Fonte: Autoria própria (2025).

No que se refere aos aspectos genéticos, observou-se uma predominância de variantes localizadas nos éxons 9 e 10 do gene CYP19A1, regiões conhecidas por codificarem domínios funcionais críticos da enzima

aromatase. A elevada frequência de mutações no éxon 9 sugere que alterações nessa região têm impacto significativo na atividade enzimática, comprometendo de forma substancial a conversão de andrógenos em estrogênios. Além disso, variantes em outras regiões, incluindo éxons 3, 5 e 7, intron 3 e região promotora, demonstram a heterogeneidade molecular da condição e ampliam a compreensão da correlação genótipo-fenótipo.

A diversidade de variantes genéticas observadas, associada à variabilidade fenotípica descrita, reforça a inexistência de uma correlação linear simples entre mutação específica e gravidade clínica. Indivíduos portadores de variantes semelhantes podem apresentar manifestações clínicas distintas, o que sugere influência de fatores moduladores adicionais, como atividade residual da enzima, diferenças nos promotores teciduais do CYP19A1 e possíveis interações com outros genes envolvidos na esteroidogênese.

Tabela 3: Prevalência de variações nas regiões gênicas.

Regiões Gênicas	Frequência de variações	Variações encontradas
Éxon 09	7	c.1093C>T; deleção homozigótica no sítio aceptor de splicing (3') da fronteira exon 9–Intron 9, c.1265C>T, p.R375C
Éxon 10	3	c.1376delA
Éxon 5	3	Mutação homozigótica c.628G>A, variante do tipo deleção/inserção no exon 5, envolvendo as posições c.603_608, c.624T>A (p.V161D)
Éxon 3	2	
Intron 3	1	
Éxon 7	1	c.932C>T (p.R264C)
Região promotora	2	c.–41C>T

Fonte: Autoria própria (2025).

No manejo clínico, a terapia de reposição hormonal com estrogênios mostrou-se a principal abordagem terapêutica descrita, com impacto positivo especialmente na saúde óssea e na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. No entanto, a escassez de estudos longitudinais limita a avaliação dos efeitos a longo prazo dessas intervenções. A necessidade de terapias adjuvantes, como o uso de antiandrógenos e agentes sensibilizadores da insulina em alguns casos, reforça a importância de uma abordagem individualizada e multidisciplinar.

Por fim, é importante destacar que a maioria dos estudos analisados concentra-se nos aspectos biomédicos da condição, com pouca atenção às dimensões psicossociais e éticas associadas às Diferenças do Desenvolvimento do Sexo. Essa lacuna evidencia a necessidade de ampliar o olhar clínico para além da correção hormonal e anatômica, incorporando abordagens que considerem o bem-estar psicológico, a autonomia do indivíduo e o acompanhamento ao longo do ciclo de vida.

CONCLUSÃO

A Deficiência de Aromatase, embora rara, representa uma condição de elevada complexidade clínica e molecular, inserida no grupo das Diferenças do Desenvolvimento do Sexo, com repercussões que ultrapassam o período neonatal e se estendem por toda a vida do indivíduo. Os achados desta revisão evidenciam que a deficiência da enzima aromatase compromete de maneira significativa a conversão de andrógenos em estrogênios, resultando em um espectro fenotípico amplo, que inclui genitália atípica, alterações no desenvolvimento puberal, comprometimento da saúde óssea e distúrbios metabólicos.

Do ponto de vista genético, a predominância de variantes no gene CYP19A1, especialmente nos éxons 9 e 10, reforça a importância dessas regiões para a funcionalidade da enzima. Entretanto, a diversidade de mutações identificadas e a variabilidade das manifestações clínicas observadas demonstram que a correlação genótipo-fenótipo é complexa e influenciada por múltiplos fatores. Esses dados ressaltam a relevância da investigação molecular detalhada como ferramenta essencial para o diagnóstico preciso e para o planejamento terapêutico.

A análise dos estudos também evidencia que o diagnóstico precoce é um fator determinante para a prevenção de complicações a longo prazo, particularmente aquelas relacionadas à saúde óssea e ao metabolismo. A terapia de reposição hormonal com estrogênios emerge como pilar central do tratamento, porém sua aplicação deve ser cuidadosamente individualizada, considerando

idade, sexo cromossômico, manifestações clínicas e contexto psicossocial do indivíduo. A escassez de estudos longitudinais e protocolos padronizados reforça a necessidade de mais pesquisas que avaliem a segurança e a eficácia dessas intervenções ao longo do tempo.

Além dos aspectos clínicos e genéticos, torna-se imprescindível reconhecer a dimensão social e ética envolvida no cuidado de indivíduos com deficiência de aromatase. A abordagem exclusivamente biomédica, centrada na normalização anatômica ou hormonal, mostra-se insuficiente frente às demandas contemporâneas de cuidado em saúde. A incorporação de equipes multidisciplinares, com atenção aos aspectos psicológicos, sociais e à autonomia do paciente, é fundamental para uma assistência integral e humanizada.

Dessa forma, a Deficiência de Aromatase deve ser compreendida como uma condição que exige não apenas precisão diagnóstica e manejo hormonal adequado, mas também uma abordagem ética, longitudinal e centrada no indivíduo. O aprofundamento do conhecimento sobre seus mecanismos genéticos, aliado a práticas clínicas sensíveis às especificidades das DDS, representa um passo essencial para a melhoria da qualidade de vida das pessoas afetadas por essa condição.

Referências

BULUN, S. E. et al. The human CYP19 (aromatase P450) gene: update on physiologic roles and genomic organization of promoters. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, v. 86, n. 3–5, p. 219–224, 1 set. 2003.

HUGHES, I. A. et al. Consensus statement on management of intersex disorders. Archives of Disease in Childhood, v. 91, n. 7, p. 554–563, 14 jun. 2005.

MedlinePlus [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EUA); [atualizado em 01 de junho de 2024]. Gene CYP19A1: MedlinePlus Genetics; Disponível em: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/cyp19a1/>. Acesso em: 9 jul. 2025.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). CYP19A1 cytochrome P450 family 19 subfamily A member 1 [Homo sapiens (human)]. Bethesda: National Library of Medicine (US), [2025]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1588. Acesso em: 7 jul. 2025.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ, London, v. 372, n. 71, p. n71, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bmj.n71. Acesso em: 7 jul. 2025.

ROCHIRA, V. et al. Estrogen replacement therapy in a man with congenital aromatase deficiency: Effects of different doses of transdermal estradiol on bone mineral density and hormonal parameters. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, v. 85, n. 5, p. 1841–1845, 2000.

UNAL, E. et al. Aromatase Deficiency due to a Novel Mutation in CYP19A1 Gene. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology, v. 10, n. 4, p. 377–381, 19 mar. 2018.

SINGHANIA, Pankaj et al. Aromatase deficiency in a tall man: Case report of two novel mutations and review of literature. Bone Reports, [S.l.], v. 17, p. 101642, 2022. ISSN 2352-1872. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352187222004764. Acesso em: 14 jul. 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bonr.2022.101642.

Ghosh, D., Griswold, J., Erman, M. et al. Base estrutural para especificidade androgênica e síntese de estrogênio na aromatase humana. Nature 457 , 219–223 (2009). https://doi.org/10.1038/nature07614

Hathi D, Goswami S, Sengupta N, et al. (09 de fevereiro de 2022) Uma nova mutação homozigótica do gene CYP19A1 que causa deficiência de aromatase. Cureus 14(2): e2