Resumo de Artigo em Clínica Médica

Mutação do receptor androgênico e síndrome de insensibilidade androgênica parcial em indivíduo 47, XXY

Hyndiara Frota Oliveira¹ e Alina Coutinho Rodrigues Feitosa¹

Palavras-chave: síndrome de resistência a andrógenos, receptores androgênicos, síndrome de klinefelter

Key words: androgen-insensitivity syndrome, receptors androgen, klinefelter syndrome

INTRODUÇÃO

A síndrome de Klinefelter (KS) é uma das desordens cromossômicas mais comuns, sendo representada, classicamente, pelo cariótipo 47,XXY em homens. A síndrome de insensibilidade androgênica (AIS) resulta de disfunção no receptor de andrógenos (AR) em indivíduos 46XY. Na forma completa da AIS (CAIS), o paciente tem genitália externa tipicamente feminina, mas, na forma parcial da AIS (PAIS), o fenótipo é variado. Este é o primeiro relato de paciente com cariótipo 47, XXY e fenótipo de PAIS.

RELATO DE CASO

Paciente de 22 anos, com história de ambiguidade genital ao nascimento, telarca aos 15 anos, amenorreia e massas inguinais bilaterais. Ao exame físico, apresentava índice de massa corpórea de 29,8 kg/m², distribuição de gordura ginoide, desenvolvimento mamário completo, pelos pubianos escassos (escore 3, segundo critérios de Tanner) e genitália externa com clitoromegalia (3,5 cm). As gonadotrofinas estavam aumentadas e a testosterona total, elevada, considerando-se a referência para o sexo feminino. Ultrassonografia pélvica não detectou útero e não havia história familiar de infertilidade, ambiguidade genital ou amenorreia primária.

O cariótipo foi 47,XXY. Devido à suspeita de AIS, foi realizado o sequenciamento do gene AR, que demonstrou mutação heterozigótica c.2546dupA (p.Asn849Lysfs*32). Extensa análise microssatélite do cromossomo X da paciente revelou homozigose do braço curto inteiro (Xq) e heterozigose do braço longo (exceto para um marcador Xp), sugerindo isodissomia materna parcial. O evento de cruzamento provavelmente ocorreu no intervalo entre Xp11.22 e Xq21.1.

CONCLUSÃO

Trata-se do primeiro caso relatado compatível com Síndrome de Klinefelter com fenótipo feminino, devido associação com mutação do gene do AR, que conferiu clínica de PAIS.

COMENTÁRIOS

A síndrome de Klinefelter é a desordem mais comum dos cromossomos sexuais, acometendo 1 em cada 600 meninos no mundo. A forma de apresentação clássica, encontrada em 80 a 90% dos casos, é associada à presença do cariótipo 47,XXY, e manifesta-se, de modo geral, com sinais de hipogonadismo, além de ginecomastia e infertilidade. Todavia, distintos fenótipos podem ser encontrados e estão associados a fatores como idade, tempo de duração da doença e alterações genéticas específicas.¹

O AR faz parte de uma família de receptores nucleares essenciais para a ação dos andrógenos na formação das características sexuais masculinas primárias e secundárias.² A síndrome de insensibilidade androgênica ocorre por mutações no AR, podendo expressarse de forma completa (CAIS) ou parcial (PAIS). É uma doença com herança ligada ao cromossomo X, que afeta pacientes com cariótipo 46, XY.

Os indivíduos com a forma CAIS apresentam genitália externa tipicamente feminina, porém sem a presença dos anexos derivados do ducto de Muller. Cursam também com história de amenorreia primária e presença de massas inguinais bilaterais. A forma PAIS pode ter distintos fenótipos, que variam desde a presença de ambiguidade genital ao achado de fenótipo feminino típico com clitoromegalia e fusão parcial dos pequenos lábios.² O presente caso apresentou-se com história e achados clínicos compatíveis com PAIS.

Além dos achados clínicos, a paciente tinha concentrações de gonadotrofinas aumentadas (FSH= 36 U/L, LH= 13 U/L; referência: 1.5–12.8 U/L e 0.3–12.0 U/L, respectivamente) e testosterona elevada (T=700 ng/dL; referência em mulheres <98ng/dL). Os resultados foram compatíveis com as alterações identificadas em indivíduos com insensibilidade aos andrógenos,

em que encontram-se concentrações elevadas de LH e normais a elevadas de FSH, estrógenos e testosterona, quando comparadas às concentrações dos homens sem doenca.³

A presença de mutações no gene do AR já foi identificada em pacientes com KS, previamente.¹ Valente et al. estudaram uma população de 135 pacientes com KS, dos quais 8 pacientes apresentavam mutações compatíveis com insensibilidade aos andrógenos. A comparação entre os grupos, no entanto, não revelou diferenças clínicas associadas à presença de mutações previamente relacionadas à síndrome de insensibilidade androgênica.⁴ De forma que é relevante ressaltar que a presença de mutação não determina o fenótipo de modo isolado e que distintos mecanismos de ativação e inativação gênicas e a presença de homozigose ou heterozigose podem determinar diferentes apresentações fenotípicas.⁵

No presente relato, foi identificada a mutação p.Asn849Lysfs*32, que está associada à forma CAIS6, contudo a paciente cursou com quadro clínico compatível com a forma parcial da síndrome. A hipótese que possivelmente justifica o evento é o fato de que a presença de mutação não é o único preditor do fenótipo.¹ Na paciente do presente caso, a ocorrência de dois cromossomos X, devido à KS (47,XXY), pode ter levado à redução do impacto da mutação AR por mecanismos de inativação-X, permitindo o desenvolvimento de características compatíveis com PAIS.⁴5

Na literatura, há descrição de dois pacientes com cariótipo 47, XXY, associado a mutações compatíveis com síndrome de insensibilidade androgênica e desenvolvimento do quadro de CAIS. ^{7,8} Porém, não há relatos anteriores com a apresentação típica de PAIS.

Trata-se, portanto, do primeiro relato de caso de indivíduo com cariótipo 47, XXY, associado à mutação do AR, desenvolvendo um fenótipo equivalente à forma PAIS. O achado fenotípico incomum pode ser justificado por mecanismos gênicos variados, incluindo a inativação-X em um paciente com duplo cromossomo X, com a consequente atenuação da mutação do receptor, resultando em características similares à PAIS. Sugere-se que pacientes com síndrome de Klinefelter e genitália externa atípica devam ser avaliados quanto à possibilidade de AIS.

REFERÊNCIAS

1. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, et al.: Klinefeltersyndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. J Endocrino-Ilnvest 40: 123–134 (2017).

- 2. Hughes, IA;Davies, JD; Bunch, TI; Pasterski, V; Mastroyannopoulou, K; MacDougall, J. Androgeninsensitivitysyndrome. Lancet 380:1419-28 (2012).
- 3. Melo KF, Mendonça BB, Billerbeck AE, Costa EM, et al.: Síndrome de Insensibilidade aos Andrógenos: Análise Clínica, Hormonal e Molecular de 33 Casos. Arg. Bras. Endocrinol. Metab 49:87-97 (2005).
- 4. Valente, U; Vinanzi, C; Dipresa, S; Selice, R; Menegazzo, M; Iafrate, M; Foresta, C; Garolla, A. Is there any clinical relevant difference between non mosaic Klinefelter Syndrome patients with or without Androgen Receptor variations? Scientific Reports (2017).
- 5. Gottlieb B, Beitel LK, Nadarajah A, Paliouras M, Trifiro M: The androgen receptor gene mutationsdatabase: 2012 update. HumMutat 33: 887–894 (2012).
- 6. Kaprova-Pleskacova, J; Stoop, H; Bruggenwirth, H; Cools, M; Wolffenbuttel, K; Drop, S; Snajderova, M; Lebl, J; Oosterhuis, J; Looijenga, L. Complete androgen insensitivity syndrome: factors influencing gonadal histology including germcell pathology. Modern Pathology 27: 721–730(2014).
- 7. Uehara S, Tamura M, Nata M, Kanetake J, Hashiyada M, et al.: Complete androgeninsensitivity in a 47,XXY patient with uniparental disomy for the X chromosome. Am J MedGenet 86: 107–111(1999).
- 8. Girardin CM, Deal C, Lemyre E, Paquette J, Lumbroso R, et al.: Molecular studiesof a patient with complete androgenin sensitivity and a 47,XXY karyotype. J Pediatr 155: 439–443 (2009).
 - 1- Serviço de Clínica Médica do HSI E-mail para contato: hyndiaraf@gmail.com