



SÍNDROME DE INSENSIBILIDADE ANDROGÊNICA E OSTEOPOROSE

ANDROGEN INSENSIBILITY SYNDROME AND OSTEOPOROSIS

Rogério Savoy Machado¹, Silvia Cordenonsi Michelin Machado¹,
André Luis Correa Kim¹, Carolina Rodriguez Quintino¹

Resumo

Osteoporose é definida pela Organização mundial da saúde como uma doença óssea metabólica sistêmica, caracterizada pela redução da massa óssea e do tecido ósseo deterioração da microarquitetura com aumento do osso fragilidade e suscetibilidade a fraturas como resultado. Doenças endócrinas, como a Síndrome de Insensibilidade androgênica (SIA), são algumas das causas e, combinadas à hipovitaminose D e baixa ingestão de cálcio, aumentam o risco a fraturas, assim como a morbimortalidade dos pacientes. O objetivo desse estudo é relatar o caso de uma paciente com diagnóstico de SIA na vida adulta, fenotipicamente mulher, com alteração de cariótipo (XY) e gene de receptor androgênico. Durante avaliações foi pesquisada densidade mineral óssea e diagnosticada com osteoporose, sendo assim encaminhada para ambulatório para manejo clínico, já em uso de Terapia de Reposição Hormonal (TRH) pelo endocrinologista. Paciente apresentou melhora em densitometrias com a orientação de ingestão de cálcio e reposição de vitamina D.

Descritores: Síndrome de insensibilidade androgênica; osteoporose; terapia de reposição hormonal.

Abstract

Osteoporosis is defined by the World Health Organization as a systemic metabolic bone disease, characterized by reduced bone mass and bone tissue deterioration of microarchitecture with increased bone fragility and susceptibility to fractures as a result. Endocrine diseases, such as Androgen Insesibility Syndrome (AIS), are some of the causes and, combined with hypovitaminosis D and low calcium intake, increase the risk of fractures, as well as the morbidity and mortality of patients. The aim of this study is to report the case of a patient diagnosed with AIS in adulthood, phenotypically female, with karyotype (XY) and abnormal androgen receptor gene. During evaluations, bone mineral density was investigated, and she was diagnosed with osteoporosis, thus being referred to an outpatient clinic for clinical management, already using Hormone Replacement Therapy (HRT) by orientation of endocrinologist. Patient showed improvement in densitometry with the guidance of calcium intake and vitamin D replacement.

Keywords: Androgen insensibility syndrome, osteoporosis, hormone replacement therapy.

INTRODUÇÃO

A osteoporose é um problema de saúde em todo o mundo. A partir dos 50 anos, 30% das mulheres e 13% dos homens podem sofrer algum tipo de fratura por causa da osteoporose. É definida pela Organização Mundial de Saúde como uma doença óssea metabólica sistêmica, caracterizada pela redução da massa óssea e do tecido ósseo, deterioração da microarquitetura óssea com aumento do risco de fraturas por fragilidade. Na osteopenia há também redução da massa óssea, embora sem envolvimento da microarquitetura. As causas de osteoporose são variadas e podem ser combinadas. Deficiências hormonais, hipovitaminose D e baixa ingestão de cálcio estão entre as principais causas

de osteoporose e podem ser tratadas de maneira horizontal com terapia de reposição hormonal, reposição de vitamina D e orientações sobre ingestão de cálcio. Dessa forma, auxiliam na prevenção de fraturas e redução de risco de morbimortalidade dos pacientes.^{1,2}

RELATO DE CASO

Paciente de 33 anos, do sexo feminino, procurou primeiro atendimento médico aos 13 anos devido à queixa de amenorréia e ganho de peso. Foi realizada ultrassonografia (USG) pélvica em 2007 e desta forma, diagnosticada com Síndrome de Mayer Rokitansky, apresentando agenesia uterina. Aos 27 anos foi referenciada ao ambulatório de Endocrinologia e Uroginecologia

¹Faculdade de Medicina de Jundiaí – São Paulo



da UNIFESP. Ao exame físico, apresentava mamas em estágio M4 de Tanner, genitália feminina e sem pilificação genital (depilada). Palpação abdominal e tireóide normais, sem massas ou visceromegalias. Foram solicitados ultrassonografia (USG) transvaginal, USG abdominal e avaliação hormonal.

Exames Laboratoriais:

- **Dezembro de 2007:**
 - SDHEA = 198 UG/DL, 17OHP = 251 NG/DL, PRL = 10 NG/ML, E2 = 24,1
 - LH = 33,94, FSH = 8,8 MUI/ML, 2010: LH = 45,9, FSH = 7,66 MUI/ML
- **Outubro de 2016:**
 - FSH = 9,32 MUI/ML, TSH = 2,75, TESTOSTERONA TOTAL 362,16
 - HDL = 53, LH = 51,23, SDHEA = 207 MCG/DL, DHT 284
 - ANDRO 2 MG/ML, K = 3,9, CT = 157, CA = 1,21, LDL = 94
 - TG = 47, MG = 1,8, P = 3,5, HEMOGRAMA NORMAL, GJ = 86
- **Dezembro de 2016:**
 - DHL = 407, ALFA FETOPROTEINA = 1,6, BETA HCG = 6,34
- **Fevereiro de 2016:**
 - CARIÓTIPO: 46XY (30 METÁFASES)
- **USG INGUINAL DE DEZEMBRO DE 2016:**
 - Gônada direita mais superficializada a 1cm da pele, em anel inguinal, hipoeoica, circunscrita, de 3 x 2 x 3 cm, sem sinais de invasão adjacente e com fluxo em doppler. Apresenta área de ecogenicidade muito reduzida em polo inferior, de borda definida, medindo 1,2 x 0,7 x 1,4 cm, o mesmo tampouco apresenta sinais de ato circulatório.
 - Gônada esquerda mais profunda, também em anel inguinal, a 1,8cm de pele, hipoeoica (mais ecogênica comparada a direita) sem invasão e sem fluxo (1,7x1,7x4,1 cm)
- **RNM Pelve - SETEMBRO 2016**
 - o Agenesia uterina, canal vaginal curto em fundo cego. Imagem alongada com sinal heterogêneo localizada em regiões inguinais, protruindo parcialmente através dos anéis inguinais externos medindo: 5,4 cm a direita e 6,8 cm a esquerda, sugerindo remanescentes gonadais, difícil diferenciação entre ovários ou testículos rudimentares.

Durante investigação, então, realizou cariótipo, evidenciando cariotipagem 46XY e aventado diagnóstico de Insensibilidade Androgênica Completa (figura 1). Paciente, dessa forma, realizou gonadectomia bilateral e orientada a seguir a realizar reposição estrogênica com valerato de estradiol 2mg/dia e dilatação vaginal. Foi realizado pesquisa de mutação no receptor androgênico 5-alfa-redutase ou 17-beta-h8d3 resultando positivo para alteração mutagênica (figura 2).

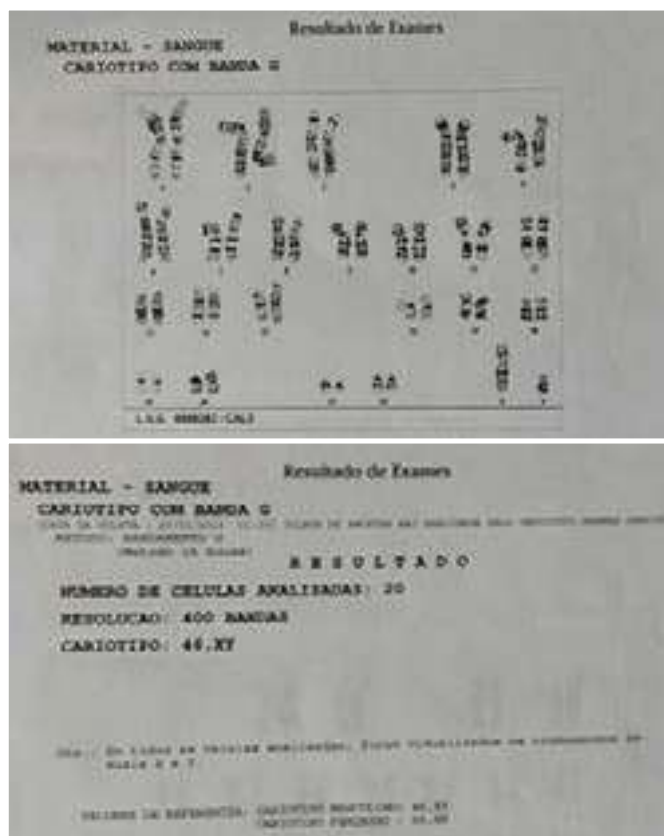


Figura 1. Cariotipagem 46XY e aventado diagnóstico de Insensibilidade Androgênica Completa.

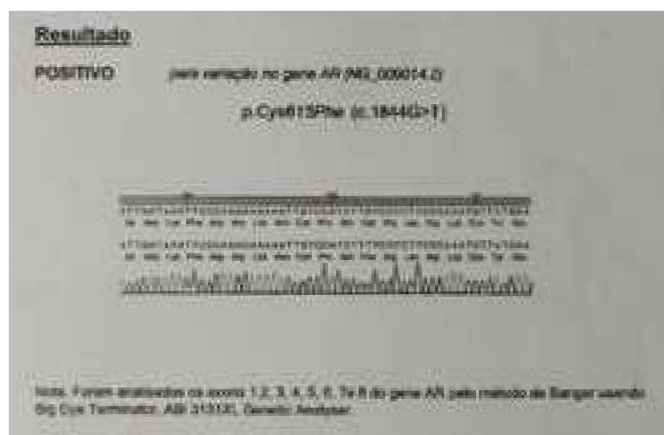
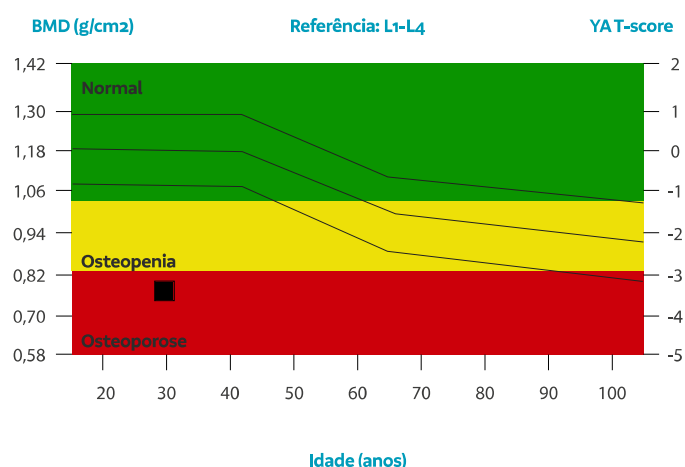
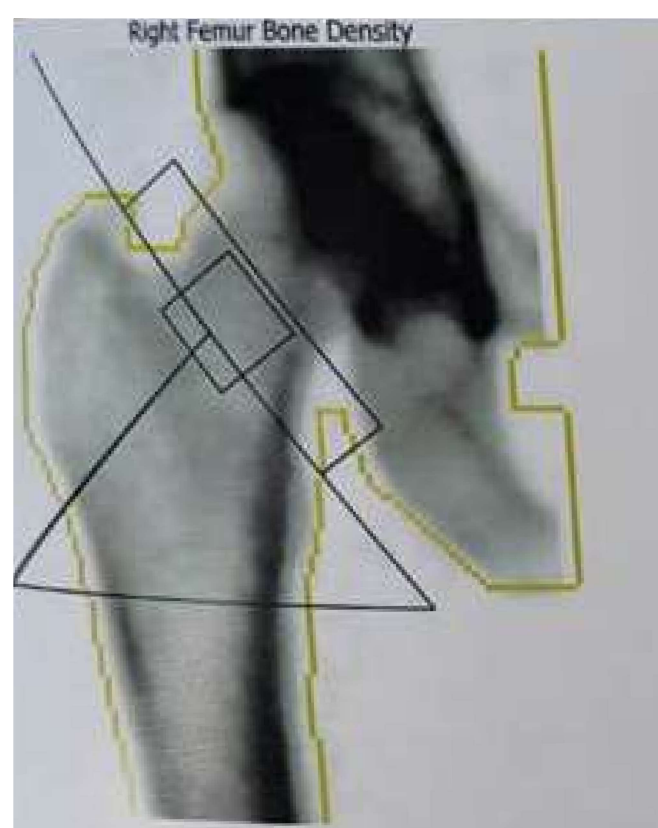


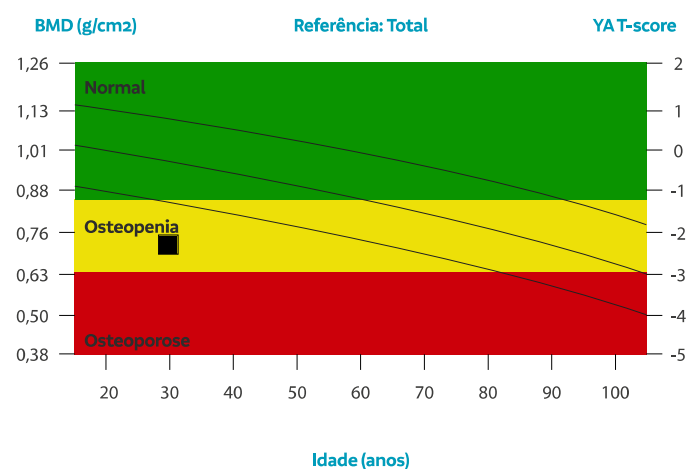
Figura 2. Mutação no receptor androgênico 5-alfa-redutase ou 17-beta-h8d3 resultando positivo para alteração mutagênica.

Em retorno, após diagnóstico confirmado, paciente trouxe novos exames complementares:

Densitometria óssea (DXA) de 2019: Osteoporose sem alterações em topografia lombar em relação ao exame anterior, porém com perda de 5% de massa óssea em fêmur (figura 3). Radiografia da coluna lombar evidenciando escoliose (figura 4). Paciente foi então encaminhada ao ambulatório de Osteometabolismo para avaliação devido à osteoporose com progressiva perda óssea em 2020.



Região	BMD¹ (g/cm²)	Jovem adulto² (%)	T-score	Corr. etária³ (%)	Z-score
L1	0,750	66	-3,2	65	-3,4
L2	0,762	64	-3,6	62	-3,8
L3	0,803	67	-3,3	66	-3,5
L4	0,819	68	-3,2	67	-3,4
L1-L2	0,757	65	-3,4	64	-3,6
L1-L3	0,773	66	-3,3	65	-3,5
L1-L4	0,786	67	-3,3	65	-3,5
L2-L3	0,783	65	-3,5	64	-3,7
L2-L4	0,796	66	-3,4	65	-3,6
L3-L4	0,811	68	-3,2	66	-3,4



Região	BMD¹ (g/cm²)	Jovem adulto² (%)	T-score	Corr. etária³ (%)	Z-score
Neck	0,839	81	-1,4	81	-1,4
Wards	0,718	79	-1,5	78	-1,6
Troch	0,580	68	-2,4	68	-2,4
Shaft	0,836	-	-	-	-
Total	0,745	74	-2,1	73	-2,1

Figura 3. Densitometria óssea (DXA) de 2019: baixa massa óssea para idade.



Em consulta de especialidade foi realizada manutenção de TRH (terapia de reposição hormonal) e orientada a ingestão adequada de cálcio e suplementação de vitamina D (colecalfierol) 7.000UI semanal. Solicitada radiografia da coluna e DXA para controle densitométrico em 2022, evidenciando melhora de densidade de massa óssea em coluna lombar e fêmur, 5% e 6%, respectivamente, considerando a variação mínima significativa, e sem mudanças em radiografia da coluna (figura 5).

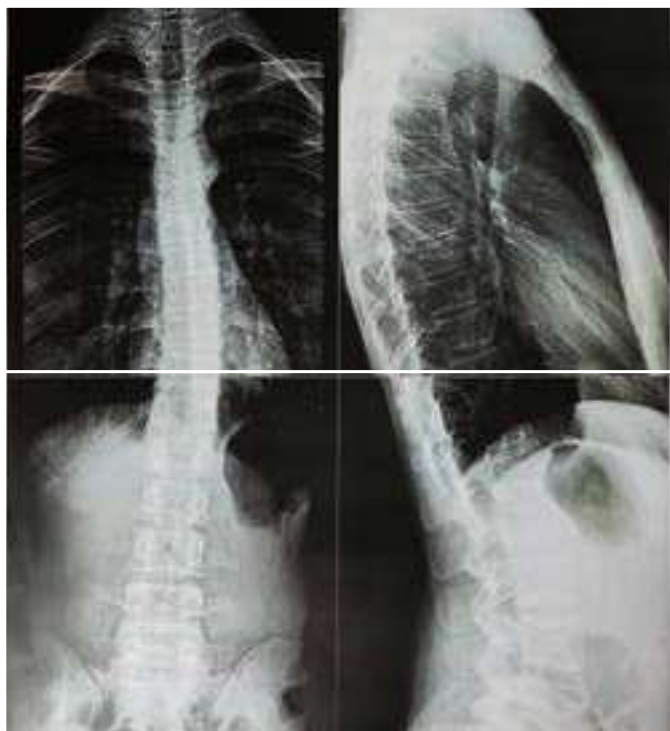
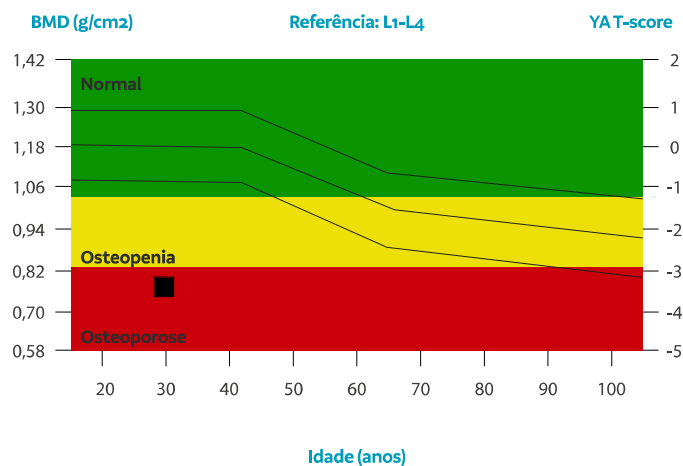
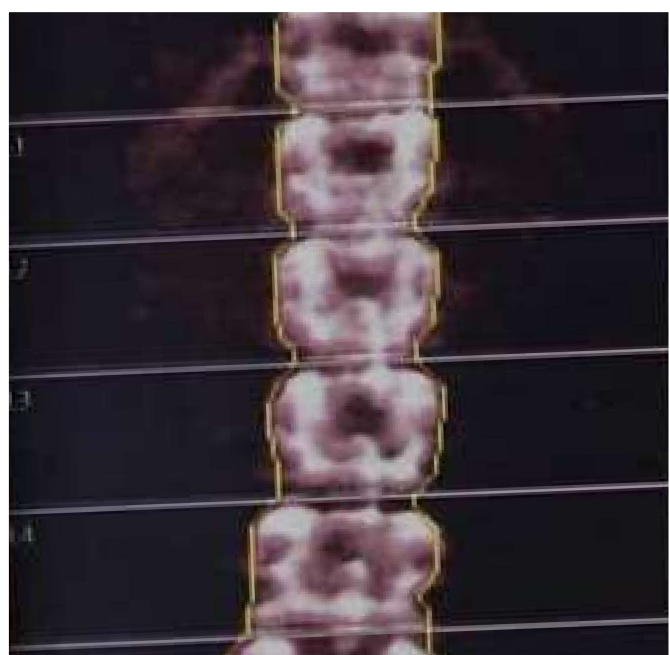
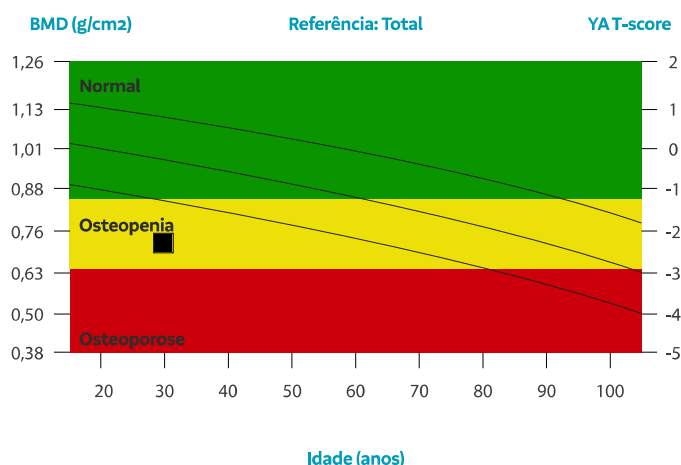


Figura 4. Radiografias da coluna lombar em anteroposterior e em perfil evidenciando escoliose.



Região	BMD¹ (g/cm²)	Jovem adulto² (%)	T-score	Corr. etária³ (%)	Z-score
L1	0,791	70	-2,8	69	-3,0
L2	0,832	69	-3,1	68	-3,3
L3	0,872	73	-2,7	71	-2,9
L4	0,838	70	-3,0	68	-3,2
L1-L2	0,813	70	-2,9	68	-3,1
L1-L3	0,834	71	-2,8	70	-3,0
L1-L4	0,835	71	-2,9	69	-3,1
L2-L3	0,853	71	-2,9	70	-3,1
L2-L4	0,848	71	-2,9	69	-3,1
L3-L4	0,854	71	-2,9	70	-3,1





Região	BMD¹ (g/cm²)	Jovem adulto² (%)	T-score	Corr. etária³ (%)	Z-score
Colo	0,959	92	-0,6	94	-0,5
Wards	0,755	83	-1,2	83	-1,2
Troch	0,611	72	-2,1	72	-2,1
Diáfise	0,899	-	-	-	-
Total	0,797	79	-1,7	79	-1,7

Figura 5. Densitometria óssea de 2022: evidenciando melhora de massa óssea em coluna lombar e fêmur, 5% e 6%, respectivamente.

DISCUSSÃO

A insensibilidade andrôgenica costuma ser acerca da deficiência na determinação sexual. Entretanto, dentro da complexa cascata de genes e receptores e outras funções atribuídas aos hormônios sexuais, como a modulação sobre a reabsorção óssea por exemplo, podem acarretar riscos a longo prazo, se negligenciadas. Diante do caso exposto, deve-se compreender a importância da pesquisa de osteoporose em pacientes com alterações hormonais, principalmente andrógenos, como no relato descrito, cuja Síndrome de Insensibilidade Andrôgenica é um fator de risco evidente. Os hormônios sexuais têm papel fundamental na formação óssea tanto nas mulheres quanto nos homens dependendo principalmente do estrógeno, hormônio de crescimento e testosterona. A deleção ou alteração do receptor andrógeno (RA) leva ao aumento de turnover ósseo e reabsorção óssea, diminuindo também a densidade trabecular e cortical do osso. A inefetividade da testosterona causa o aumento de produção hepática de SHBG, diminuindo ainda mais a testosterona livre e consequentemente, a aromatização em estrogênio. Além disso, os andrógenos são responsáveis pela absorção de cálcio a nível intestinal. A diminuição desses hormônios, diminui o número de receptores e prejudica, assim, a absorção e o metabolismo do cálcio. A reposição hormonal, dessa forma, visa aumentar níveis estrogênicos a fim de reduzir o turnover e reabsorção ósseas. Sempre que necessário, a suplementação de vitamina D (colecalférol) deve ser introduzida quando o nível laboratoriais

da 25(OH)D se mostrar abaixo de 30ng/mL e, quando a ingestão de cálcio na dieta não se encontra adequada (1000 a 1200mg/dia) também deve ser feita a sua suplementação. A monitorização deve ser realizada a cada 1 a 2 anos com DXA e radiografias da coluna lombar.^{3,8}

REFERÊNCIAS

1. Madeira M. Guia Prático de Osteometabolismo, Clannad, São Paulo SP, 2019.
2. Oliveira L.G. Tratado de Doenças Osteometabólicas, Kelps, Goiania GO, 2020.
3. Batista RL, Costa EMF, Rodrigues AS, Gomes NL, Faria JA Jr, Nishi MY, Arnhold IJP, Domenice S, Mendonça BB. Androgen insensitivity syndrome: a review. Arch Endocrinol Metab. 2018; 62(2):227-235.
4. Hughes, I. A., Davies, J. D., Bunch, T. I., Pasterski, V., Mastroyannopoulou, K., & MacDougall, J. (2012). Androgen insensitivity syndrome. The Lancet, 380(9851), 1419-1428.
5. Gottlieb B, Trifiro MA. Androgen Insensitivity Syndrome. 1999 Mar 24 [updated 2017 May 11]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. PMID: 20301602.
6. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: 3-year results of a prospective, comparative, two-arm study. Rheumatol Int. 2004 Mar;24(2):110-3.
7. Domenice, S., Costa, E. M. F., Corrêa, R. V., & Mendonça, B. B. (2002). Aspectos Moleculares da Determinação e Diferenciação Sexual. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 46(4), 433-443.
8. Campos, Lúcia, et al. "Osteoporose na infância e na adolescência." Jornal de pediatria 79.6 (2003): 481-488.