

ARTIGO ORIGINAL

# Síndrome da insensibilidade androgênica completa e revisão de literatura

## *Complete Androgen Insensitivity Syndrome and Literature Review*

Mauricio Giusti Calderon<sup>1,3</sup>, Carolina Maria Barbosa Lemos<sup>2</sup>, Mariana Drigo Alem<sup>2</sup>,  
Thais Cristina Pinelli<sup>2</sup>, Rodrigo Daminello Raimundo<sup>3</sup>.



<sup>1</sup>Hospital Municipal Dr. Moysés  
Deutsch – M'Boi Mirim –  
Departamento de Cirurgia  
Pediátrica – São Paulo, SP - Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Anhembi Morumbi –  
São Paulo, SP – Brasil

<sup>3</sup>Laboratório de Delineamento de  
Estudos e Escrita Científica, Centro  
Universitário Saúde ABC - Santo  
André, SP – Brasil.

**Autor correspondente**  
mauriciogcalderon@gmail.com

*Manuscrito recebido: Setembro 2018*  
*Manuscrito aceito: Agosto 2019*  
*Versão online: Outubro 2019*

### Resumo

**Introdução:** A síndrome da insensibilidade androgênica completa (SIAC) é relatada desde 1923, mas foi em 1953 que ficou conhecida como “feminilização testicular”. É uma doença genética recessiva rara, ligada ao cromossomo X, causando diversas mutações no receptor de androgênio. A principal apresentação clínica na infância é a presença de hérnia inguinal bilateral em indivíduos fenotipicamente femininos com uma incidência estimada de 0,8% a 2,4%. Apresentamos um caso de insensibilidade androgênica completa, com revisão de literatura dos métodos diagnósticos pré operatórios.

**Relato do Caso:** Apresentamos uma criança de 3 anos e 6 meses de idade com fenótipo feminino, nascida em São Paulo, Brasil diagnosticada com síndrome da insensibilidade androgênica completa, durante a cirurgia de herniorrafia inguinal bilateral e apresentamos potenciais alternativas diagnósticas a fim de evitar esse tipo de surpresa durante a cirurgia.

**Conclusão:** Em meninas pré-puberes, portadoras de hérnia inguinal bilateral, a pesquisa de SIAC se faz necessária, técnicas genéticas que utilizam a pesquisa da cromatina X ou do cromossomo Y seriam as melhores escolhas.

**Palavras-chave:** síndrome de resistência a andrógenos, receptores androgênicos, transtornos do desenvolvimento sexual, Hérnia, criança.

**Suggested citation:** Calderon MG, Lemos CMB, Alem MD, Pinelli TC, Raimundo RD. Complete Androgen Insensitivity Syndrome and Literature Review. *J Hum Growth Dev.* 2019; 29(2):187-191. DOI: <http://doi.org/10.7322/jhgd.v29.9418>

## Síntese dos autores

### Por que este estudo foi feito?

Para reportar um caso de Síndrome da insensibilidade androgênica completa.

### O que os pesquisadores fizeram e encontraram?

Este é um relato de caso e revisão da literatura sobre métodos de diagnóstico pré-operatório.

### O que essas descobertas significam?

A investigação da Síndrome da insensibilidade androgênica completa deve ser padrão em meninas pré-púberes com hérnia inguinal bilateral.

## INTRODUÇÃO

A cirurgia de herniorrafia inguinal é uma das mais realizadas<sup>1</sup>. A principal apresentação clínica na infância da síndrome da insensibilidade androgênica completa (SIAC), é a presença de hérnia inguinal bilateral. A incidência de SIAC em meninas com hérnia inguinal varia de 0.8% a 2.4%<sup>2,3</sup>.

SIAC é uma doença genética rara, recessiva, ligada ao X, com prevalência estimada entre 1: 20.000 e 64.000 nascimentos<sup>4,5</sup>. SIAC é causada devido a diversas mutações que ocorrem no receptor de androgênio (RA). Assim, a resposta das células alvo para testosterona e dihidrotestosterona (DHT) é suprimida<sup>6</sup>.

Geralmente se faz o diagnóstico de CAIS na puberdade, sendo a queixa mais frequente a amenorréia primária, acompanhada da ausência ou redução de pilificação pubiana e axilar, dispareunia, ausência de acne, ausência da mudança da voz na puberdade<sup>6</sup>. Os seios estão, normalmente, bem desenvolvidos e os contornos corporais femininos estão presentes ocasionado pela aromatização periférica da testosterona em estradiol<sup>7</sup>. O valor da testosterona sérica encontrada é acima da faixa normal para mulheres, o valor sérico de estradiol pode encontrar-se normal ou elevado e os valores de LH e FSH séricos apresentam-se elevados<sup>7</sup>.

O tratamento para esses pacientes consiste em gonadectomia profilática, reposição hormonal, cálcio e vitamina D, e cirurgia de vaginoplastia<sup>8</sup>.

Descrevemos um caso de paciente com SIAC cujo diagnóstico foi consequente ao achado inesperado de testículo no saco herniário durante a cirurgia de herniorrafia inguinal bilateral e apresentamos uma revisão de literatura das potenciais alternativas diagnósticas para evitar essa situação.

## RELATO DE CASO

Paciente de 3 anos e 6 meses com fenótipo feminino, natural e procedente de São Paulo, Brasil, atendida no ambulatório de especialidade, devido a hérnia inguinal bilateral e hérnia umbilical. Foi submetida a cirurgia eletiva de herniorrafia inguinal bilateral e umbilical. Durante a realização da herniorrafia inguinal, foi identificada a presença de conteúdo no saco herniário bilateralmente, realizado a exploração com abertura do mesmo e verificado a presença do testículo em ambos os lados, sendo que o da esquerda tinha tamanho, forma, consistência e aspecto normal, (Figura 1A). No lado direito, apresentava formato e tamanho bem diminuídos, além de consistência endurecida em relação ao contralateral (Figura 1B). A gônada esquerda foi fixada dentro do canal inguinal esquerdo, uma vez que o diagnóstico de CAIS fora feito no intraoperatório e não se tinha avisado a família, e nem se tinha um termo de consentimento, para realizar uma cirurgia esterilizadora, optou-se pela orquiectomia direita e o material foi enviado para anatomopatológico (AP). Não foram encontradas trompas de Falópio, nem ovários. O exame AP apresentou como conclusões: Testículo pré-puberal, Epidídimo sem particularidades (Figuras 1C e 1D). Sem sinais morfológicos de malignidade. Feito posteriormente exame de cariótipo e encontrado resultado 46 XY.

Posteriormente, a paciente foi submetida a nova cirurgia, em outro serviço, sendo realizada tanto a medida do comprimento vaginal quanto a gonadectomia esquerda, sendo o material também encaminhado ao AP. A medida do comprimento vaginal, foi de 5 cm e o resultado AP apresentou como conclusões: Testículo pré-pubere exibindo fibrose estromal e capsular, epidídimo imaturo e vaso deferente sem alterações histológicas significativas.



**Figure 1:** A: Left testicle (arrow) B: Right testicle (arrow) C: Right testicle microscopy in low magnification; D: Right testicle microscopy in high magnification.

## DISCUSSÃO

A síndrome da insensibilidade completa ao androgênio, é uma das principais causas de distúrbio da diferenciação sexual, apresenta um quadro clínico formado por uma paciente de fenótipo feminino, apesar de um cariótipo 46 XY com desenvolvimento testicular irrestrito. A principal causa é a resistência periférica a todos os esteroides androgênicos devido a uma mutação no gene receptor do androgênio (RA), localizado na região q11-1 do cromossomo X, com 8 exons que codifica uma proteína de 919 aminoácidos, que é detectada em mais de 95% das mulheres com SIAC<sup>9-11</sup>.

O RA é um fator de transcrição intracelular pertencente à superfamília de receptores nucleares, é necessário regular a transcrição de genes-alvo para iniciar uma série de eventos moleculares necessários para a diferenciação sexual masculina<sup>11</sup>. É composto por três principais domínios funcionais, um domínio transativacional N-terminal, envolvido na ativação transcricional dos genes alvo; um domínio de ligação ao DNA; e o domínio de ligação ao ligante C-terminal, que está envolvido na dimerização e na ativação transcricional<sup>12</sup>.

As características do paciente incluem: desenvolvimento normal da mama, ausência ou pêlos pubianos e axilares esparsos, aparência genital externa normal com uma vagina de diferentes comprimentos que termina em fundo cego, ausência de útero, trompas e ovários. Gônadas sob a forma de testículos geralmente estão localizadas no caminho da descida testicular, podendo estar localizados intra abdominal, ou no anel inguinal interno, ou em grandes lábios da vagina. Os androgênios sob a forma de testosterona, são produzidos normalmente por estas gônadas. Além disso, o estrogênio e a atividade da aromatase preservados, são responsáveis pelo desenvolvimento de mamas nessas pacientes<sup>4-6,9,11</sup>.

A CAIS ocorre de 0,8% a 2,4% dos casos de hérnia inguinal bilateral em indivíduos fenotipicamente femininos<sup>2,3</sup>. Frente a essa associação foi realizado um estudo na Irlanda e no Reino Unido em 1999 com a participação de 110 cirurgias pediátricas, perguntando se eles excluía CAIS nos casos de hérnia inguinal em meninas. Quarenta e um por cento dos médicos não excluía CAIS, pois acreditam que a incidência é muito baixa, os outros 59% excluem CAIS no intra-operatório examinando o ovário ou a trompa de Falópio<sup>13</sup>. Dessa forma pode-se afirmar que o segundo meio mais comum de se diagnosticar, é através da cirurgia de correção de hérnia, uma vez que o diagnóstico mais prevalente é o feito na puberdade a partir da queixa de amenorréia primária<sup>4,6,7</sup>. Situação semelhante ocorre no Brasil, onde a maioria dos cirurgões não fazem rastreamento de CAIS devido à sua baixa incidência. Dessa forma o diagnóstico pode ocorrer inesperadamente durante a realização da herniorrafia inguinal bilateral, como relatado.

Viner *et al.*<sup>14</sup> estudando pacientes com CAIS encontraram que aproximadamente 80% apresentavam hérnia inguinal, sendo 31% unilateral e 59% bilateral, e os testículos eram palpáveis em aproximadamente 80% dos casos. Assim sendo, a presença de hérnia inguinal bilateral em meninas, deve levantar suspeita do cirurgião sobre o genótipo da criança, e tem sido sugerido excluir CAIS

em todas as meninas pré-púberes que apresentam hérnia inguinal bilateral utilizando-se de métodos de rastreamento como a ultrassonografia<sup>1</sup>, medida do comprimento vaginal<sup>3</sup>, pesquisa de cromatina X<sup>2</sup>, pesquisa do cromossomo Y<sup>15</sup> ou cariótipo<sup>14</sup>.

Um método diagnóstico rápido, barato, de fácil realização e ampla aceitação foi conduzido no Southampton General Hospital por Rahman *et al.*<sup>15</sup>. O método de investigação se realizou através do esfregaço de mucosa oral, utilizando a técnica de extração de DNA específico do cromossomo Y. O resultado desse exame demorou em média 4,9 dias em comparação com no mínimo de 10 dias para um cariótipo. Como desvantagem, esse método apresentou apenas 25 amostras adequadas para extração de DNA em um total de 29 amostras. O estudo prospectivo de German *et al.*<sup>2</sup> utiliza esfregaço de mucosa oral para pesquisa da presença de cromatina X, a qual foi encontrada em 32 dos 35 pacientes estudados. Em 32 pacientes, a cromatina X estava presente em 15 – 55% das células, entretanto este estudo foi feito com um pequeno número de pacientes.

Sarpel *et al.*<sup>3</sup> estudaram e identificaram padrões de comprimento vaginal em meninas com hérnia inguinal bilateral. A vantagem desse método é a criação de uma ferramenta de triagem barata e de fácil realização capaz de auxiliar no reconhecimento precoce da patologia, além de auxiliar os cirurgões durante o diagnóstico intraoperatório nos casos em que tuba e ovários são difíceis de examinar. Como desvantagem o método de triagem teve resultado falso positivo e falso negativo, logo faz-se necessário a realização de um estudo randomizado multicêntrico para avaliar o valor estatístico desta medida.

Os cirurgões podem reparar hérnias inguinais e não identificar a patologia subjacente<sup>1</sup>, com isso, temos certeza dos benefícios do diagnóstico pré-operatório. Caso seja realizada a ultrassonografia antes do procedimento cirúrgico será possível identificar precocemente a presença da gônada e assim planejar de uma forma mais precisa a cirurgia<sup>1</sup>. A presença de hérnia inguinal durante a infância não deve ser considerada como indicação para uma gonadectomia precoce. Após o reparo herniário, a gônada deve ser fiada no anel inguinal interno ou reposicionada no abdome<sup>10</sup>. Essa abordagem confere mais tempo para a paciente e seus familiares a aceitarem e compreenderem a doença e suas repercussões. Ajuda em decisões importantes com relação ao tratamento e o momento da orquiectomia, uma vez que a malignidade gonadal em pacientes com CAIS aumenta com a idade, variando de 3% aos vinte anos a 30% aos 50 anos<sup>4</sup>, podendo ainda ter uma variação global de aproximadamente 50%<sup>5</sup>.

Se a gonadectomia for considerada, é responsabilidade dos cirurgões avaliar o equilíbrio individual de riscos e benefícios e informar isso ao paciente<sup>9</sup>. A orquiectomia realizada antes da puberdade diminui a chance de malignização<sup>5</sup>, porém é necessário o uso de terapia de substituição hormonal, para garantir a indução da puberdade e manutenção das funções sexual, bem estar psicossocial e saúde óssea<sup>9</sup>. O adiamento de eventual gonadectomia na idade adulta, permite não somente a puberdade espontânea, mas permite a tomada de decisão informada e autorizada pelo paciente. Também, se

a orquiectomia é realizada após a puberdade, a densidade óssea adequada é preservada, as características sexuais secundárias se desenvolvem devido a aromatização da testosterona em estradiol, não necessitando portanto de terapia de reposição hormonal<sup>5,9</sup>. Entretanto, a dificuldade de seguir esta conduta em um país que apresenta um sistema de saúde falho, eleva consideravelmente as chances de ocorrer uma alteração maligna nos testículos.

## ■ CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em meninas pré-pubescentes, portadoras de hérnia inguinal bilateral, acreditamos que a pesquisa de CAIS se faz necessária, seja ela por qualquer metodologia, ao nosso ver a pesquisa da cromatina X ou do cromossomo Y seriam exames minimamente invasivos, de boa aceitação pelo paciente e seus familiares, tem baixo custo, em comparação aos outros métodos e de fácil realização. Com a adoção desses procedimentos podemos obter uma indicação cirúrgica mais precisa e evitar surpresas no intraoperatório, conferindo mais tempo para a paciente e seus familiares entenderem esse distúrbio e suas repercussões.

## ■ REFERÊNCIAS

- Gibor U, Ohana E, Elena D, Kirshtein B. Inguinal hernia as a presentation of testicular feminization. *Hernia*. 2015;19(4):677-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10029-014-1265-1>
- German J, Simpson J, Morillo-Cucci G, Passarge E, De Mayo A. Testicular Feminisation and Inguinal Hernia. *Lancet*. 1973; 2(7831):740-1. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(73\)92579-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(73)92579-8)
- Sarpel U, Palmer SK, Dolgin SE. The incidence of complete androgen insensitivity in girls with inguinal hernias and assessment of screening by vaginal length measurement. *J Pediatr Surg*. 2005;40(1):133-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2004.09.012>
- Quigley CA, Bellis A, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev*. 1995;16(3):271-321. DOI: <https://doi.org/10.1210/edrv-16-3-271>
- Patel V, Casey RK, Gomez-Lobo V. Timing of Gonadectomy in Patients with Complete Androgen Insensitivity Syndrome-Current Recommendations and Future Directions. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016;29(4):320-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2015.03.011>
- Melo KFS, Mendonça BB, Billerbeck AEC, Costa EMF, Latronico AC, Arnhold IJP. Androgen insensitivity syndrome: clinical, hormonal and molecular analysis of 33 cases. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005;49(1):87-97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302005000100012>
- Andrade FP, Cabrera PM, Caceres F, Gil B, Rodriguez-Barbero JM, Angulo JC. Umbilical KeyPort bilateral laparoscopic orchiectomy in patient with complete androgen insensitivity syndrome. *Int Braz J Urol*. 2012;38(5):695-700. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-55382012000500016>
- Oakes MB, Eyvazzadeh AD, Quint E, Smith YR. Complete androgen insensitivity syndrome--a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2008;21(6):305-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2007.09.006>
- Dohnert U, Wunsch L, Hiort O. Gonadectomy in Complete Androgen Insensitivity Syndrome: Why and When?. *Sex Dev*. 2017;11(4):171-4. DOI: <https://doi.org/10.1159/000478082>
- Doehnert U, Bertelloni S, Werner R, Dati E, Hiort O. Characteristic features of reproductive hormone profiles in late adolescent and adult females with complete androgen insensitivity syndrome. *Sex Dev*. 2015;9(2):69-74. DOI: <https://doi.org/10.1159/000371464>
- Wang S, Xu H, An W, Zhu D, Li D. Mutational analysis of the androgen receptor gene in two Chinese families with complete androgen insensitivity syndrome. *Exp Ther Med*. 2016;11(6):2277-83. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3234>
- Brinkmann AO, Faber PW, van Rooij HC, Kuiper GG, Ris C, Klaassen P, et al. The human androgen receptor: domain structure, genomic organization and regulation of expression. *J Steroid Biochem*. 1989;34(1-6):307-10. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(89\)90098-8](https://doi.org/10.1016/0022-4731(89)90098-8)
- Wang C, Diao M, Li L, Liu S, Chen Z, Li X, et al. Laparoscopic dissection and division of distal fistula in boys with rectourethral fistula. *J Surg Res*. 2017;211:147-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.11.059>

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. Claudio Leone, Professor Associado do Departamento de Saúde Pública da Universidade de Saúde Pública de São Paulo e aos membros do Laboratório de Delineamento de Estudos e Escrita Científica da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), pela análise crítica.

## Presented at

XXXIII Congresso Brasileiro de Cirurgia Pediátrica, Campo Grande, Brazil. November 14th, 2016.

## Conflicts of Interest and Source of Funding

The authors have disclosed that they have no relationship with, or financial interest in, any commercial companies pertaining to this article.

14. Burge DM, Sugarman IS. Exclusion of androgen insensitivity syndrome in girls with inguinal hernias: current surgical practice. *Pediatr Surg Int.* 2002;18(8):701-3. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00383-002-0801-8>
15. Viner RM, Teoh Y, Williams DM, Patterson MN, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome: a survey of diagnostic procedures and management in the UK. *Arch Dis Child.* 1997;77(4):305-9. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.77.4.305>
16. Rahman SM, Hall NJ, Crolla JA, Robinson DO, Stanton MP, Burge DM. The use of mouth brushings for screening girls who present with inguinal hernia for complete androgen insensitivity syndrome. *Eur J Pediatr Surg.* 2012;22(2):136-8. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1308691>

## Abstract

**Background:** Complete Androgen Insensitivity Syndrome (CAIS) has been reported since 1923, but in 1953 it became known as “testicular feminization”. It is a rare recessive genetic disorder linked to the X chromosome that results in different mutations in the androgen receptor. The main clinical presentation in childhood is the presence of bilateral inguinal hernia in phenotypically female subjects. Incidence of androgen insensitivity syndrome in phenotypically females with inguinal hernia is estimated in 0.8% to 2.4%. This is a case report of complete androgen insensitivity syndrome and literature review of preoperative diagnostic methods.

**Case Summary:** We present a 3 years and 6 months old child with female phenotype, born in São Paulo, Brazil which was diagnosed intraoperatively with complete androgen insensitivity syndrome, during inguinal hernia repair and present potential diagnostic alternatives that we consider viable options in order to avoid this kind of surprise during surgery.

**Conclusion:** Investigation of CAIS should be standard in pre-pubertal girls with bilateral inguinal hernia, genetic techniques involving X chromatin or Y chromosome tests present the best choices.

**Keywords:** androgen-insensitivity syndrome, dihydrotestosterone receptor deficiency, sex differentiation disorders, hernia, child.

©The authors (2019), this article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.