

Síndrome de Morris: abordagem clínica, genética e psicossocial da insensibilidade aos andrógenos

Morris Syndrome: clinical, genetic, and psychosocial perspectives on androgen insensitivity

Síndrome de Morris: perspectivas clínicas, genéticas y psicosociales de la insensibilidad a los andrógenos

DOI: 10.5281/zenodo.13374335

Recebido: 15 jul 2024

Aprovado: 17 ago 2024

Bruno de Freitas Ricardo Pereira

Acadêmico de Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Juiz de Fora

Endereço: Juiz de Fora, Minas Gerais - Brasil

E-mail: brunofrpereira.00@gmail.com

Camila Melo do Egypto Teixeira

Médica

Instituição de formação: Faculdade de Medicina Nova Esperança

Endereço: João Pessoa, Paraíba - Brasil

E-mail: camilameteixeira@gmail.com

João Marcos Costa Quintela

Médico

Instituição de formação: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Endereço: Juiz de Fora, Minas Gerais - Brasil

E-mail: medjoaoquintela@gmail.com

Maria Fernanda Biguelini

Acadêmica de Medicina

Instituição de formação: Fundação Assis Gurgacz

Endereço: Cascavel, Paraná - Brasil

E-mail: mariafernandabiguelini@gmail.com

Ray Bernardo Araujo dos Santos

Acadêmico de Medicina

Instituição de formação: Universidade Estadual do Rio de Janeiro

Endereço: Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - Brasil

E-mail: raybernardoaraujo@hotmail.com

Camila Esteves Brandani

Médica

Instituição de formação: UNESA - Campus Vista Carioca

Endereço: Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - Brasil

E-mail: camilabrandani98@gmail.com

Débora Leal Pinheiro

Acadêmica de Medicina

Instituição de formação: Universidade de Gurupi - UNIRG

Endereço: Gurupi, Tocantins - Brasil

E-mail: debinhaleal20@gmail.com

Laila Borello Costa dos Santos

Médica

Instituição de formação: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Belo Horizonte, Minas Gerais - Brasil

E-mail: lailaborello2018@gmail.com

Pedro Ivo Costa Barbieri

Acadêmico de Medicina

Instituição de formação: Faculdade Souza Marques

Endereço: Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - Brasil

E-mail: pedro.ivobarbieri@gmail.com

Paulo Ricardo Guimarães Rocha Storni

Acadêmico de Medicina

Instituição de formação: Centro Universitário Unieuro

Endereço: Brasília, Distrito Federal - Brasil

E-mail: storni.paulo@gmail.com

RESUMO

A síndrome de Morris, ou síndrome de insensibilidade aos andrógenos, é uma condição genética rara que resulta da deficiência na resposta aos hormônios sexuais masculinos devido a mutações no gene AR, responsável pelo receptor de andrógeno. Indivíduos com essa síndrome possuem um cariótipo XY, mas apresentam características físicas femininas devido à falta de resposta adequada à testosterona durante o desenvolvimento fetal. A apresentação clínica pode variar, com alguns pacientes sendo diagnosticados em diferentes fases da vida, desde a infância até a idade adulta. O manejo da síndrome envolve uma abordagem multidisciplinar, incluindo a correção de anomalias anatômicas, terapia hormonal e suporte psicológico. As implicações emocionais e sociais para os pacientes e suas famílias são significativas, destacando a importância de um cuidado integral e personalizado. O avanço no conhecimento sobre os mecanismos genéticos e terapêuticos continua a melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Palavras-chave: Síndrome de Insensibilidade a Andrógenos, Tratamento, Ginecologia.

ABSTRACT

Morris syndrome, or androgen insensitivity syndrome, is a rare genetic condition resulting from impaired response to male sex hormones due to mutations in the AR gene, which encodes the androgen receptor. Individuals with this syndrome have an XY karyotype but exhibit female physical characteristics due to inadequate response to testosterone during fetal development. Clinical presentation can vary, with some patients being diagnosed at different life stages, from childhood to adulthood. Management of the syndrome involves a multidisciplinary approach, including the correction of anatomical anomalies, hormone therapy, and psychological support. The emotional and social implications for patients and their families are significant, highlighting the importance of comprehensive and personalized care. Advances in genetic and therapeutic knowledge continue to improve the quality of life for affected individuals.

Keywords: Androgen Insensitivity Syndrome, Treatment, Gynecology.

RESUMEN

La síndrome de Morris, o síndrome de insensibilidad a los andrógenos, es una condición genética rara que resulta de una respuesta deficiente a las hormonas sexuales masculinas debido a mutaciones en el gen AR, responsable del receptor de andrógenos. Los individuos con esta síndrome tienen un cariotipo XY, pero presentan características físicas femeninas debido a la falta de respuesta adecuada a la testosterona durante el desarrollo fetal. La presentación clínica puede variar, con algunos pacientes siendo diagnosticados en diferentes etapas de la vida, desde la infancia hasta la edad adulta. El manejo de la síndrome implica un enfoque multidisciplinario, que incluye la corrección de anomalías anatómicas, terapia hormonal y apoyo psicológico. Las implicaciones emocionales y sociales para los pacientes y sus familias son significativas, destacando la importancia de una atención integral y personalizada. Los avances en el conocimiento genético y terapéutico continúan mejorando la calidad de vida de los individuos afectados.

Palabras clave: Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos, Tratamiento, Ginecología.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Morris é uma condição genética rara caracterizada pela insensibilidade dos tecidos aos andrógenos, resultante de mutações no gene AR, que codifica o receptor de andrógeno (HORNIG et al., 2016). Apesar de níveis normais ou elevados de testosterona, indivíduos com síndrome de Morris apresentam uma fenotipagem feminina externa, refletindo a complexidade da interação entre genética e desenvolvimento sexual (HORNIG; HOLTERHUS, 2021). A compreensão dos mecanismos subjacentes a esta síndrome evoluiu significativamente ao longo dos anos, com avanços no conhecimento sobre a biologia do receptor de andrógeno e as variações na expressão clínica (HORNIG et al., 2016).

O diagnóstico da síndrome de Morris é frequentemente desafiador devido à diversidade nas apresentações clínicas e à necessidade de testes genéticos específicos para confirmar a condição (HORNIG et al., 2016). Os pacientes podem ser identificados em diferentes estágios da vida, desde a infância até a idade adulta, e frequentemente apresentam características físicas que podem levar a diagnósticos diferenciais com outras condições genéticas e hormonais (HORNIG et al., 2016). A abordagem diagnóstica inclui avaliação clínica detalhada, exames hormonais e testes genéticos para confirmar a presença de mutações no gene AR (HORNIG; HOLTERHUS, 2021).

O manejo da síndrome de Morris é multidisciplinar e deve considerar as necessidades físicas, psicológicas e sociais dos pacientes (T'SJOEN et al., 2011). O tratamento pode envolver intervenção cirúrgica para corrigir anomalias anatómicas e terapia hormonal para induzir características sexuais secundárias apropriadas (KEENAN et al., 1974). Além disso, o suporte psicológico e a orientação em relação ao desenvolvimento da identidade de gênero são componentes cruciais para o bem-estar geral dos indivíduos afetados (T'SJOEN et al., 2011).

O avanço na pesquisa genética e o entendimento da biologia do receptor de andrógeno têm proporcionado melhores estratégias de manejo e prognóstico para a síndrome de Morris (QUIGLEY et al.,

1995). No entanto, a heterogeneidade da apresentação clínica e as implicações emocionais e sociais da condição continuam a representar desafios significativos para profissionais de saúde e pacientes (HORNIG et al., 2016). A integração de abordagens clínicas e de suporte social é essencial para otimizar os resultados para indivíduos com síndrome de Morris.

2. METODOLOGIA

Esta revisão foi realizada por meio de uma análise abrangente da literatura existente sobre a síndrome de Morris, utilizando bases de dados científicas como PubMed, Scopus e Google Scholar. Foram selecionados artigos revisados por pares e estudos clínicos relevantes publicados até 2024, focando em aspectos genéticos, clínicos e de manejo da síndrome. Os critérios de inclusão abrangeram estudos que fornecessem informações detalhadas sobre a patogênese, diagnóstico e tratamento da síndrome de Morris.

A revisão envolveu a avaliação crítica dos artigos selecionados, com foco na identificação de padrões comuns e na síntese das descobertas mais relevantes. Foi realizada uma análise comparativa das abordagens diagnósticas e terapêuticas discutidas na literatura, destacando avanços e áreas de consenso, bem como controvérsias e lacunas no conhecimento atual.

3. DISCUSSÃO

A síndrome de Morris é resultado de mutações no gene AR, que afeta a função do receptor de andrógeno e a resposta aos hormônios sexuais masculinos (HORNIG et al., 2016). Esse receptor é crucial para a masculinização durante o desenvolvimento fetal, e a sua disfunção leva a um fenótipo feminino em indivíduos com cariótipo XY (HORNIG; HOLTERHUS, 2021). A variabilidade na apresentação clínica da síndrome de Morris pode ser atribuída às diferentes mutações no gene AR e à interação com outros fatores genéticos e ambientais (HORNIG et al., 2016).

Estudos genéticos revelaram que a síndrome de Morris pode ser causada por uma ampla gama de mutações no gene AR, desde pequenas alterações pontuais até grandes deleções ou inserções (HORNIG et al., 2016). A identificação precisa da mutação é fundamental para o diagnóstico e para o aconselhamento genético, pois pode influenciar a decisão sobre a abordagem terapêutica e a gestão da condição (HORNIG et al., 2016).

O diagnóstico da síndrome de Morris frequentemente envolve uma combinação de avaliação clínica, exames hormonais e testes genéticos. Embora a presença de características femininas externas possa levar ao diagnóstico durante a adolescência ou a idade adulta, a confirmação definitiva da síndrome requer a identificação de mutações específicas no gene AR (HORNIG et al., 2021). A diversidade nas apresentações

clínicas pode dificultar o diagnóstico precoce e preciso, levando a um atraso na identificação e tratamento da condição (T'SJOEN et al., 2011).

O manejo da síndrome de Morris é complexo e deve ser abordado de forma multidisciplinar, incluindo endocrinologistas, cirurgiões e profissionais de saúde mental (T'SJOEN et al., 2011). A intervenção cirúrgica pode ser necessária para corrigir anomalias anatômicas, enquanto a terapia hormonal pode ser utilizada para promover características sexuais secundárias adequadas (HORNIG et al., 2016). O suporte psicológico é essencial para ajudar os pacientes a lidar com as questões de identidade de gênero e com o impacto emocional da condição (T'SJOEN et al., 2011).

Os avanços na pesquisa sobre a síndrome de Morris têm proporcionado novas perspectivas sobre a biologia do receptor de andrógeno e as possíveis abordagens terapêuticas (QUIGLEY et al., 1995). No entanto, a heterogeneidade na apresentação clínica e a complexidade do manejo da síndrome continuam a representar desafios para os profissionais de saúde. A integração de novas descobertas científicas e o desenvolvimento de estratégias de tratamento personalizadas são cruciais para melhorar os resultados para os pacientes (QUIGLEY et al., 1995).

Além dos desafios clínicos, a síndrome de Morris também levanta questões sociais e psicológicas importantes. Os indivíduos afetados frequentemente enfrentam dificuldades relacionadas à identidade de gênero e à aceitação social, o que pode impactar significativamente sua qualidade de vida (T'SJOEN et al., 2011). A necessidade de um suporte psicológico adequado e de estratégias de intervenção social é fundamental para ajudar os pacientes a navegar nas complexidades associadas à condição (T'SJOEN et al., 2011).

A compreensão da síndrome de Morris e o desenvolvimento de abordagens terapêuticas eficazes têm avançado ao longo dos anos, mas ainda há muitas áreas a serem exploradas. O contínuo aprimoramento do diagnóstico, tratamento e suporte psicológico é essencial para oferecer cuidados de alta qualidade e para apoiar os indivíduos afetados e suas famílias (T'SJOEN et al., 2011).

4. CONCLUSÃO

A síndrome de Morris representa uma condição complexa com múltiplos desafios clínicos e sociais. Embora a compreensão das mutações genéticas e da biologia do receptor de andrógeno tenha avançado significativamente, a heterogeneidade na apresentação clínica ainda dificulta o diagnóstico e o manejo eficaz da condição. A variedade de manifestações clínicas pode levar a diagnósticos incorretos e atrasos no tratamento adequado, o que enfatiza a necessidade de uma abordagem diagnóstica detalhada e integrada.

A abordagem multidisciplinar é crucial para otimizar os resultados e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados pela síndrome de Morris. Isso envolve a colaboração entre endocrinologistas, cirurgiões, psicólogos e outros profissionais de saúde para fornecer um cuidado abrangente. A intervenção médica, que pode incluir cirurgia e terapia hormonal, deve ser combinada com suporte psicológico para ajudar os pacientes a lidar com as questões emocionais e de identidade de gênero que a condição pode apresentar. O apoio social também desempenha um papel fundamental na integração dos pacientes na sociedade e na melhoria do seu bem-estar geral.

O avanço contínuo na pesquisa é vital para enfrentar os desafios associados à síndrome de Morris. A incorporação de novas descobertas científicas e a personalização das estratégias de tratamento são essenciais para uma gestão mais eficaz da condição. A pesquisa deve se concentrar na identificação de novas terapias e na melhoria das abordagens existentes, com o objetivo de oferecer tratamentos mais precisos e adaptados às necessidades individuais dos pacientes.

Além dos desafios clínicos, a síndrome de Morris levanta importantes questões sociais e psicológicas. Os indivíduos afetados frequentemente enfrentam dificuldades relacionadas à identidade de gênero e aceitação social, impactando significativamente sua qualidade de vida. Portanto, é fundamental que o suporte psicológico e as estratégias de intervenção social sejam robustos e abrangentes para ajudar os pacientes a navegar nas complexidades associadas à síndrome.

O comprometimento contínuo com a pesquisa e a prática clínica inovadora é crucial para melhorar a vida dos indivíduos afetados pela síndrome de Morris. A integração de novas descobertas científicas e o aprimoramento das estratégias de tratamento e suporte podem levar a melhores resultados clínicos e a um impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias.

REFERÊNCIAS

- HIOR, O. The differential role of androgens in early human sex development. *BMC Medicine*, v. 11, p. 152, 2013.
- HORNIG, N. C.; DE BEAUFORT, C.; DENZER, F., et al. A recurrent germline mutation in the 5'UTR of the androgen receptor causes complete androgen insensitivity by activating aberrant uORF translation. *PLoS One*, v. 11, e0154158, 2016.
- HORNIG, N. C.; HOLTERHUS, P. M. Molecular basis of androgen insensitivity syndromes. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 523, p. 111146, 2021.
- HORNIG, N. C.; UKAT, M.; SCHWEIKERT, H. U., et al. Identification of an AR mutation-negative class of androgen insensitivity by determining endogenous AR activity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 101, p. 4468, 2016.
- HOLTERHUS, P. M.; BEBERMEIER, J. H.; WERNER, R., et al. Disorders of sex development expose transcriptional autonomy of genetic sex and androgen-programmed hormonal sex in human blood leukocytes. *BMC Genomics*, v. 10, p. 292, 2009.
- KEENAN, B. S.; MEYER, W. J. 3RD; HADJIAN, A. J., et al. Syndrome of androgen insensitivity in man: absence of 5 alpha-dihydrotestosterone binding protein in skin fibroblasts. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 38, p. 1143, 1974.
- QUIGLEY, C. A.; DE BELLIS, A.; MARSCHKE, K. B., et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocrine Reviews*, v. 16, p. 271, 1995.
- ROSS, G. T. Disorders of the ovary and female reproductive tract. In: WILSON, J. D.; FOSTER, D. W. (Eds.). *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1985. p. 206.
- SOENTJENS, P.; SCHWEIKERT, H. U.; WEBSTER, B. L., et al. Diagnosis and clinical management of *Schistosoma haematobium*-*Schistosoma bovis* hybrid infection in a cluster of travelers returning from Mali. *Clinical Infectious Diseases*, v. 63, p. 1626-1631, 2016.
- T'SJOEN, G.; DE CUYPERE, G.; MONSTREY, S., et al. Male gender identity in complete androgen insensitivity syndrome. *Archives of Sexual Behavior*, v. 40, p. 635, 2011.
- WERNER, R.; HOLTERHUS, P. M. Androgen action. *Endocrine Development*, v. 27, p. 28, 2014.
- WILKINS, L. Abnormal sex differentiation: Hermaphroditism and gonadal dysgenesis. In: *The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*. Springfield, IL: Charles C Thomas Pub Ltd, 1957. p. 258.
- LEGER, E.; WEBSTER, J. P. Hybridizations within the genus *Schistosoma*: implications for evolution, epidemiology and control. *Parasitology*, v. 144, p. 65-79, 2017.