

Síndrome da Insensibilidade Androgênica: perfil clínico e epidemiológico de uma série de casos

Androgen insensitivity syndrome: clinical and epidemiological profile of a series of cases

Bianca Costa Mota¹, Caio Rapôso Leão², Luciana Mattos Barros Oliveira³, Maria Betânia Toralles⁴
¹Mestranda em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – ICS/UFBA; ²Bolsista de Iniciação Científica CNPq – Acadêmico de Medicina – UFBA; ³Professora Adjunta de Fisiologia – ICS/UFBA; ⁴Professora Adjunta de Genética – Fac.de Medicina/UFBA

Resumo

Introdução: Os Distúrbios do Desenvolvimento Sexual (DDS) resultam de uma interação anormal de fatores genéticos e hormonais implicados no desenvolvimento embrionário da determinação e diferenciação sexual. Os indivíduos com cariótipo 46, XY que apresentaram virilização deficiente da genitália externa são classificados como tendo um quadro sindrômico de Distúrbio do Desenvolvimento Sexual (46, XY DDS), incluindo entre esses a Síndrome da Insensibilidade Androgênica (AIS). Vários genes já foram reconhecidos por sua participação na formação das gônadas e genitálias (interna e externa) entre eles o gene do Receptor de Andrógenos (AR). **Objetivo:** Analisar os aspectos sócio-epidemiológicos e clínicos de indivíduos com diagnóstico sindrômico de 46, XY Distúrbio do Desenvolvimento Sexual (46,XY DDS) matriculados no Ambulatório de Genética (C-HUPES-UFBA). **Metodologia:** 13 pacientes com 46, XY DDS e suspeita diagnóstica de AIS, foram selecionados para se traçar o perfil clínico e epidemiológico. **Resultados:** Entre os pacientes estudados, 07 foram diagnosticados como PAIS e 06 como CAIS, tendo como o sexo de criação, respectivamente, o masculino e o feminino; a média de idade na primeira consulta foi de 06 anos. Cerca de 38% apresentavam história familiar positiva. O motivo de encaminhamento mais frequente foi hipospádia e genitália ambígua. A média do comprimento do falus foi de 2,77 cm. A localização mais comum das gônadas foi na bolsa escrotal. Apenas dois pacientes apresentaram mais de um orifício perineal. Dois pacientes fizeram tratamento medicamentoso e dez foram submetidos à cirurgia corretiva da genitália. **Conclusão:** Na população estudada o diagnóstico foi mais tardio, isso requer ações sócio-educativas nessa região para incentivar o rápido encaminhamento dos pacientes para diagnóstico e tratamento precoce. **Palavras-chave:** 46. XY DDS. Síndrome da Insensibilidade Androgênica. Receptor Androgênico.

Abstract

Introduction: Disorders of Sexual Development (DSD) result from an abnormal interaction of genetic and hormonal factors involved in determining embryonic development and sexual differentiation. Individuals with 46, XY karyotype who presented deficient virilization of the external genitalia are classified as having a syndrome of Sexual Development Disorder (46, XY DSD), including those between Androgen Insensitivity Syndrome (AIS). Several genes have been recognized for their participation in the formation of gonads and genitalia (internal and external) including the gene Androgen Receptor (AR). **Objective:** The aim of this study is to analyze the socio-epidemiological and clinical syndromic diagnosis of individuals with 46, XY disorders of sexual development (46, XY DSD) enrolled in the Genetics Clinic (C-HUPES-UFBA). **Methods:** we selected 13 patients with clinical diagnosis of AIS and traced the clinical and epidemiological profile. **Results:** Among the patients studied, 07 were diagnosed as CAIS and 06 as PAIS, and with the sex of rearing, respectively, the male and female and the average age at diagnosis was 06 years. About 38% had a positive family history. The most common reason for referral was hypospadias and ambiguous genitalia. The average length of falus was 2.77 cm. The most common location was the gonads in the scrotum. Only two patients had more than one hole perineal. Two patients received drug treatment and ten underwent corrective surgery of the genitalia. **Conclusion:** In this study population were diagnosed later, this requires social and educational actions in the region to encourage the rapid referral of patients for early diagnosis and treatment.

Keywords: 46, XY DDS, Insensitivity Syndrome Androgenic, Androgen receptor.

INTRODUÇÃO

A definição do gênero nos seres humanos se inicia com o estabelecimento do sexo cromossômico na fecundação, seguido do desenvolvimento gonadal e

da diferenciação da genitália externa e interna. Esses processos dependem de fatores genéticos e hormonais (MACLAUGHLIN e DONAHOE, 2004). Os Distúrbios do Desenvolvimento Sexual (DDS) resultam de uma interação anormal desses fatores no período pré-natal (MACIEL-GUERRA e GUERRA-JÚNIOR, 2002). A incidência estimada desses distúrbios é um em cada 2500 nascimentos (HOUK e LEE, 2008).

Entre os DDS estão os indivíduos com cariótipo 46, XY que apresentaram virilização deficiente da

Recebido em 29/06/2012; revisado em 20/08/2012.

Correspondência / Correspondence: Secretaria do Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. Instituto de Ciências da Saúde. Universidade Federal da Bahia. Av. Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela. CEP 40.110-100. Salvador, Bahia, Brasil. Tel.: (55) (71) 3283-8959, Fax: (55) (71) 3283-8894. E-mail - ppgorgsistem@ufba.br

genitália externa e eram classificados como tendo um quadro sindrômico de Pseudo-hermafroditismo masculino (PHM). Em 2008, foi sugerida a mudança de nomenclatura para Distúrbio do Desenvolvimento Sexual subdividindo o PHM em 46,XY DDS, o PHF (pseudo-hermafroditismo feminino) em 46,XX DDS e o hermafroditismo verdadeiro em DDS Ovotesticular (LEE e CHANG, 2003).

Dentre os indivíduos com Distúrbio do Desenvolvimento Sexual 46, XY encontram-se os pacientes portadores da Síndrome da Insensibilidade Androgênica (AIS), indivíduos com deficiência na síntese de testosterona deficiência da 5-alfa-redutase e disgenesias gonadais (HOUK e LEE, 2008).

A AIS é uma síndrome rara que apresenta ampla variação fenotípica e sua incidência está entre 1:40.800 e 1: 99.000 indivíduos, o que demonstra que a forma completa de AIS é relativamente rara (BOEHMER et al., 2001). Os pacientes com essa síndrome podem apresentar insensibilidade androgênica completa (CAIS) ou parcial (PAIS). Casos de insensibilidade leve (MAIS – mild androgen insensitivity syndrome) também já foram descritos (AHMED et al., 2000; BRINKMANN, 2001).

A apresentação fenotípica desses indivíduos pode variar desde aparência predominantemente feminina (CAIS) a indivíduos com genitália ambígua ou fenótipo tipicamente masculino (PAIS). As características clínicas dos portadores de PAIS são altamente variáveis e sua forma mais grave é a apresentação fenotípica feminina com clitoromegalia, fusão parcial da formação lábio-escrotal e desenvolvimento discreto de pelos pubianos ou axilares. Alguns pacientes apresentam genitália ambígua ou fenótipo masculino, porém com micropênis, hipospádia perineal e criptorquidia (MELO et al., 2005).

Os pacientes com CAIS apresentam genitália externa feminina, ausência ou rarefação de pêlos pubianos, vagina em fundo-cego e ausência de útero, assim como ausência das estruturas derivadas do ducto de Wolff – epidídimo, vesículas seminais, canais deferentes e próstata. Os níveis elevados de testosterona são convertidos em estrógeno por uma enzima chamada aromatase, causando o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários femininos nos indivíduos com CAIS, como mamas normais ou aumentadas, contornos corporais femininos e ausência de acne (QUIGLEY, 1995; GALANI, 2008).

Estes indivíduos podem ser diagnosticados através de dosagens hormonais basais, testes de estímulos hormonais combinados e cariótipo para determinação do sexo genético, exames de imagem e estudo anatomopatológico (BRUCE G. et al., 2011).

Vários genes já foram reconhecidos por sua participação na formação das gônadas e da genitália. O AR faz parte da família de fatores de transcrição nuclear e é codificado por um gene localizado no braço longo do cromossomo X, entre os fragmentos Xq11-12. O gene do AR é composto por oito exons, que codificam uma proteína de 110KDa, responsável por modular a ação dos hormônios masculinos no desenvolvimento sexual (BRINKMANN et al, 1995; BOEHMER et al., 2001). Diversas mutações no Receptor de Andrógenos (AR) podem causar a Síndrome da Insensibilidade

Androgênica que se caracteriza por um fenótipo amplamente variável (CORRÊA et al., 2005).

O tratamento de AIS é principalmente cirúrgico para correção da hipospádia e de fimose, orquiectomia, genitoplastia, vaginoplastia e, em alguns casos, é feita reposição com medicamentos hormonais a base de estrógeno ou testosterona (BRUCE G. et al., 2011).

O presente artigo tem como objetivo descrever o perfil clínico e epidemiológico dos indivíduos com diagnóstico sindrômico de Distúrbio do Desenvolvimento Sexual 46, XY (46, XY DDS) com suspeita diagnóstica de Síndrome da Insensibilidade Androgênica (AIS), matriculados e acompanhados regularmente no ambulatório de Genética do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (C-HUPES-UFBA).

METODOLOGIA

Dentre os pacientes atendidos e em acompanhamento no ambulatório de Genética Especial do C-HUPES – UFBA com quadro de 46, XY DDS foram estudados treze indivíduos com suspeita diagnóstica de Síndrome da Insensibilidade Androgênica.

Os pacientes foram submetidos a avaliação clínica completa com identificação do sexo de criação, data de nascimento e idade ao diagnóstico e exame físico para observação da presença de pelos axilares e pubianos, tamanho do falus, localização dos testículos e quantidade de orifícios perineais. Foram realizados cariótipo, ultrassonografia pélvica, teste de estímulo com gonadotrofina coriônica humana (HCG), identificando os níveis de LH e FSH basais, testosterona (T), dihidrotestosterona (DHT) basal e após estímulo, visando o diagnóstico etiológico. O tratamento – cirúrgico e/ou medicamentoso – de todos os pacientes foi analisado. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética Médica do C-HUPES – UFBA com protocolo de número 024/2007 e os termos de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram devidamente repassados e assinados por todos os participantes.

RESULTADOS

Dos treze pacientes estudados, sete (53,85%) tiveram suspeita diagnóstica de insensibilidade androgênica parcial (PAIS) com o sexo de criação masculino e seis (46,15%) insensibilidade androgênica completa (CAIS) com sexo de criação feminino. A idade na primeira consulta variou de 13 dias a 20 anos de vida com média de 06 anos (Tabela 1). Os motivos de encaminhamento mais frequentes foram hipospádia e genitália ambígua, cada um deles perfazendo 38,46% dos casos, seguido de criptorquidia em dois pacientes (15,38%). Um paciente adulto (20 anos) apresentou amenorréia primária quando da primeira consulta e um pré-adolescente (12 anos) apresentou retardo do desenvolvimento sexual (Tabela 2). Dois pacientes (15,38%) fizeram apenas tratamento medicamentoso (reposição hormonal) e dez foram submetidos à cirurgias (orquiectomia, genitoplastia e/ou correção de hipospádia/fimose) (Tabela 2). A história familiar não parece ter correlação com a apresentação clínica de PAIS ou CAIS (dos treze pacientes, 05 tiveram história familiar positiva) (Tabela 1).

Tabela 01: Idade na primeira consulta, sexo de criação e história familiar.

Paciente	Idade na primeira consulta	Sexo de criação	História Familiar
I	13 dias	M	Negativa
II	02 anos e 04 meses	M	Negativa
III	07 meses	M	Negativa
IV	11 anos e 07 meses	F	Negativa
V	05 anos e 08 meses	F	Positiva
VI	02 anos 04 meses	M	Negativa
VII	06 meses	F	Positiva
VIII	20 anos	F	Negativa
IX	04 meses	M	Negativa
X	05 anos	M	Positiva
XI	11 anos e 02 meses	F	Positiva
XII	05 anos	F	Positiva
XIII	12 anos e 04 meses	M	Negativa

Tabela 02: Achados fenotípicos, motivo de encaminhamento, suspeita diagnóstica, uso de medicação e cirurgia.

Paciente	Motivo de encaminhamento	Suspeita Diagnóstica	Uso de Medicação	Cirurgia
I	Hipospádia	PAIS	Não	Correção da hipospádia
II	Hipospádia	PAIS	Não	Correção da hipospádia
III	Hipospádia	PAIS	Não	Correção da hipospádia
IV	Criptorquidia	CAIS	Não	Orquiectomia
V	Genitália Ambígua	CAIS	Não	Genitoplastia + Orquiectomia
VI	Hipospádia	PAIS	Não	Correção da hipospádia e Orquiectomia
VII	Genitália Ambígua	CAIS	Não	Orquiectomia
VIII	Amenorréia Primária	CAIS	Não	Orquiectomia
IX	Genitália Ambígua/hipospádia	PAIS	Não	-
X	Genitália Ambígua	PAIS	Não	-
XI	Criptorquidia	CAIS	Não	-
XII	Genitália Ambígua	CAIS	Etinilestradiol	Orquiectomia + vaginoplastia
XIII	Retardo do desenvolvimento sexual	PAIS	Testosterona	Correção da fimose

A média do comprimento do falus foi de 2,77 cm, variando de 1,0 cm a 4,4 cm. A localização das gônadas mais comum foi na bolsa escrotal (46,15%), seguido por canal inguinal (38,5%) e, por fim, na formação lábio-escrotal (15,4%). Apenas dois pacientes apresentaram mais de um orifício perineal, correspondendo ao orifício vaginal e uretral (Tabela 03). O perfil hormonal dos pacientes encontra-se descrito na Tabela 04.

DISCUSSÃO

Os andrógenos são hormônios esteróides envolvidos na expressão do fenótipo masculino. Além do papel fundamental durante a diferenciação sexual masculina, atua no desenvolvimento e na manutenção das características sexuais secundárias masculinas e da espermatogênese. Os principais andrógenos são a testosterona e seu metabólito a dihidrotestosterona,

cada um deles com papéis específicos na diferenciação sexual. A testosterona está envolvida no desenvolvimento e na diferenciação das estruturas derivadas do ducto de Wolff, e a dihidrotestosterona atua na formação da genitália externa. Ambos tem suas ações mediadas por um único receptor: o receptor androgênico (MACIEL-GUERRA e GUERRA-JÚNIOR, 2002).

A síndrome de insensibilidade androgênica está associada a uma variedade de defeitos moleculares. Estes resultam de: 1) mutações pontuais que originam códon de parada ou troca de aminoácidos, ou alteram o processo de *splicing* do gene do AR; 2) defeitos estruturais menores (exclusão ou inserção de 1 a 4 pares de bases); 3) defeitos estruturais maiores > 10 pares de bases (deleções gênicas completas ou parciais); e 4) mutações intrônicas em qualquer doador de emenda ou sites

Tabela 03: Aspectos da genitália e localização dos testículos

Paciente	Suspeita Diagnóstica	Pelos axilares	Pelos Pubianos	Orifícios Perineais	Falus (cm)	Localização dos Testículos
I	PAIS	Ausentes	Ausentes	Único	1,5	Bolsa Escrotal
II	PAIS	-	Ausentes	Único	4,0	Bolsa Escrotal
III	PAIS	-	Ausentes	Único	3,0	Bolsa Escrotal
IV	CAIS	-	Ausentes	Duplo	2,5	Canal Inguinal
V	CAIS	Ausentes	Ausentes	Único	1,5	Canal Inguinal
VI	PAIS	Ausentes	Ausentes	-	2,0	Canal Inguinal
VII	CAIS	-	Presentes	Único	-	Grandes Lábios
VIII	CAIS	-	Presentes	Duplo	-	Grandes Lábios
IX	PAIS	-	Ausentes	-	3,0	Bolsa Escrotal
X	PAIS	-	Ausentes	Único	3,0	Bolsa Escrotal
XI	CAIS	-	Ausentes	Único	-	Canal Inguinal
XII	CAIS	Ausentes	Ausentes	Duplo	1,0	Canal Inguinal
XIII	PAIS	Ausentes	Ausentes	Único	4,4	Bolsa Escrotal

Tabela 04: Perfil hormonal

Paciente	Suspeita Diagnóstica	Idade	LH (mUI/ml)	FSH (mUI/ml)	Testosterona (ng/dl)	DHT (ng/dl)	E2
I	PAIS	01 mês e 05 dias	3,3	3,74	888	0,26	-
II	PAIS	02 anos e 04 meses	0,07	0,51	-	-	-
III	PAIS	01 ano e 01 mês	0,1	<0,3	-	0,19	-
IV	CAIS	11 anos e 07 meses	0,60	1,64	-	2,8	20
V	CAIS	11 anos	5,67	12,95	33	-	-
VI	PAIS	02 anos e 04 meses	-	-	-	0,32	-
VII	CAIS	07 meses	0,26	1,7	<20	-	27,3
VIII	CAIS	23 anos	47,3	21,60	500	-	49,40
IX	PAIS	04 meses	1,93	2,02	-	1	-
X	PAIS	06 anos	-	-	-	7,70	-
XI	CAIS	16 anos e 03 meses	14,1	3,7	10.160	0,03	41,87
XII	CAIS	13 anos e 07 meses	18,06	93,04	24	-	6,04
XIII	PAIS	14 anos 05 meses	2,6	3,2	77	-	-

Valores normais adultos: LH: 1,4-9,2; FSH: 1-10,5; Testosterona: 200-950; DHT: 36-56; E2: 10-40

Valores normais após HCG: LH: 1,0-10; FSH: 1-12; Testosterona: 262-520 ; DHT: 21-37

(Fonte: MELO et al, 2005)

aceitadores que afetam o processamento do RNA (CABRAL et al., 1998). Mais de 300 mutações no gene do AR responsáveis pela AIS já foram descritas (CORRÊA et al., 2005).

A correlação genótipo-fenótipo é bem estabelecida. Grandes deleções ou mutações pontuais que originam códon de parada causam insensibilidade completa aos andrógenos. Nas famílias com CAIS não há concordância do cariótipo 46, XY com o fenótipo feminino. A variabilidade fenotípica apresenta relação bem estabelecida com certas mutações (CORRÊA et al., 2005).

Melo e colaboradores (2005) descreveram onze pacientes com diagnóstico de CAIS e 22 pacientes com diagnóstico de PAIS cujas queixas principais foram amenorréia primária em pacientes com CAIS e genitália ambígua em pacientes com PAIS. Dos indivíduos com PAIS, nove tinham como sexo de criação o feminino e

treze o sexo masculino, sendo que destes, dois mudaram para o sexo feminino. A idade variou de 05 a 33 anos. Nove pacientes tinham histórico familiar negativo, 23 tinham histórico familiar positivo e os demais o histórico familiar era ignorado. Chipashvili e colaboradores (2006) descreveram algumas características clínicas e epidemiológicas de 21 pacientes com idades entre 16 e 20 anos com o cariótipo 46, XY. Em 20 casos foi diagnosticado a CAIS. Todos os pacientes tinham aparência e psicosexualidade normal de mulher, mamas bem desenvolvidas, pelos pubianos e axilares esparsos, genitália externa feminina normal e pseudovagina curta. O exame de ultrassonografia pélvica em todos os casos revelou a ausência de útero. Em 14 pacientes as gônadas foram visualizadas na região pélvica, de forma unilateral ou bilateral. Em um paciente foi diagnosticado PAIS com as seguintes características clínicas: pelos pubianos, clitoromegalia,

mama pouco desenvolvida e pseudovagina. Em todos os casos de CAIS foi realizada a terapia de reposição de estrogênio após a gonadectomia. Estes dados estão de acordo com a amostra estudada.

Nossos pacientes criados no sexo feminino (seis) foram diagnosticados como CAIS por apresentarem características fenotípicas femininas, incluindo a genitália externa e ausência/raros pêlos pubianos, de acordo com os estudos de Rutgers (1991), Grumbach (2002), Wisniewski (2000) e Chipashvili (2006).

A média de idade apresentada na primeira consulta – aproximadamente 06 anos – variou de 13 dias de vida a 20 anos, já no grupo estudado por Wisniewski e colaboradores (2000) a faixa etária variou de 20 a 60 anos e no estudo de Chipashvili e colaboradores (2006) de 16 a 20 anos. Esses achados parecem estar relacionados com a apresentação clínica: PAIS ou CAIS. Os pacientes com a síndrome completa (CAIS) geralmente são diagnosticados mais tardiamente já que possuem características femininas mais definidas, diferentemente dos pacientes com PAIS onde a ambiguidade genital faz com que o atendimento médico seja procurado mais precocemente (QUIGLEY, 1995).

Os motivos de encaminhamento mais frequentes foram hipospádia e genitália ambígua, sendo que este último está de acordo com os achados de Nimkarn e colaboradores (2002). Criptorquidia foi menos frequente (02 pacientes com diagnóstico de CAIS), seguido de retardo do desenvolvimento sexual (PAIS) e amenorréia (CAIS). Em discordância com Melo (2005) que demonstrou haver grande prevalência de amenorréia como um dos principais motivos de encaminhamento nos indivíduos com CAIS. Isso pode ser devido ao pequeno número de pacientes estudados em nosso grupo e à diferença de idade desses no momento da primeira consulta quando comparados com os da literatura.

Ao exame físico, dois pacientes apresentaram orifício vaginal e uretral. A média do comprimento do falo foi de 2,77 cm, sendo que os indivíduos com PAIS tiveram uma variação de 1,5 a 4,4 cm e os com CAIS entre 1,0 a 3,0 cm. de acordo com Corrêa e colaboradores (2005) esses indivíduos PAIS costumam apresentar genitália ambígua e micropênis ou clitoromegalia. A localização das gônadas mais comum foi na bolsa escrotal, seguido por canal inguinal.

Quanto ao perfil hormonal, a maioria dos indivíduos com a CAIS apresentou altos níveis de LH, FSH e baixos níveis de hormônios masculinos (Testosterona e DTH) o que ocorre devido a não responsividade do receptor dos andrógenos aos hormônios masculinos, causando uma redução por feedback negativo desses hormônios. Apenas dois pacientes com PAIS apresentaram baixos níveis de LH e FSH, pois eram pré-púberes. Os demais pacientes tiveram níveis hormonais normais para sua faixa etária e estágio puberal (MELO et al., 2003; CORRÊA et al., 2005).

CONCLUSÃO

Nesse estudo observou-se um diagnóstico tardio o que requer ações sócio-educativas no nosso meio com campanhas que possam incentivar o rápido encaminhamento dos pacientes para diagnóstico e

tratamento precoces. O perfil clínico dos pacientes estudados está de acordo com a literatura.

REFERÊNCIAS

- AHMED, S. F. et al. Phenotypic Features, Androgen Receptor Binding, and Mutational Analysis in 278 Clinical Cases Reported as Androgen Insensitivity Syndrome. **The J of Clin Endocrinol Metab.**, Cambridge, v. 85, n. 2, p. 658-665, Feb. 2000.
- WISNIEWSKI A. B. et al., Complete Androgen Insensitivity Syndrome: Long-Term Medical, Surgical, and Psychosexual Outcome. **The J. of Clin. Endocrinol. Metab.**, Cambridge, v. 85, n. 8, p. 2664-2669, Aug. 2000.
- MACIEL-GUERRA A. T.; GUERRA-JÚNIOR G. **Menino ou menina?: Distúrbios da Diferenciação do Sexo.** Manole, São Paulo, p. 191-201, 2002.
- BOEHMER A. L. M. et al. Genotype Versus Phenotype in Families with Androgen Insensitivity Syndrome. **The J. of Clin. Endocrinol. Metab.**, Cambridge, v. 86, n. 9, p. 4151-4160, 2001.
- BRINKMANN A. O. et al. Androgen Receptor Mutations. **J. Steroid Biochem. Molec. Biol.** Colorado, v. 53, n 1-6, p. 443-448, 1995.
- BRINKMANN A. O. et al. Molecular basis of androgen insensitivity. **Molecular and Cellular Endocrinology.**, Ireland, v. 179, n. 7, p. 105-109, 2001.
- BRUCE G. et al. **Androgen Insensitivity Syndrome.Synonyms: Androgen Resistance Syndrome, Testicular Feminization.** Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1429/>>. Acesso em: 15 de agosto de 2012.
- CABRAL D. F. et al. Mutations of androgen receptor gene in Brazilian patients with male pseudohermaphroditism. **Braz. J. Med. and Biol. Res.**, Campinas v. 31, n. 6, p. 775-778, 1998.
- CHIPASHVILI M. K.; KRISTESASHVILI D. I.; KOPALIANI N. S. Androgen insensitivity syndrome in adolescents. **Georgian Med News.**, Moscow, v. 131, n. 2, p. 21-24, 2006.
- CORRÊA R. V. et al. Insensibilidade Completa aos Andrógenos em Pacientes Brasileiras Causada Pela Mutação P766A no Gene do Receptor Androgênico. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 49, n. 1, Fev., 2005.
- GALANI A. et al. Androgen insensitivity syndrome: clinical features and molecular defects. **Hormones.**, Athens, v. 7, n. 3, p. 217-229, 2008.
- GRUMBACH M. M.; HUGHES I. A.; CONTE F. A. Disorders of sex differentiation. **Williams Textbook of Endocrinology**, Philadelphia, p. 842-1003, 2002.
- HOUK C.P.; LEE P.A. Consensus statement on terminology and management: disorders of sex development. **Sex Dev.** Savannah, v. 2, n. 4-5, p. 172-80, 2008.
- LEE, H.; CHANG, C. Recent advances in androgen receptor action. **Cellular and Molecular Life Sciences.** Switzerland, v. 60, n. 3, p. 1613-1622, 2003.
- MACLAUGHLIN D. T.; DONAHOE P. K. Sex determination and differentiation. **N Engl J Med.**, Massachusetts, v. 350, n. 4, p. 367-378, 2004.
- MELO K. F. S. et al. Clinical, Hormonal, Behavioral, and Genetic Characteristics of Androgen Insensitivity Syndrome in a Brazilian Cohort: Five Novel Mutations in the Androgen Receptor Gene. **J Clin Endocrinol Metab**, Cambridge, v. 88, n. 7, p. 3241-3250, 2003.
- MELO K. F. S. et al. Síndrome de Insensibilidade aos Andrógenos: Análise Clínica, Hormonal e Molecular de 33 Casos. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 49, n. 1, p. 87-97, 2005.
- NIMKARN S. et al., Ambiguous genitalia: an overview of 22 years experience and the diagnostic approach in the Pediatric Department, Siriraj Hospital. **J Med Assoc Thai.**, Bangkok v. 85, n. 2, p. 496-505, 2002.
- QUIGLEY C. A. et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. **Endocr Rev.**, Stanford, v. 16, n. 5, p. 271-320, 1995.
- RUTGERS JL, SCULLY RE. The androgen insensitivity syndrome (testicular feminization): a clinicopathologic study of 43 cases. **Int J Gynecol Pathol.**, Melbourne, v. 10, n. 7, p. 126-144, 1991.