

HIPERANDROGENISMO E TUMOR VIRILIZANTE DE OVÁRIO

PAULO CESAR LIMA DE SOUSA JUNIOR
THALINY BATISTA SARMENTO DE OLIVEIRA
ROGÉRIA MÁXIMO DE LÂVOR

THAISY SARMENTO BATISTA DE OLIVEIRA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - UFCG, CAMPINA GRANDE, PB, BRASIL
junicesar@hotmail.com

INTRODUÇÃO

As síndromes hiperandrogênicas englobam doenças que se manifestam através de um aumento da atividade biológica dos andrógenos (MARCONDES, 2006). A expressão clínica máxima do hiperandrogenismo é a virilização (AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, 2001).

Várias etiologias podem levar ao hiperandrogenismo feminino, desde um quadro funcional de desequilíbrio hormonal nos ovários e adrenais (síndrome do ovário policístico - SOPC e hiperplasia adrenal congênita - forma não clássica) até o câncer de ovários ou adrenais.

A principal causa de hiperandrogenismo no sexo feminino é a funcional ovariana ou SOPC, que representa dois terços das mulheres hiperandrogênicas, e metade dos casos de SOPC é acompanhada do hiperandrogenismo funcional adrenal. O que faz dos tumores ovarianos secretores de androgênios condições patológicas relativamente raras (incidência de 10% em relação aos outros tipos de tumores ovarianos) que cursam com sintomatologia clássica de hirsutismo de início súbito e progressão rápida, além de outros aspectos de virilização importantes (SPRITZER, 2002). De acordo com o pressuposto, o objetivo do presente trabalho é a realização de um relato de caso acerca de hiperandrogenismo decorrente de um tumor virilizante de ovário.

METODOLOGIA

Trata-se de um relato de caso realizado no Hospital Universitário Alcides Carneiro da Universidade Federal de Campina Grande. As informações foram obtidas através de entrevista direta com a paciente, bem como da observação do prontuário.

Com relação às determinações éticas vigentes no nosso país, houve o consentimento verbal da paciente, bem como a assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), de acordo com as observâncias éticas da resolução nº 196/96 que regulamenta pesquisas envolvendo seres humanos.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 65 anos, em tratamento regular para hipertensão, diabetes e insuficiência cardíaca é internada para investigação de virilização devido a queixas de aumento de pêlos em face, abdome, dorso e membros superiores, alopecia e ganho de 5Kg. Ao exame: presença de pêlos em dorso, abdome, membros superiores e face. Índice de Ferriman & Gallwey igual a 13.

A avaliação hormonal revelou: TSH = 2,91 mUI/mL (N: 0,45-4,5mUI/mL); ACTH = 6,9pg/mL (N: 0 a 46); Cortisol (8h após supressão com dexametasona às 23h) = 11,59 (N: 20-70); 17-alfa-hidroxiprogesterona = 1,54ng/mL (N: <0,7ng/mL); Testosterona total: 568 ng/dL (N: 15-75 ng/dL).

A investigação por imagem evidenciou: Ultrassonografia pélvica transvaginal: regiões anexiais apresentando formações heterogêneas de natureza a esclarecer de possível origem ovariana; Eco endometrial espessado para o período pós-menopausa; Formação ovalada hiperecogênica no interior da cavidade uterina. TC abdominal: Aumento volumétrico de ambos anexos uterinos evidenciando-se áreas hipodensas no interior principalmente à direita, podendo corresponder a aumento volumétrico dos ovários com folículos no interior (funcionantes? Lesões císticas?). Histeroscopia: Cavidade uterina com arquitetura preservada; Endométrio com padrão atrófico; Pequeno pólipo endometrial.

HIRSUTISMO E TUMOR OVARIANO VIRILIZANTE

Os tumores ovarianos secretores de androgênios são condições patológicas relativamente raras, que cursam com sintomatologia clássica de hirsutismo de início súbito e progressão rápida, além de outros aspectos de virilização importantes (SPRITZER, 2002). Entre as neoplasias de ovários que cursam com hiperandrogenismo podemos destacar:

Arrenoblastomas ou Androblastomas (tumor de células Sertoli-Leydig)	Teratomas
Tumores de células da teca-granulosa	Gonadoblastomas
Tumores de células hiliares	Tecomas luteinizados
Disgerminomas	Luteomas

Vale salientar que os tumores ovarianos podem secretar outros hormônios além de androgênios como hCG, serotonina, tiroxina ou estrogênios.

O relato desse caso se desenvolve sobre a queixa principal da paciente baseada no hirsutismo e alopecia de disposição androgenética relatados com duração de aproximadamente um ano. Como já citado, sintomas de virilização de início súbito e rápida progressão são achados fortemente ligados a alterações neoplásicas ovarianas. Contudo, não se pode descartar outras patologias diversas que também cursam com esse aumento da pilificação corporal somente por esse achado. Portanto a avaliação do hirsutismo e dos sintomas de hiperandrogenismo tem a função norteadora para a abertura de diagnósticos diferenciais das síndromes hiperandrogênicas.

As síndromes hiperandrogênicas englobam doenças que se manifestam através de um aumento da produção e/ou da atividade biológica dos hormônios masculinizantes (MARCONDES, 2006). Em mulheres adultas, havendo atividade biológica há o desenvolvimento de manifestações como hirsutismo, acne, queda de cabelo com padrão androgênica, alterações menstruais, infertilidade/abortamento precoce e sinais de virilização como: amenorreia, atrofia do parênquima mamário, alteração da tonalidade da voz, redistribuição de massa muscular e clitoromegalia. Fisiopatologicamente, esse hirsutismo desenvolvido decorre da ação dos androgênios sobre a pele/folículo piloso e está na dependência de fatores como os próprios níveis de androgênios circulantes (fração livre), do grau de sensibilidade da pele à esse hormônio e da capacidade interconvertiva de hormônios androgênicos/estrogênicos além de outras interconversões esteroidais pelo organismo. É importante salientar que nem sempre existe correlação entre a concentração dos andrógenos circulantes e as manifestações clínicas, estando essas manifestações ligadas mais, portanto, a taxa de produção de testosterona, ou seja, a quantidade de testosterona produzida em 24 horas pelo organismo. Dessa forma os sinais de virilização estão presentes quando há aumento acentuado na taxa de produção de testosterona que, em geral, mas não obrigatoriamente, é acompanhada de elevação correspondente nas concentrações séricas do hormônio. Tal quadro é característico das neoplasias funcionantes do ovário e adrenal e da hipertecose de ovário, podendo ocorrer também na forma clássica de hiperplasia adrenal congênita.

Como visto, uma série de patologias cursam com virilização e hiperandrogenismo. Contudo, faz-se necessário o diagnóstico diferencial entre aquelas que cursam apenas com hiperandrogenismo daquelas capazes de gerar virilização. Portanto a síndrome de hiperandrogenismo pode ser classificada didaticamente, na facilitação da busca diagnóstica, em virilizante ou não virilizante (vide figura 1).

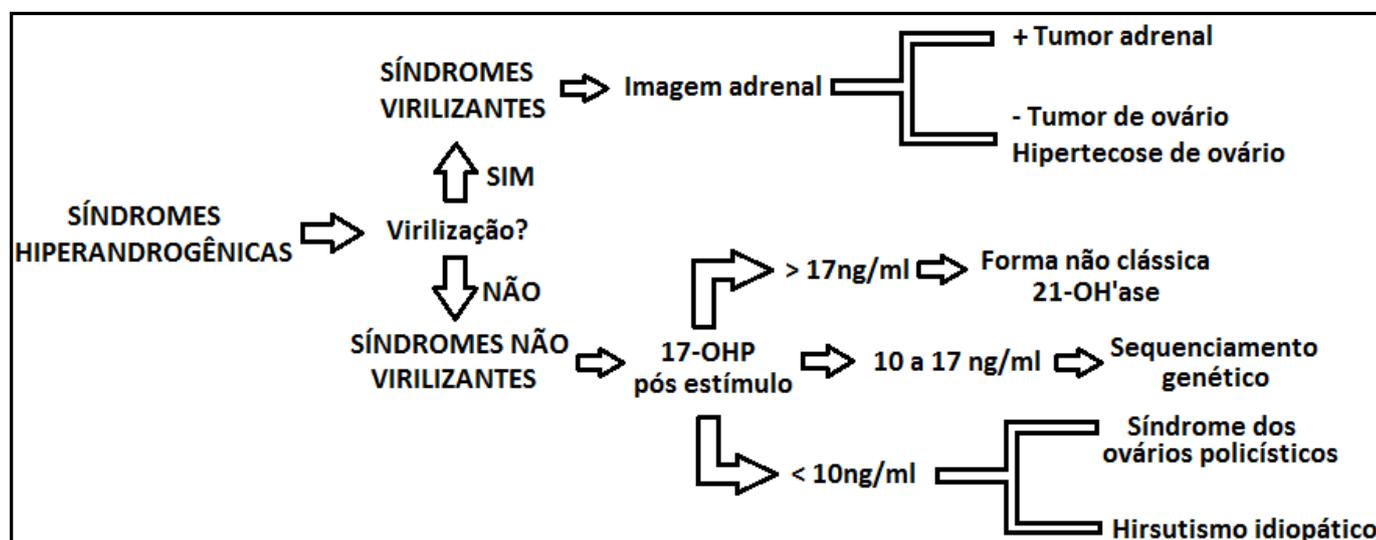


Figura 1. Fluxograma para investigação das síndromes hiperandrogênicas em mulheres adultas (21-OH'ase: 21-hidroxilase; 17-OHP: 17-hidroxiprogesterona).

(Fonte: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000600019)

As síndromes virilizantes se caracterizam, do ponto de vista fisiopatológico, pelo aumento de andrógenos circulantes e, clinicamente, pelos sinais de virilização. As patologias que cursam com esse quadro são geralmente doenças neoplásicas (tumores adrenais e ovarianos) e funcionais (hipertecose de ovário ou hiperplasia do estroma cortical). Laboratorialmente, 80% das pacientes apresentam concentração sérica de testosterona total elevada, maior que 200 ng/dL (MAROULI, 1981). Vale salientar que o diagnóstico de uma síndrome virilizante é eminentemente clínico, ou seja, na ausência de sinais de virilização descarta-se a hipótese.

Já as síndromes hiperandrogênicas não virilizantes se caracterizam por apresentar taxa de produção de testosterona pouco elevada, ausência de sinais de virilização, e por uma concentração de testosterona normal ou pouco elevada, infrequentemente maior que 200 ng/dL. Tal síndrome é representada pela forma não clássica da deficiência de 21-hidroxilase, pelo hirsutismo idiopático e pela Síndrome dos Ovários Policísticos.

Como relatado, a avaliação clínica é fundamental para a elaboração das hipóteses diagnósticas e para direcionar a investigação complementar já que os sinais e sintomas virilizantes são definidores de um dos pólos de investigação das síndromes Androgênicas. A anamnese deve precisar a idade da paciente, a época do aparecimento do hirsutismo em relação à puberdade/menopausa, o modo de instalação (progressivo ou abrupto e rápido), sua evolução (avaliada pelo número de depilações mensais), intensidade da acne e seborréia, a data da menarca, a duração e periodicidade dos ciclos menstruais, a noção eventual de ovulação, a origem étnica, os antecedentes familiares, os tratamentos médicos anteriores que possam ter incluído a utilização de esteróides, qual o método anticoncepcional utilizado no presente e se a paciente apresentar vida sexual ativa. Devem ser igualmente pesquisada a presença de sintomas sugestivos de disfunção tireoideana ou adrenal e hipoestrogenismo. Em relação ao exame físico deve-se incluir em especial as medidas antropométricas como IMC e a relação cintura/quadril (avaliar pacientes com maior risco metabólico); topografia/pigmentação de pêlos corporais e os sinais habituais que podem acompanhar o hirsutismo: acne e seborréia

e, eventualmente, alopecia. Sugere-se a utilização de uma classificação semi-quantitativa do grau de hirsutismo - o escore de Ferriman e Gallwey - para avaliação inicial e evolução clínica (FERRIMAN & GALLWEY, 1961).

Em termos de avaliação complementar faz-se a solicitação de exames, guiada pela avaliação clínica inicial. Em pacientes com ciclos regulares confirmado, que se consultam apenas pelo hirsutismo isolado, pode-se iniciar o tratamento sem necessidade de avaliação laboratorial mais elaborada. Já para as pacientes hirsutas com distúrbio menstrual ou menopausadas serão determinados níveis de androgênios, prolactina, hormônio Luteinizante (LH), e o teste com ACTH curto. Se há suspeita clínica para tireoideopatia, Cushing e tumores secretores de androgênios (história clínica de evolução rápida e/ou androgênios muito elevados) analisar função tireoideana, realizar teste de supressão com corticóides e indicar avaliação por imagem (USG abdominal, USG transvaginal e Tomografia Computadorizada abdominal), respectivamente. Além disso, em pacientes obesas, com relação cintura/quadril >0,85, história familiar de diabetes ou dislipidemia solicita-se um perfil lipídico, glicemia em jejum e 2hs pós-glicose e pelo menos uma dosagem de insulina em jejum (recomendando-se uma dieta prévia de 3 dias com pelo menos 300g de carboidratos/dia).

O seguimento terapêutico do hirsutismo objetiva tratar a etiologia de base do hiperandrogenismo, portanto as medidas que visam normalizar a produção androgênica nos casos em que há aumento desta, inibir a ação dos androgênios circulantes e identificar pacientes com maior risco para distúrbios metabólicos e/ou de neoplasias do trato reprodutivo se fundamentam.

Nas situações em que se identificam doenças endócrinas associadas (distúrbios da tireoide, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing) um tratamento específico deve ser realizado. Para os casos mais raros de tumores produtores de androgênios - como enquadrámos o caso relatado por esse trabalho - o tratamento mais recomendado é cirúrgico sempre se levando em conta a idade da paciente e estadiamento e classificação histopatológica do tumor. O seguimento quimi/radioterápico adjuvante ainda é controverso, mas recomenda-se para tumores com estadiamento/prognósticos maiores e mais reservados, respectivamente.

DISCUSSÃO

O hirsutismo é definido como o crescimento excessivo de pêlos terminais na mulher, em áreas anatômicas características de distribuição masculina e constitui uma das principais manifestações das síndromes hiperandrogênicas (SPRITZER, 2002). Pode manifestar-se como queixa isolada ou acompanhada de outros sinais de hiperandrogenismo (acne, seborréia, alopecia androgênica), virilização (hipertrofia do clitóris, aumento da massa muscular, modificação do tom de voz), distúrbios menstruais e/ou infertilidade ou ainda alterações metabólicas relacionadas com hiperinsulinemia/resistência insulínica.

O presente relato de caso, trata-se de uma paciente de 65 anos sabidamente portadora de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2 e cuja queixa principal era de hirsutismo generalizado, alopecia androgênica e ganho de peso. Deu entrada no serviço de endocrinologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro – H.U.A.C, pela primeira vez, para investigação da virilização em 21/07/2008, relatando o surgimento de tal quadro há cerca de um ano.

A presença dos sinais de virilização e os níveis de testosterona maior que 200mg/dL já nos leva à exclusão das síndromes hiperandrogênicas não virilizantes: forma não clássica da deficiência de 21-hidroxilase, hirsutismo idiopático e síndrome dos ovários policísticos.

As principais síndromes hiperandrogênicas que cursam com sinais de virilização, como é o caso do presente relato, são geralmente doenças neoplásicas (tumores adrenais e ovarianos) e funcionais (hipertecose de ovário ou hiperplasia do estroma cortical). Uma pequena superprodução de androgênios pode também ser observada em pacientes com doença de

Cushing, em pacientes em pós-menopausa, em casos de gravidez e pacientes submetidos ao tratamento com androgênios. Assim, as hipóteses diagnósticas aventadas foram hiperplasia adrenal, tumor ovariano e síndrome de Cushing.

A hipertecose é definida como uma patologia ovariana não neoplásica, caracterizada pela presença de ilhotas de células tecais no estroma ovariano e com quadro clínico que lembra a síndrome dos ovários policísticos (hirsutismo e/ou acne ou alopecia androgênica, anovulação crônica associada a distúrbio menstrual do tipo oligo/amenorréia e infertilidade). Entretanto, o quadro de instalação abrupta da paciente e níveis de testosterona de 568 ng/dl falam mais a favor de tumor de ovário ou de suprarrenal.

Os tumores virilizantes adrenais são raros e o quadro clínico tem início abrupto e progressão rápida. No seguimento dessa hipótese, segundo o protocolo de investigação das síndromes hiperandrogênicas da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP) – vide figura 2 abaixo, o próximo passo é a realização de uma TC adrenal, a qual resultando positiva define tal diagnóstico. Provavelmente para uma melhor relação custo/benefício, foi solicitada uma TC abdominal total que revelou uma assimetria no calibre entre as glândulas adrenais encontrando-se a esquerda com dimensões maiores em relação à direita.

A síndrome de Cushing deve ser lembrada especialmente em pacientes que se apresentam com obesidade central, estrias purpúreas, hipertensão e diabetes. Os valores normais das dosagens do cortisol e do ACTH da paciente nos levam à afastar tal hipótese. Entretanto, apenas as dosagens basais destes hormônios não são suficientes para confirmar o diagnóstico clínico da síndrome de Cushing, necessitando de testes dinâmicos que estimulem ou inibam o eixo hipotálamo–hipófise–adrenal. E assim, foi solicitada a dosagem do cortisol sérico (8h) após supressão com dexametasona às 23h a qual resultou em 11,59, ajudando a afastar tal hipótese.

Outras situações como doenças da tireoide, hiperprolactinemia, uso de drogas (fenotiazinas, danazol, metirapona, ciclosporina, entre outras), podem alterar a secreção, transporte e/ou metabolismo dos androgênios e acarretar um quadro de hirsutismo. A dosagem do TSH da paciente encontrou-se normal, excluindo tireoideopatia. Durante a anamnese, a paciente não referiu o uso de nenhum dos fármacos acima o que afasta tal etiologia medicamentosa. Não foi solicitada a dosagem de prolactina, o que não significou negligência, pois não havia queixa de galactorréia e a suspeita maior era de tumor virilizante.

Os tumores ovarianos secretores de androgênios são relativamente raros, mas devem ser sempre lembrados como causa de hirsutismo, com início recente e progressão rápida com virilização importante. E assim, para a confirmação dessa etiologia foram solicitados alguns exames de imagem, em conformidade com o fluxograma do serviço de endocrinologia e metabologia da FMUSP.

O exame pélvico transvaginal revelou aumento do volume do ovário direito. O exame citopatológico do colo do útero não apresentou anormalidades. A USG transvaginal evidenciou alterações nas regiões anexiais e espessamento endometrial não compatível com a situação de pós-menopausa. A TC abdominal total corroborou as alterações ováricas. A histeroscopia evidenciou pólipos endometrial.

Assim, com a exclusão das outras causas e devido às alterações observadas nos exames de imagem foi confirmada a hipótese de tumor ovariano virilizante.

Devido aos outros diagnósticos que a paciente apresentava, foram prescritos anti-hipertensivos e insulina NPH, sendo evidenciados vários ajustes posológicos dessas medicações devido ao difícil controle da HAS e do DM2.

Para o tratamento definitivo do tumor, o mais adequado é a cirurgia, levando-se em conta a idade da paciente, o estadiamento e a classificação histopatológica do tumor. Assim, foi realizada anexectomia bilateral, não sendo relatada no prontuário a realização do estadiamento e nem a classificação histopatológica devido, provavelmente, à grande demanda dos serviços do H.U.A.C.

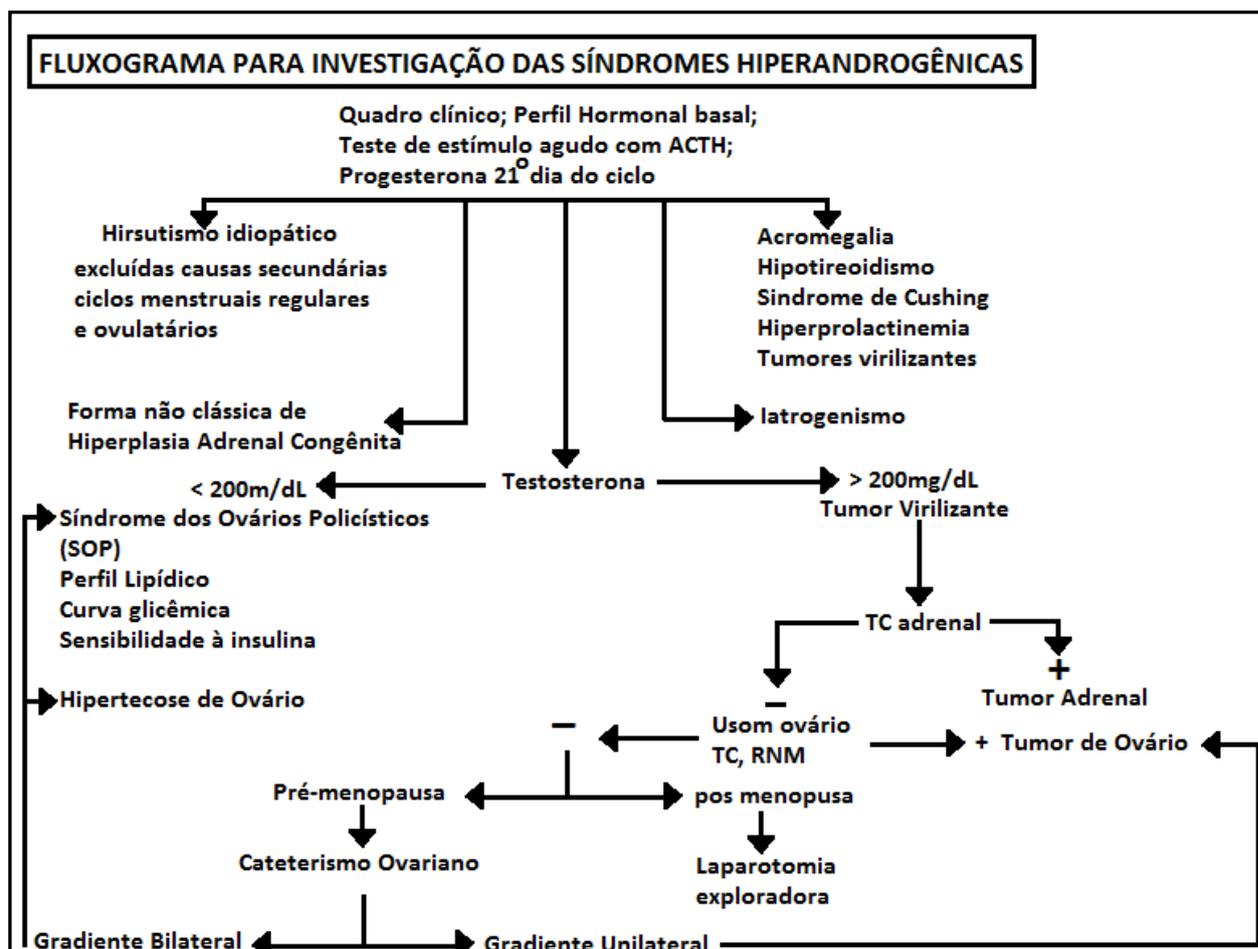


Figura 2. Fluxograma de Investigação de Síndromes Hiperandrogênicas. FMUSP. + positivo; - negativo.
(Fonte: http://www.fm.usp.br/endoresidentes/protocolo/prot_shiperandrogenicas.php)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de não constituir a etiologia mais frequente quando se defronta com sinais de hiperandrogenismo e virilização, os tumores virilizantes de ovários devem ser considerados como diagnóstico diferencial em mulheres na pós-menopausa.

As síndromes hiperandrogênicas englobam doenças que se manifestam através de um aumento da atividade biológica dos andrógenos. Na mulher adulta, estas manifestações incluem hirsutismo, acne, alopecia tipo androgênica, disfunção menstrual, infertilidade, abortamento precoce e sinais de virilização.

É importante salientar que nem sempre existe correlação entre a concentração dos andrógenos circulantes e as manifestações clínicas. Assim, paciente com hirsutismo pode apresentar concentração normal de andrógenos e vice-versa. De tal forma, torna-se necessária a realização de uma investigação cuidadosa e detalhada dos casos de hiperandrogenismo com abordagem ampliada incluindo avaliação hormonal e de imagem.

Palavras chave: Hiperandrogenismo. Hirsutismo. Neoplasias Ovarianas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. **Endocr Practice**. 2001;7:121-34.

AZZIZ R., SANCHEZ L. A., KNOCHENHAUER E. S. , MORAN C., LAZENBY J., STEPHENS K. C., et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. **J Clin Endocrinol Metab.** 2004;89(2):453-62;

CHEVIAKOFF Z., Sergio; CARMONA G., Sergio; LAHSEN M. DE LA P, Rodolfo. Estudios de Variables Clínicas y Metabólicas en Mujeres con Hiperandrogenismo Clínico. **Rev. chil. obstet. ginecol.**, Santiago, v. 69, n. 1, 2004;

LUTHOLD W. W., BORGES M. F., MARCONDES J. A. M., HAKOHYAMA M, WAJCHENBERG B. L., KIRSGNHER M. A. Serum testosterone fractions in women: normal and abnormal clinical states. *Metabolism* 1993;42:638-43

MARCONDES, J. A. M. Protocolo de Investigação das Síndromes Hiperandrogênicas. **Faculdade de Medicina da USP.** Disponível em: <http://www.fm.usp.br/endoresidentes/protocolo/prot_shiperandrogenicas.php>;

MAROULIS G. B. Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia. **Fertil Steril** 1981;36:273-305;

PINTO A. C., BARACAT F., MONTTELATO N. D. I., MITRE A. I., ARAP S. Aspectos Fisiológicos da Sexualidade Feminina. **Revista CAU**, Volumen 16, Nº 2, Abril - Junho 2004. Disponível em: <<http://www.caunet.org/FTP/online/v16/aj04/afds.pdf>>;

VANKRIEKEN L. **Testosterona** e o Índice de Androgênios Livres. **International Product Manager**, Fertility DPC Los Angeles. P. 196 – 200. Disponível em: <http://www.dpcmedlab.com.br/areacientifica/artigo_108.pdf>;

SPRITZER P. M. Revisitando o Hirsutismo. **Arq Bras Endocrinol Metab** v.46 n.2 São Paulo abr. 2002; v. 46;

SPRITZER P. M. Mechanisms of action of antiandrogens. In: Killick SR, ed., Homburg R, guest ed. *Antiandrogens in Gynaecology*, **Gynaecology Forum** 2001d;6(3):9-11.

Autor Principal:

Paulo Cesar Lima de Sousa Junior

Rua Francisco Alves, nº 759, Presidente Médici, Campina Grande - PB, Cep: 58417-603.

Tel: (83) 8806-4038 / (83) 3335-5121.

junicesar@hotmail.com

JUNIOR, P.C.L.S.; OLIVEIRA, T.B.S. de; LAVÔR, R.M. de; OLIVEIRA, T.S.B. de. **HIPERANDROGENISMO E TUMOR VIRILIZANTE DE OVÁRIO.** p. 7, 2011.