

## METABOLOGIA DA AROMATASE: UMA REVISÃO

TATIANNY FREITAS LOPES XAVIER; GESSICA MILENA SOARES DE MOURA;  
ISABELA DIAS JARDIM; LUANA CAROLYNE TORRES DOS SANTOS; MAYARA  
KETELYN DOS SANTOS AZEVEDO; CAIO CÉSAR SOUZA COELHO

### RESUMO

A deficiência da Aromatase é uma doença genética autossômica recessiva que se manifesta em fetos 46,XX favorecendo apresentações anatômicas e situações clínicas diversas. Ultimamente, as discussões acerca desta deficiência se baseiam não só nos campos genético e biológico, mas também partem para a questão clínica que implica a vida de cada uma das pessoas afetadas. O trabalho a seguir buscou descrever sobre a deficiência da aromatase, seu diagnóstico, tratamentos e suas implicações clínicas na vida do indivíduo. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, realizada nas bases de dados, PubMed, Scielo, Cochrane Database e BVS. A busca resultou em 15 artigos dos quais 6 foram selecionados. Os resultados mostraram que, a deficiência da aromatase anteriormente tida como incompatível com a vida, apresenta-se, atualmente, em razão dos avanços da medicina, com um bom prognóstico e com questões diagnósticas que, quando são possíveis de serem realizadas da maneira correta corrobora para uma adequada qualidade de vida do paciente. Assim sendo, os achados laboratoriais se fazem de extrema relevância para análises de condições clínicas que afetam puberdade, fertilidade, período gestacional e entre outros. A revisão sistemática oferece uma visão abrangente da fisiopatologia e dos sinais e sintomas dessa deficiência. Nota-se através dos dados que os efeitos não se limitam apenas às características físicas, mas também às alterações estruturais específicas, como: idade óssea retardada, hiperinsulinemia e hipogonadismo hipergonadotrófico. Portanto, os avanços no diagnóstico e tratamento são fundamentais na melhora do manejo clínico.

**Palavras-chave:** CYP19; CitocromoP450; Androstenediona; Testosterona; Doença autossômica.

### 1 INTRODUÇÃO

A deficiência da Aromatase é uma doença genética autossômica recessiva, com identificação de mutações específicas no gene CYP19A1 (Matsumoto et al., 2014). Tal deficiência acarreta em altos níveis de testosterona, uma vez que o papel da enzima aromatase é converter testosterona em estradiol e androsterona em estrona. Essa condição gera apresentações anatômicas e situações clínicas diversas. Temos como variáveis nessas apresentações o contexto penoescrotal e vulvovaginal, e também variáveis como fases da vida; infância, puberdade, fase reprodutiva, gravidez. Nos últimos anos as discussões acerca da deficiência da aromatase saem apenas do campo genético e biológico e partem para análises de condições clínicas que afetam puberdade, fertilidade, período gestacional, e sua relação com quadros de obesidade, hiperinsulinemia e doenças cardiovasculares (Smith et al., 2015, p. 112). Os estudos atuais estão focados em compreender os reflexos da deficiência da aromatase na vida dos acometidos, buscando melhorias no tratamento e conseqüentemente na qualidade de vida.

O presente resumo é um fragmento do trabalho que a equipe tem desenvolvido na revisão sistemática de condições raras vinculadas ao desenvolvimento sexual (DDS), aqui

encontram-se os principais tópicos analisados até o momento.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

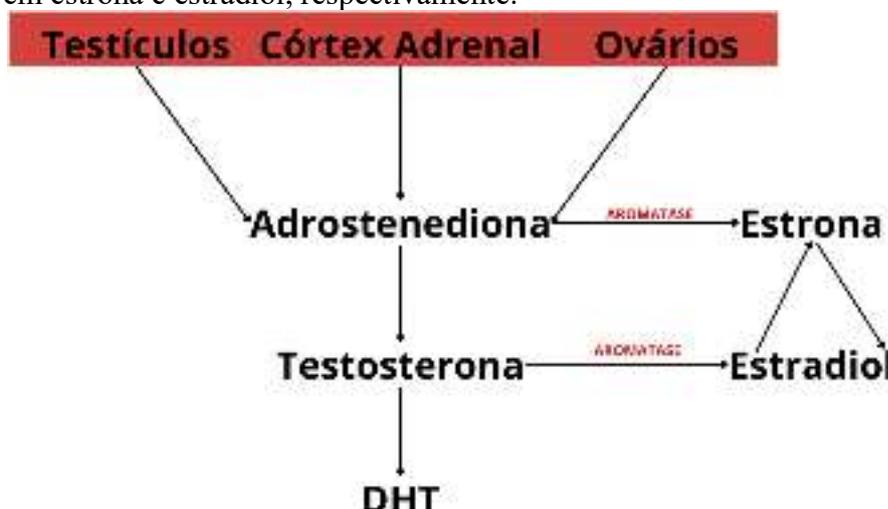
Trata-se de um resumo expandido que busca fornecer informações quanto às consequências que a deficiência da Aromatase pode ocasionar na vida de uma pessoa, sendo o nosso foco o indivíduo na puberdade e gestantes.

Foi feito uma revisão sistemática, objetivando expandir a base de conhecimento do campo de estudo. Para tanto, foram utilizadas bases de dados como PubMed, Scielo, Cochrane Database e BVS, sendo usado como descritores “Deficiência”; “Aromatase”; “CYP19”; “Inibição”; “Receptores”, “Estrogen”; “Disorder of Sex Development”; “46,XY”. A busca resultou em 15 artigos dos quais somente 6 foram selecionados.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A aromatase é uma enzima do citocromo P450, identificada como a isoforma CYP19A1, que catalisa a conversão de androstenediona e testosterona em estrona e estradiol, respectivamente (Figura 1). A enzima é um complexo formado por duas proteínas: CYP19 e nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato redutase (NADPH) (Cavalli, et al., 2005). Até 1990, a deficiência da aromatase era considerada como incompatível com a vida. Logo após o primeiro relato descrito, em 1991, de uma menina recém-nascida japonesa com um defeito no gene da aromatase, houve muitos estudos na literatura mundial descrevendo esta deficiência.(BULUN, 2014)

**Figura 1-** Ação da aromatase como catalisadora na conversão de androstenediona e testosterona em estrona e estradiol, respectivamente.



Atualmente, após vários estudos detalhados, sabe-se que a deficiência de aromatase é uma condição autossômica recessiva que se manifesta em fetos 46,XX por pseudo-hermafroditismo feminino e, no caso de homens adultos, alta estatura com proporções eunucóides e crescimentos linear contínuo até a fase adulta. Entre os tratamentos farmacológicos para baixa estatura, os inibidores da aromatase são indicados nos casos em que o avanço da idade óssea pode constituir um obstáculo para atingir uma altura final que esteja de acordo com a altura alvo da família (Damiani & Damiani, 2007)

De acordo com a literatura, em inúmeros pacientes com deficiência da aromatase foi descrita virilização materna transitória durante o período gestacional, que foi essencial para o diagnóstico em recém nascidos assintomáticos O feto com deficiência da aromatase faz com que a gestante se torne altamente virilizada. Esse fato é explicado a partir de um mecanismo elaborado, que envolve a produção de andrógenos adrenais fetais, metabolismo alterado de

esteroides placentários, virilização materna e masculinização de um feto 46,XX. (BULUN, 2014)

O diagnóstico da deficiência da aromatase (DA) em indivíduos do sexo feminino é muito mais fácil de ser descoberto na fase da puberdade devido à presença de amenorreia primária, mamas pouco desenvolvidas, excesso de andrógenos e alta estatura com proporções eunucóides. Em regiões com recursos limitados na saúde, a DA continua a ser um diagnóstico feito a partir de exclusão, levando em consideração história de virilização materna, ambiguidade genital não progressiva, gonadotrofinas elevadas e idade óssea retardada. (Shirshir, S, et al.)

Durante e após o diagnóstico alguns achados laboratoriais se fazem relevantes na deficiência da aromatase para análises de condições clínicas que afetam puberdade, fertilidade, período gestacional, e podem levar a obesidade, hiperinsulinemia e doenças cardiovasculares.

Dentre esses achados, na infância em meninas pode ser observado que o FSH basal e o estimulado com GnRH estão elevados, sendo o valor de referência 50-75 mUI/mL e 200-215 mUI/mL, respectivamente. Além disso, os níveis de E2 são indetectáveis. Tais alterações vão gerar repercussões no organismo, resultando em ovários multicísticos.

Na puberdade, além do FSH, o LH também está elevado, associado a discreto aumento na Testosterona e na Androstenediona, isso tem como consequência ausência do desenvolvimento mamário, amenorreia primária e maior ampliação do clítoris.

Durante a gestação, as apresentações clínicas mais marcantes são acne, voz baixa, hirsutismo e clitoromegalia. Os níveis de estradiol e E2 estão reduzidos, a testosterona está elevada e tem ausência de virilização materna.

Em contrapartida, em homens, além do FSH, LH e Testosterona aumentados, foi observado aumento de insulina basal e LDL e também uma diminuição de HDL. Sendo um achado muito comum nessa fase, a osteoporose

#### 4 CONCLUSÃO

Dessa forma, nota-se que a deficiência da enzima aromatase é uma condição complexa e variável que traz diversas modificações no fenótipo dos indivíduos afetados. A revisão sistemática oferece uma visão abrangente da fisiopatologia e dos sinais e sintomas dessa deficiência, especialmente em relação à puberdade e à gestação. Nota-se que os efeitos não se limitam apenas às características físicas, mas também às alterações estruturais específicas, como: idade óssea retardada, hiperinsulinemia, hipogonadismo hipergonadotrófico. Portanto, os avanços no diagnóstico e tratamento são fundamentais na melhora do manejo clínico, e no ganho de qualidade de vida dos pacientes afetados. Diante disso, a realização de novos estudos podem melhorar, ainda mais, as práticas clínicas e desenvolver novos métodos de intervenções terapêuticas, aumentando a sobrevida e dando uma melhor qualidade de vida aos seus portadores.

#### REFERÊNCIAS

E. BULUN, Serdar. **Aromatase and estrogen receptor a deficiency**, [s. l.], v. 101, ed. 2, p. 323-329, fev. 2014.

SHISHIR AGRAWAL, Saurav; PRATIM CHAKRABORTY, Partha; SINHA, Anirban; MAITI, Animesh. **Child with '46, XX' disorder of sex development: clues to diagnose aromatase deficiency**, Relatos de casos do BMJ, 1 dez. 2019.

MATSUMOTO, C.; INOUE, K.; MIYAGAWA, S. **Aromatase deficiency: A novel mutation in the CYP19A1 gene**. 2014.

OLGA, L.; RICHARDSON, T. J.; SIMPSON, E. R. **Aromatase and bone health. Clinical Endocrinology**, v. 82, p. 81-87, 2015.

SMITH, I. E.; DOWSETT, M. **Aromatase inhibitors in breast cancer. New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 24, p. 2431-2442, 2015.

PONTES A, SILVA AC, LARA LA, MENDES MC, RAMOS ES, SÁ MF. **Atendendo mulheres com cariótipo 46,XY. Femina**. 2022;50(2):71-90.