

# Anomalias do Desenvolvimento Sexual

Luciana M. Barros Oliveira

Dep. Biorregulação

ICS – UFBA

# Introdução

- Anomalias do desenvolvimento sexual (ADS) = genitália ambígua
- Prevalência no Brasil: ?
- É menino ou menina?

# Determinação sexual

- Definição: processo de desenvolvimento do fenótipo feminino ou masculino
- Depende da expressão regulada e interação de genes específicos
- Cromossomo Y (gene *SRY*) → fator dominante para diferenciação sexual masculina
- Fatores locais (hormônios sexuais, AMH/MIS) determinam a diferenciação de estruturas genitais internas e externas

# Diferenciação gonadal masculina

Gônada indiferenciada bipotencial

↓ Gene SRY

Involução das estruturas de Müller

Testículos

↑ AMH/MIS

Testosterona

DHT (dihidrotestosterona)

Desenvolvimento de estruturas de Wolff:

Genitália interna masculina

Genitália externa masculina

# Diferenciação gonadal feminina

Gônada indiferenciada bipotencial

Ausência de *SRY*

Presença de *DAX1* e *Wnt4*

Ovário

Células da teca e da granulosa

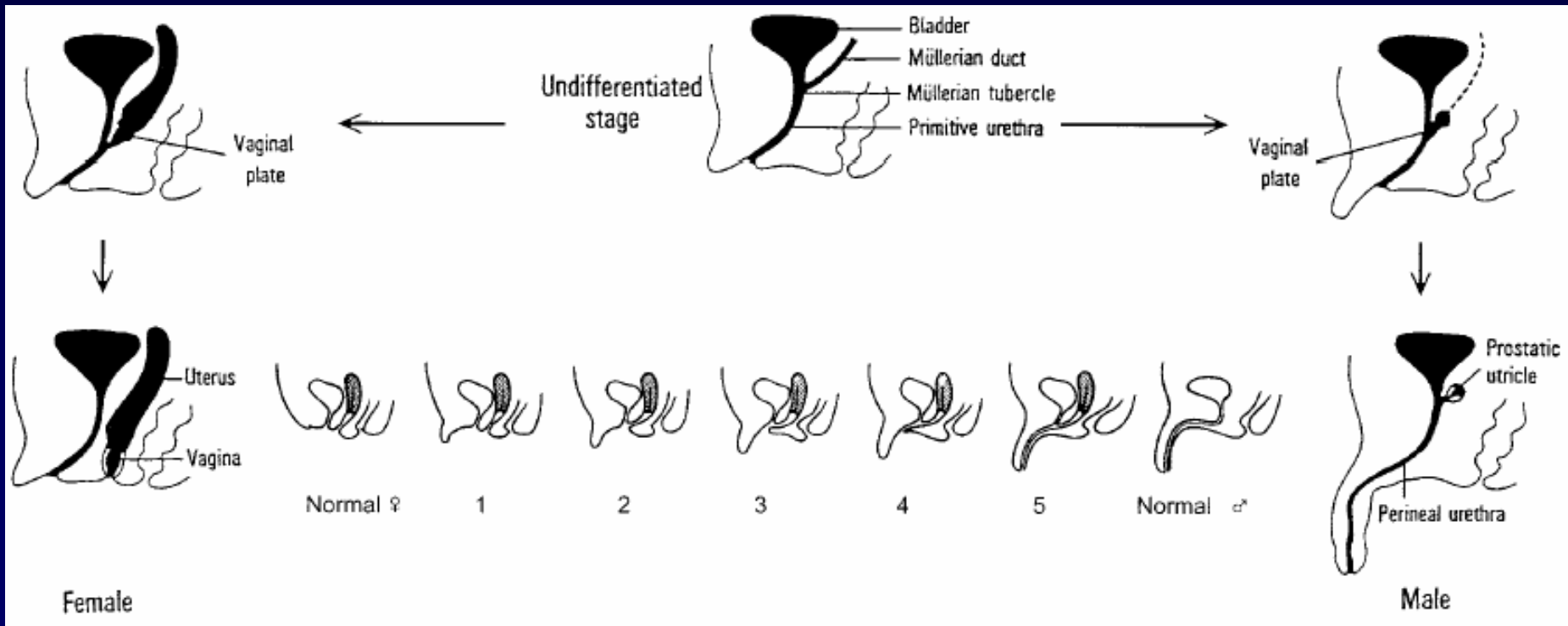
Desenvolvimento de estruturas de Müller

Estrógeno

Progesterona

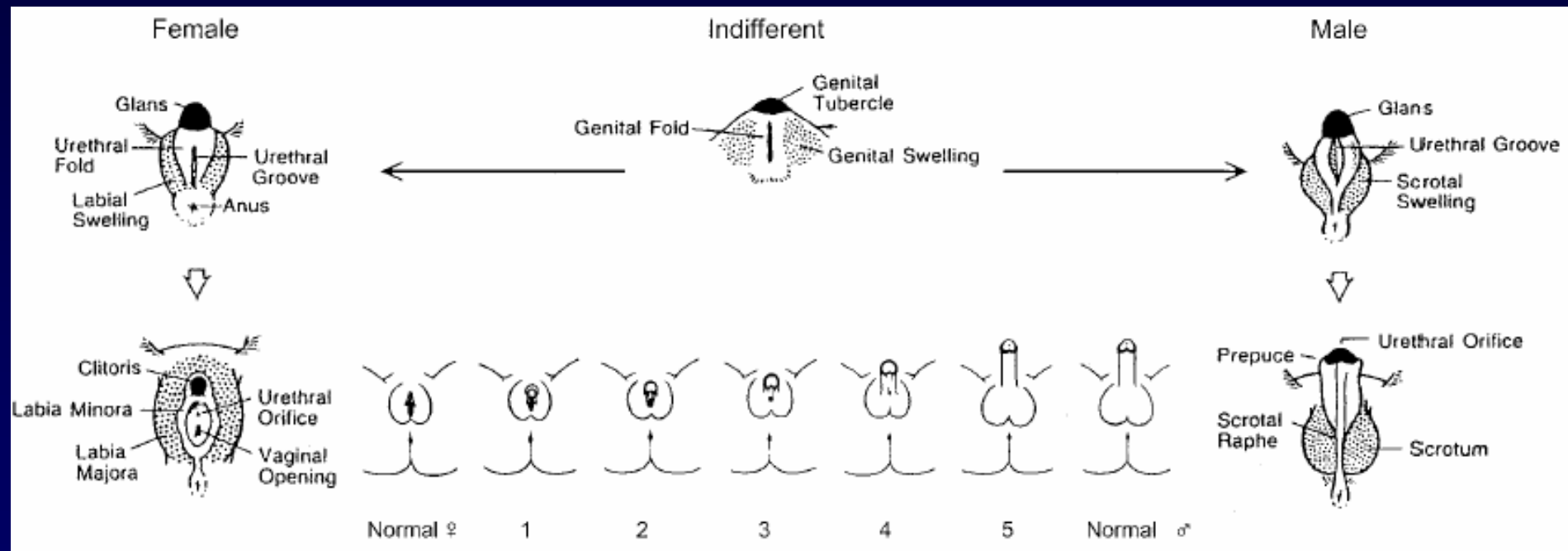
# Classificação de Prader

## Diferenciação do seio urogenital e genitália externa



# Classificação de Prader

## Genitália externa

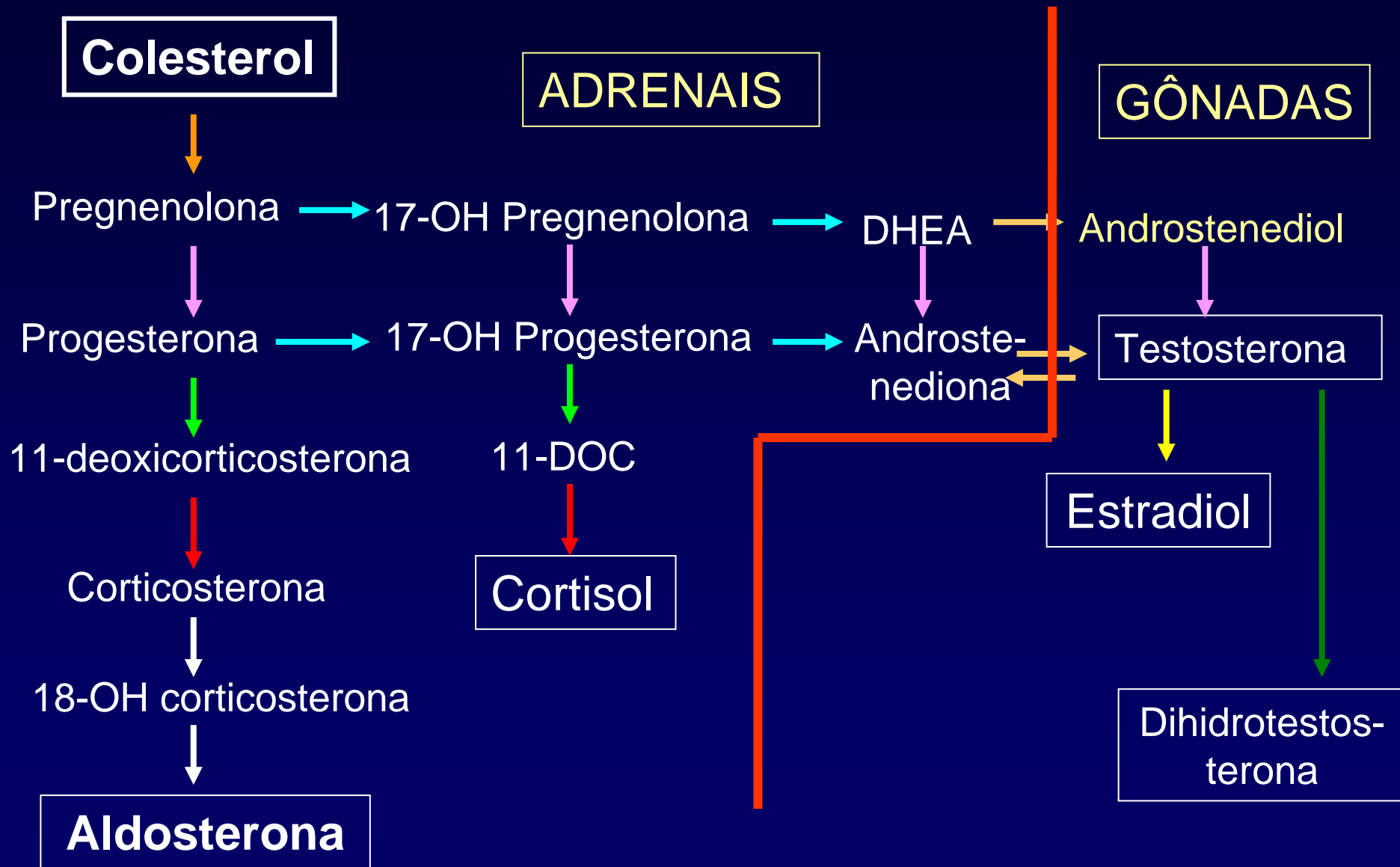


# Causas de anomalias do desenvolvimento sexual

- Esteroidogênese
  - Def. 21 hidroxilase
  - Def. 3 $\beta$ -HSD tipo 2
  - Def. 11 $\beta$  hidroxilase
  - Def. 17 $\alpha$  hidroxilase
  - Hiperplasia adrenal lipóide
  - Def. 17 $\beta$ -HSD tipo 3
  - Def. 5 $\alpha$  redutase
  - Def. aromatase placentária
- Síndrome de Kallmann/HHI
- Anomalias do ducto de Müller
- Diferenciação gonadal
  - Disgenesia gonadal (46,XX; 46,XY ou 45,X)
  - Homem XX
  - Mulher XY
  - Hermafroditismo verdadeiro
  - Testículos evanescentes
  - Regressão testicular embrionária
  - Hipoplasia de cél. de Leydig
- Insensibilidade androgênica parcial ou completa



# Síntese dos Hormônios Esteróides

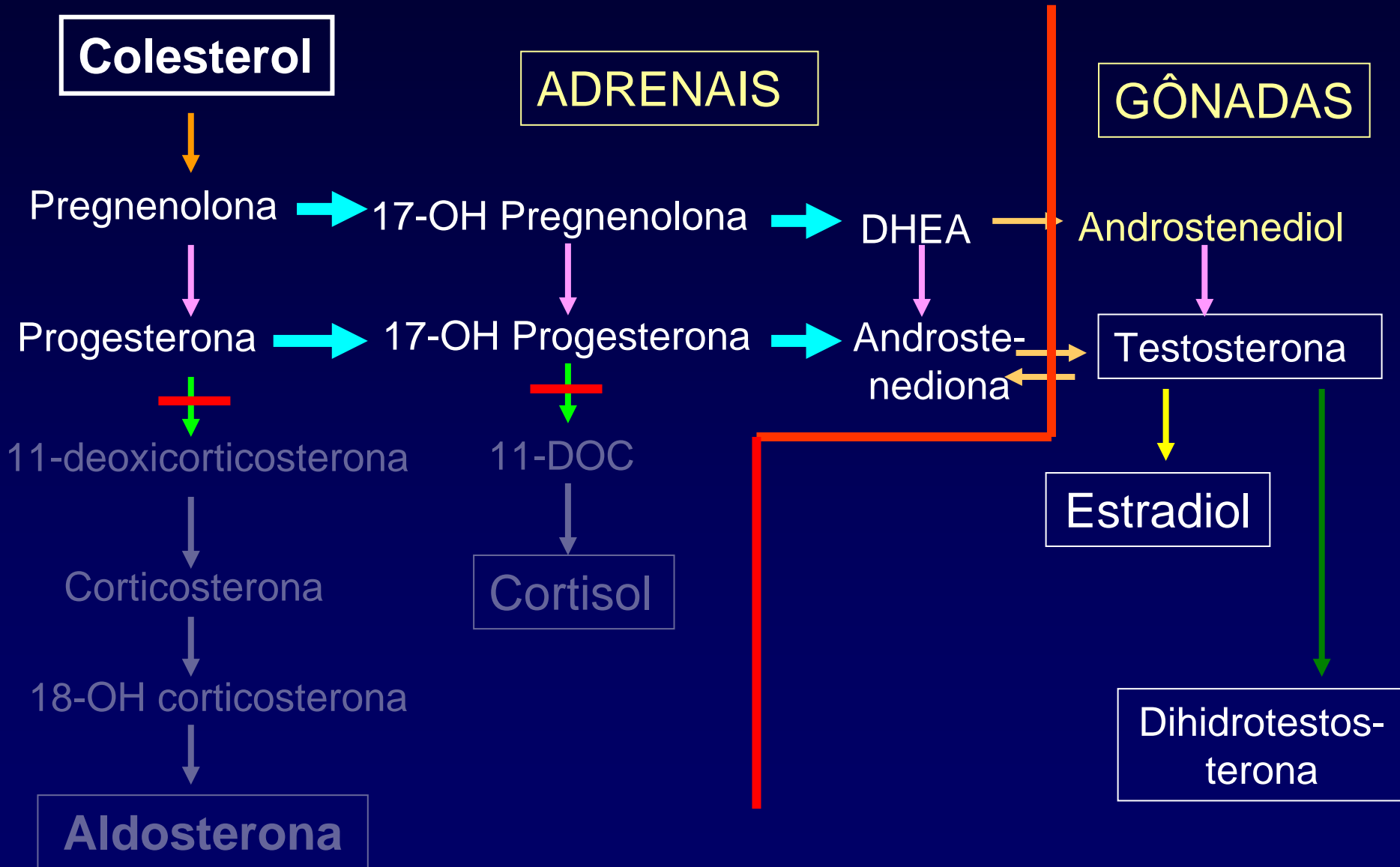


# Defeitos da esteroidogênese

## Hiperplasia adrenal congênita (HAC)

- Deficiência da 21 hidroxilase (>95% dos casos de HAC)
  - Forma clássica:
    - Virilizante simples (PHF ou puberdade precoce)
    - Perdedora de sal (75%)
  - Forma não-clássica

# HAC por def 21 hidroxilase

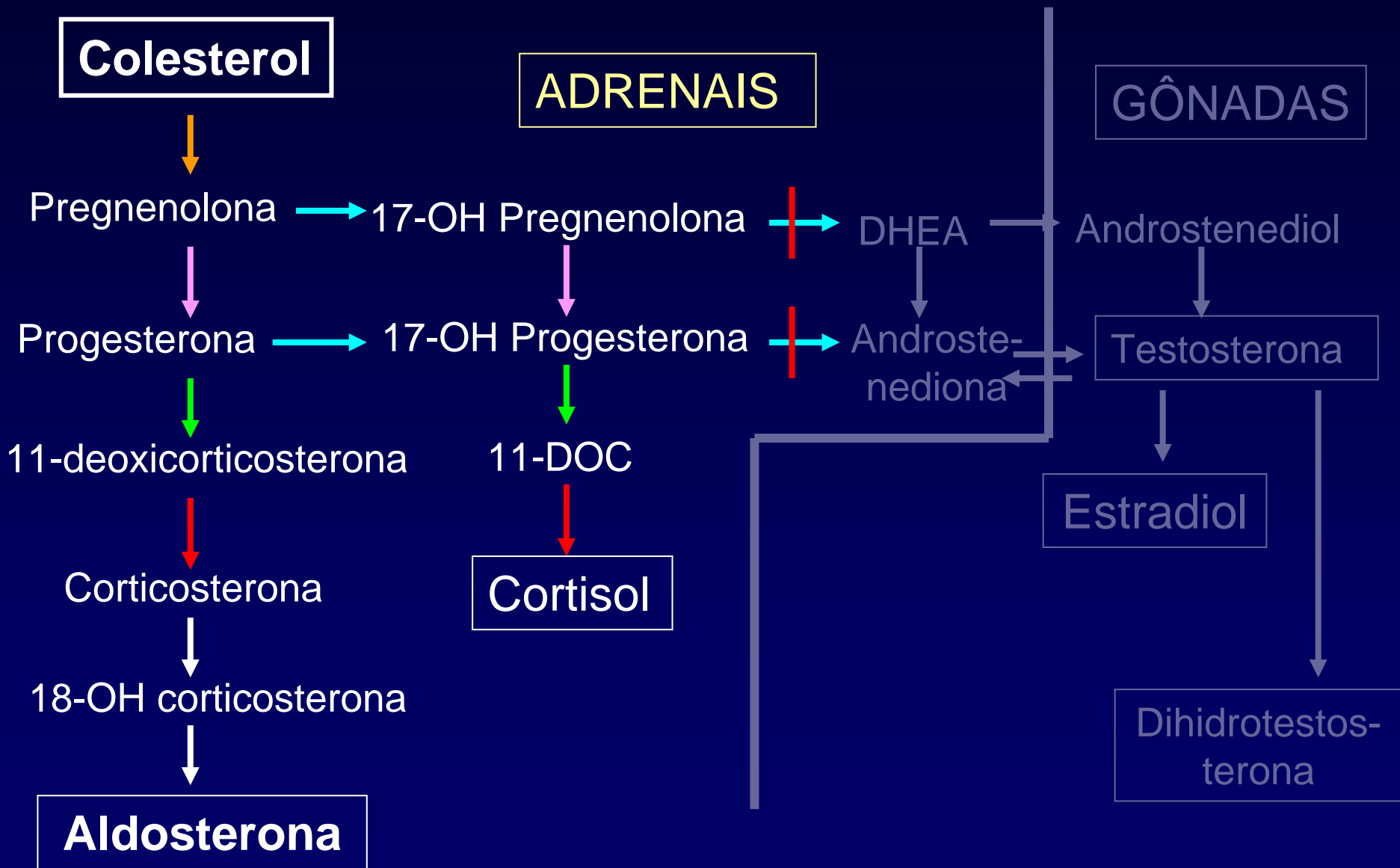


# Defeitos da esteroidogênese

## Hiperplasia adrenal congênita (HAC)

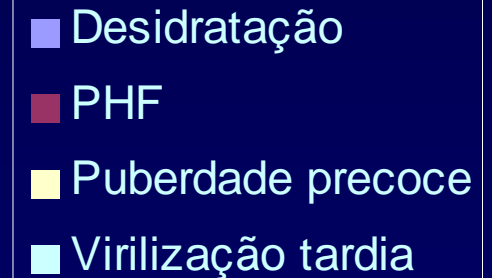
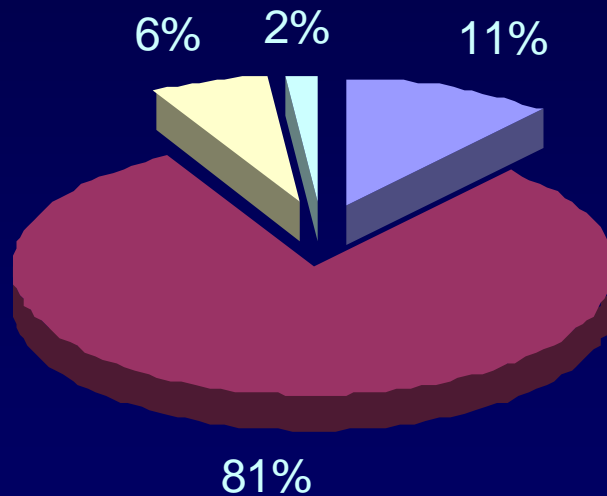
- Deficiência da  $17\alpha$  hidroxilase (PHM ou infantilismo sexual)
- Deficiência da  $11\beta$  hidroxilase (hipertensão arterial)
- Deficiência da  $3\beta$ -HSD
  - Forma clássica (perda de sal)
  - Forma não-clássica (hiperandrogenismo)
- Deficiência da colesterol desmolase (HAC lipóide)

# Deficiência da 17alfa hidroxilase



# Ambulatório de ADS – HUPES

Formas de apresentação de HAC



# Pseudohermafroditismo feminino (PHF) - HAC



# Pseudohermafroditismo feminino (PHF) - HAC





# Pseudohermafroditismo feminino (PHF) - HAC



# Pseudohermafroditismo feminino (PHF)



46, XX

Hiperplasia adrenal congênita  
por deficiência da 21-OH

# Diagnóstico de HAC

- Dosagem de 17OH progesterona neonatal
- Dosagem de sódio e potássio
- Atividade plasmática da renina
  
- Teste do ACTH com dosagem de 17OHP
  
- Adultos devem ser monitorados para aumento de testículos (restos adrenais) e síndrome dos ovários policísticos
- Presença de próstata em algumas pacientes 46,XX

# Tratamento de HAC

- Reposição de glicocorticóides (hidrocortisona 10-25mg/m<sup>2</sup>/dia ou acetato de cortisona)
  - Reposição de mineralocorticóides (9 $\alpha$  fluorohidrocortisona 0,1mg/dia)
  - Reidratação + hidrocortisona venosa em casos de desidratação aguda
  - Correção cirúrgica da genitália
- A dose das medicações deve ser ajustada em situações de estresse ou pelos níveis de 17OHP e testosterona

# Defeitos da esteroidogênese

## Deficiência da 5alfa redutase

- Anteriormente chamada de Hipospádia Perineoescrotal Pseudovaginal
- Herança autossômica recessiva
- Manifestação apenas nos homens: PHM
- Há derivados de Wolff e involução de Müller
- Ocorre virilização na puberdade, mas não há ginecomastia

# Defeitos da esteroidogênese

## Deficiência da 5alfa redutase

- Diagnóstico:
  - Teste do HCG: relação T/DHT > 35
- Tratamento:
  - Dihidrotestosterona tópica
  - Adequação sexual
  - Correção cirúrgica da genitália

# Defeitos da diferenciação sexual

## Reversão sexual

- Homem XX
  - Transferência de SRY
  - Testículos anormais
- Mulher XY
  - Fenótipo semelhante à Síndrome de Turner
  - Mutação no SRY (10%)
- Testículos evanescentes
  - Ausência dos derivados de Müller
  - Anorquia
- Hipoplasia de células de Leydig
  - Hipoplasia dos derivados de Wolff

# Defeitos da diferenciação sexual

## Hermafroditismo verdadeiro (HV)

- Prevalência: 1-2% dos casos de ADS
- Presença de tecido testicular e ovariano
  - Testículo + ovário = 30%
  - Testículo ou ovário + ovotestis = 50%
  - Ovotestis + ovotestis = 20%
- Genitália interna variável
- 46,XX (> 50%)
- Tratamento: correção cirúrgica da genitália para adequação sexual e reposição hormonal

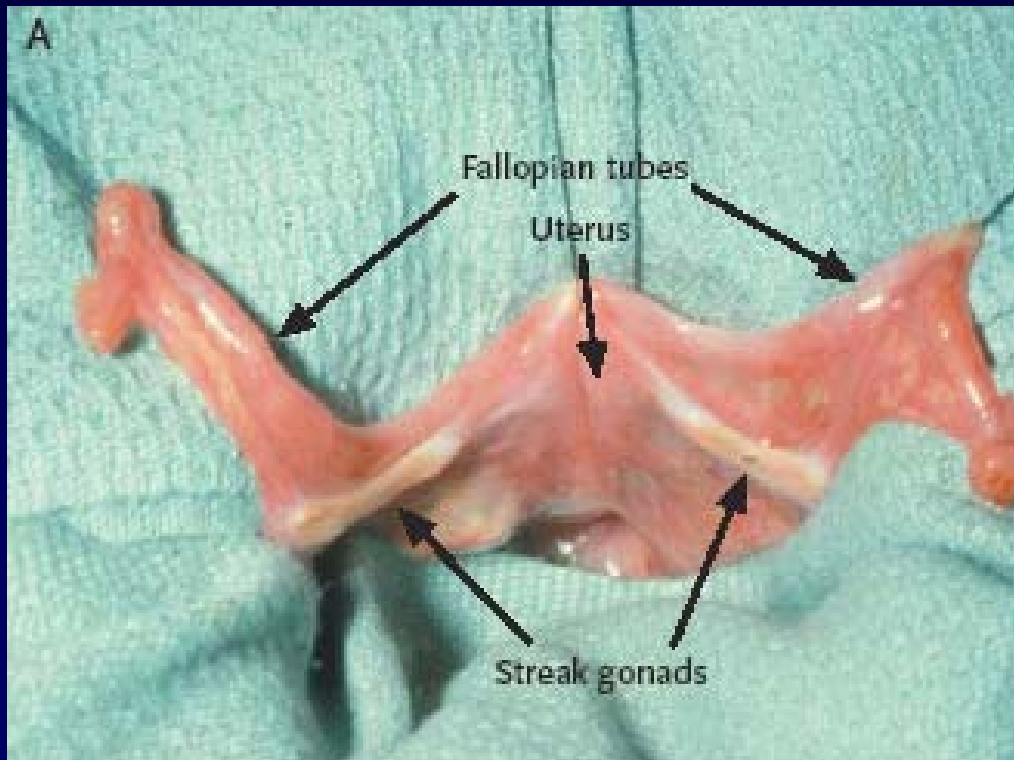


# Defeitos da diferenciação sexual

## Disgenesia gonadal

- Disgenesia gonadal XX
  - Infantilismo sexual
- Disgenesia gonadal XY ou Síndrome de Swyer
  - Completa: genitália interna feminina
  - Incompleta: fenótipo variável (virilização pré ou pós-natal)
- Risco de cancer testicular é 20-50 vezes maior nas condições de ADS com SRY presente

# Disgenesia gonadal pura



46, XY

Persistência  
dos derivados  
de Müller

# Disgenesis gonadal

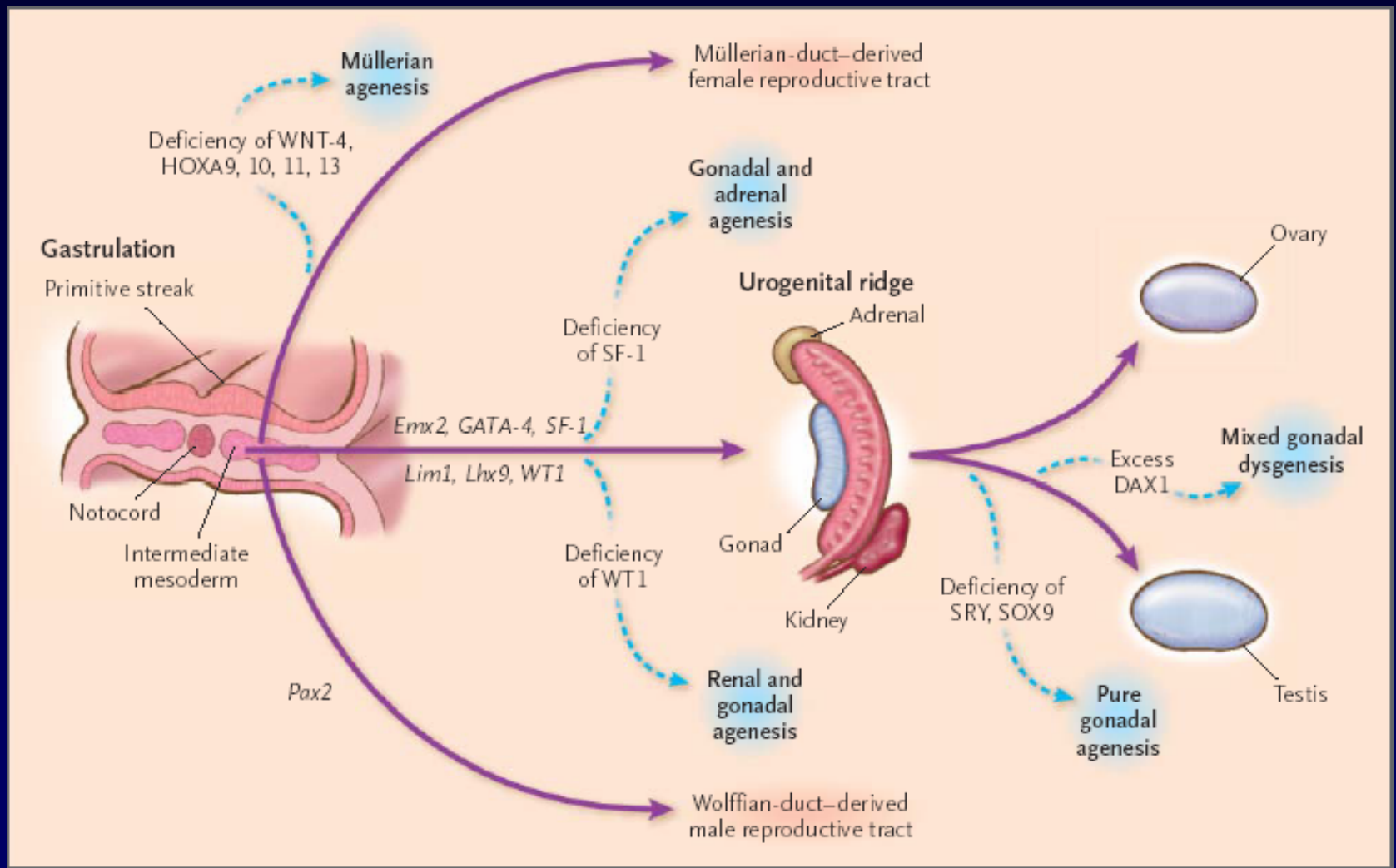


Figure 3. Syndromes of Dysgenesis during the Development of the Urogenital Ridge.

# Insensibilidade androgênica

- **Completa** = Síndrome de feminização testicular
  - Apresentação clínica: “hérnia inguinal” ou amenorréia primária
  - Diagnóstico: altos níveis de testosterona
  - Tratamento: gonadectomia e reposição estrogênica na puberdade
- **Parcial**: expressão fenotípica variável (de infertilidade a pseudohermafroditismo masculino)
- **Causa**: defeitos no receptor androgênico

# Pseudohermafroditismo masculino (PHM)



- 46, XY
- Gonadas palpáveis bilateralmente
- Hipospádia perineoescrotal

# Pseudohermafroditismo masculino (PHM)



# Pseudohermafroditismo masculino (PHM)



46,XY

Micropênis

Hipospádia perineoescrotal

Bolsa escrotal bífida

Transposição penoescrotal

# Anormalidades dos ductos de Müller

- Persistência dos ductos de Müller
  - Deficiência do AMH/MIS
  - Defeito no receptor para AMH/MIS
- Aplasia ou hipoplasia dos ductos de Müller – Síndrome de Rokitansky



# Síndrome de Denys-Drash

- Ambiguidade genital associada a tumor de Wilms e insuficiência renal progressiva
- Anomalias genitais: espectro varia de ovários em fita até testículos disgenéticos com graus variáveis de desenvolvimento das estruturas derivadas de Müller e de Wolff

# Avaliação clínica

## História clínica

- Uso de medicações pela mãe durante a gestação
- Casos semelhantes na família
- Casos de infertilidade primária na família
- Mortes no 1º ano de vida em familiares

# Avaliação clínica

## Exame físico

- Simetria da genitália externa
- Presença de gônadas palpáveis
- Presença de outras anomalias: hipospádias, micropênis
- Descrição detalhada da genitália (medidas do falo, número e localização dos orifícios, grau de fusão labioescrotal, localização das gônadas)

# Avaliação complementar

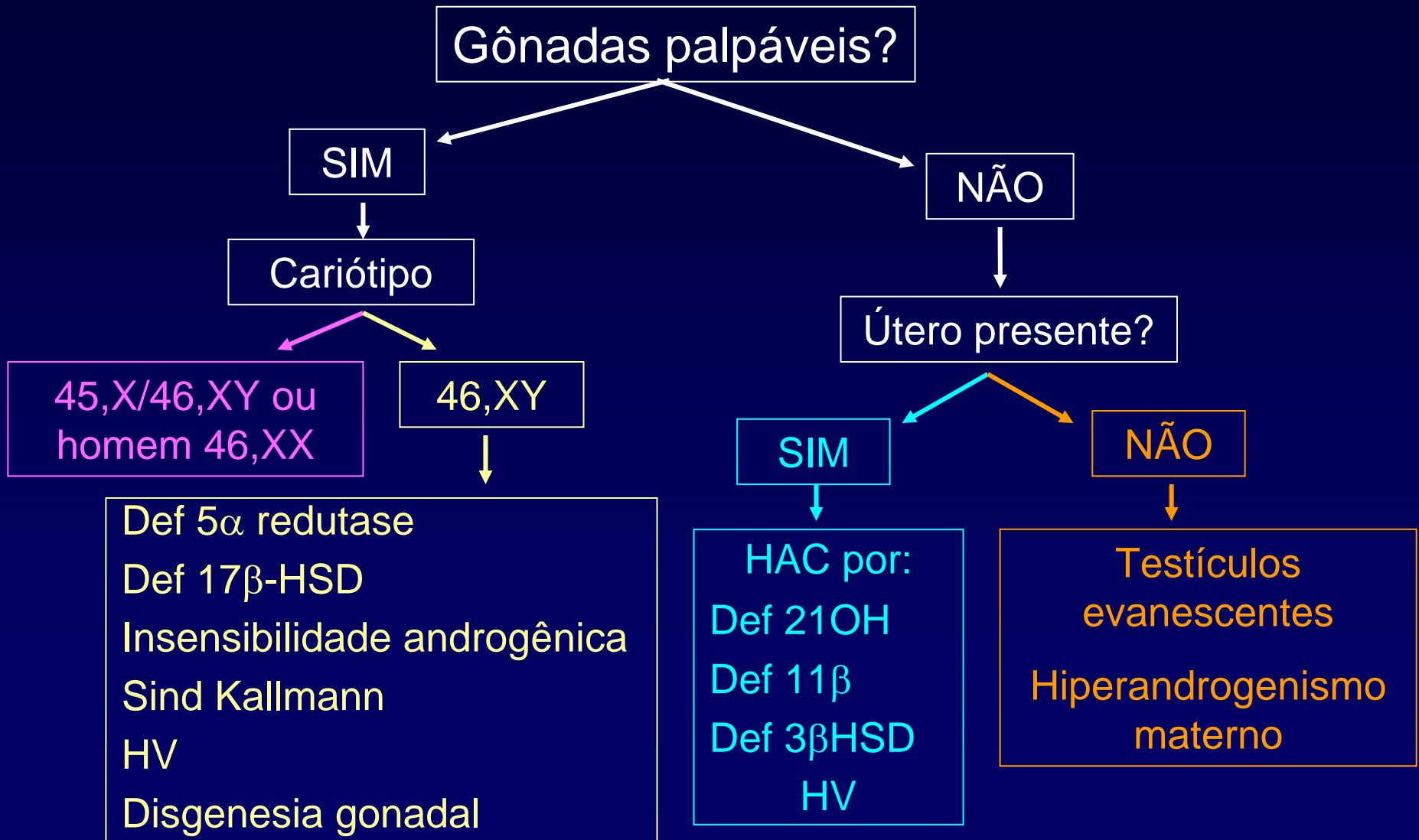
- Cariótipo / cromatina sexual
- Dosagens hormonais:
  - 17 OH-progesterona (HAC por def 21OH)
  - Teste do ACTH, eletrólitos e renina
  - LH, FSH, testosterona, estradiol no período neonatal
  - Teste do HCG: testosterona e DHT (dihidrotestosterona)
  - AMH/MIS

# Avaliação complementar

- Exames de imagem:
  - Ultrassonografia pélvica
  - Genitograma
  - Ressonância magnética pélvica
  - Laparoscopia

# Ambiguidade genital

## Genitália externa simétrica



# Diagnóstico sindrômico

- Pseudohermafroditismo masculino (XY)
  - Defeito de síntese de testosterona
  - Insensibilidade androgênica
  - Deficiência da 5 alfa redutase
  - Disgenesia gonadal
  - Síndrome da persistência dos ductos de Müller
  - Hermafroditismo verdadeiro (HV)
- Pseudohermafroditismo feminino (XX)
  - Hiperplasia adrenal congênita (HAC)
  - Disgenesia gonadal
  - Hermafroditismo verdadeiro (HV)

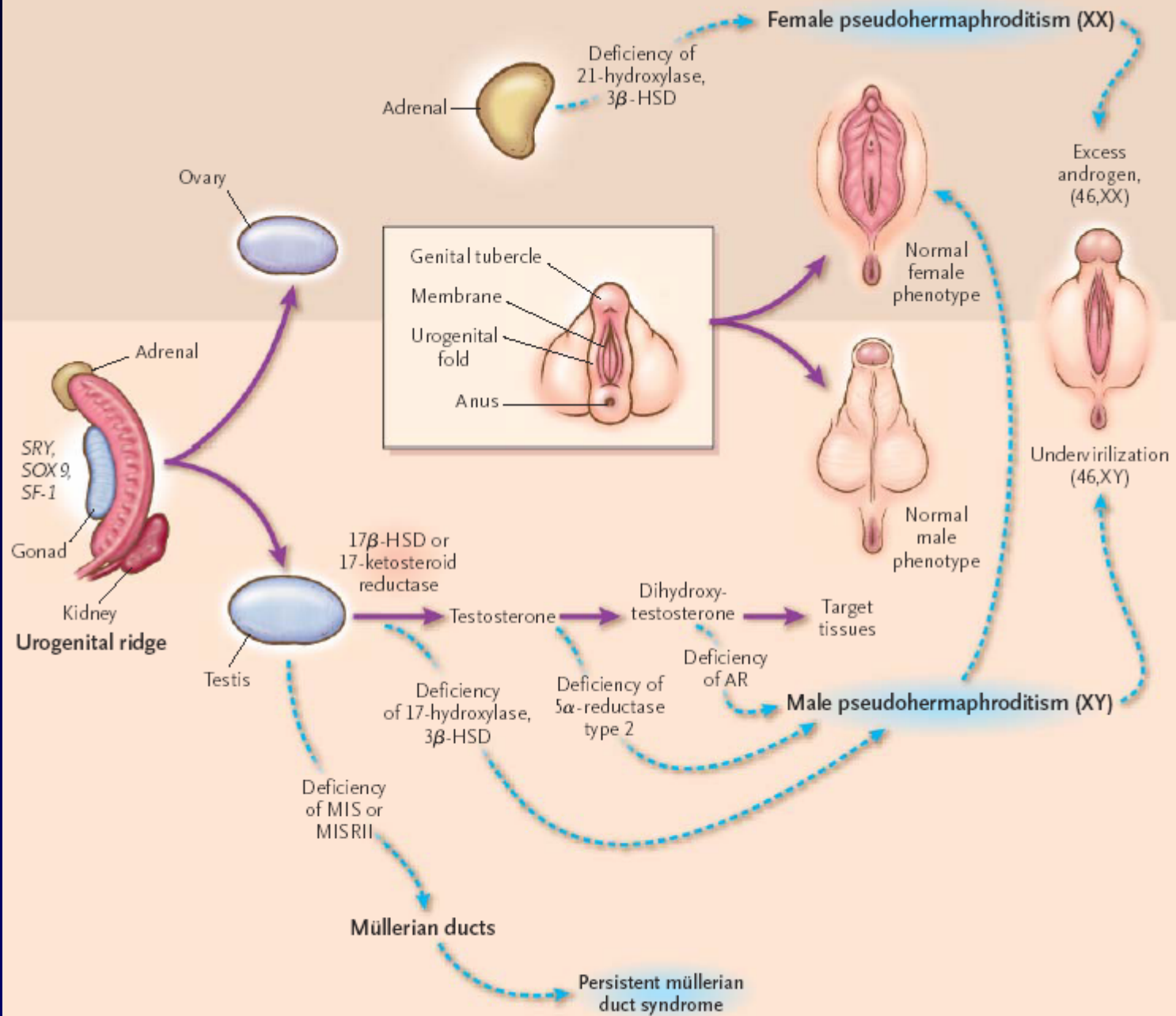


Figure 4. Functional Abnormalities of the Synthesis and Action of Hormones.

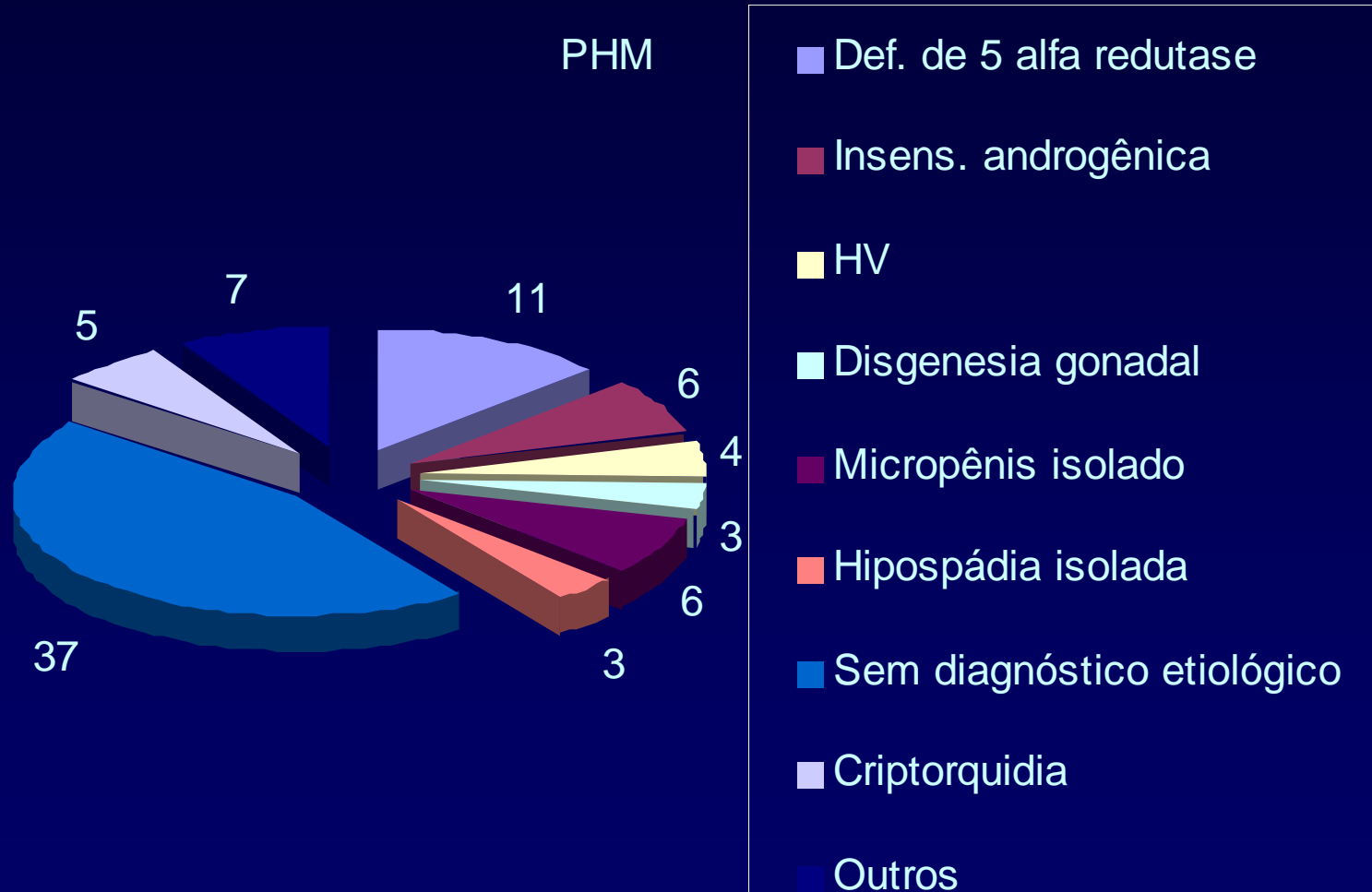


# Ambulatório de Anomalias do Desenvolvimento Sexual - HUPES

- Único serviço de referência do estado da Bahia
- Equipe multidisciplinar:
  - Endocrinologistas
  - Geneticistas
  - Urologista
  - Psiquiatra
  - Psicóloga
- Aconselhamento genético familiar
- Acompanhamento e suporte psicológico para as famílias e os pacientes

# Ambulatório de ADS - HUPES

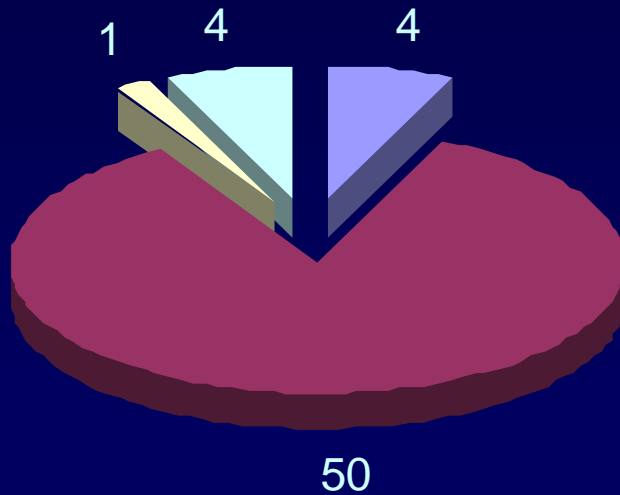
## PHM



# Ambulatório de ADS - HUPES

## PHF

PHF



■ Clitoromegalia isolada

■ HAC

■ HV

■ Sem diagnóstico etiológico