

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

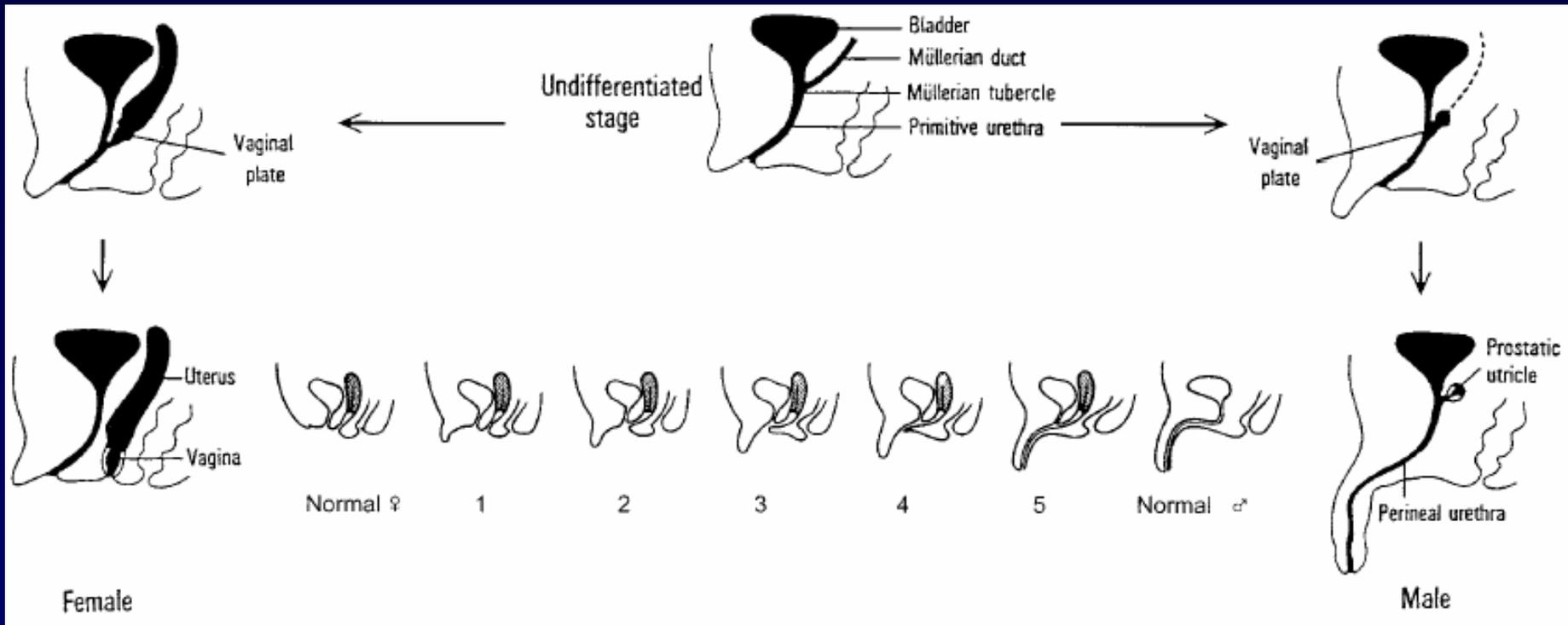
Desenvolvimento de estruturas de Müller

Estrógeno

Progesterona

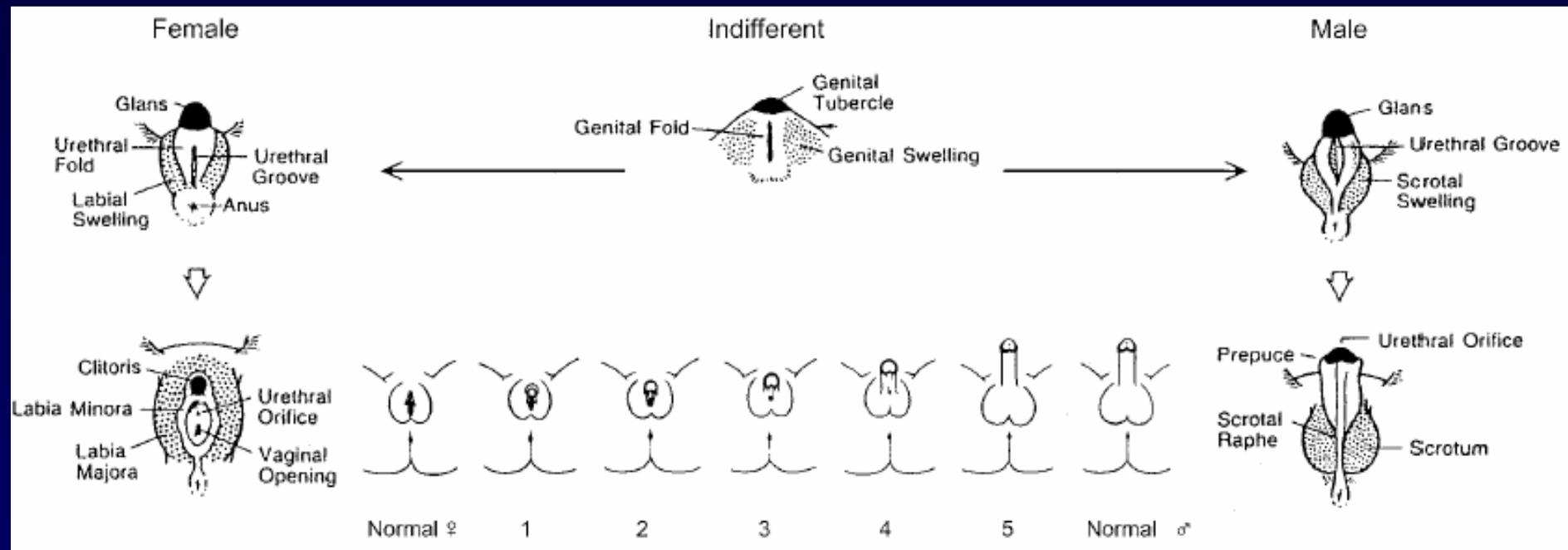
Classificação de Prader

Diferenciação do seio urogenital e genitália externa



Classificação de Prader

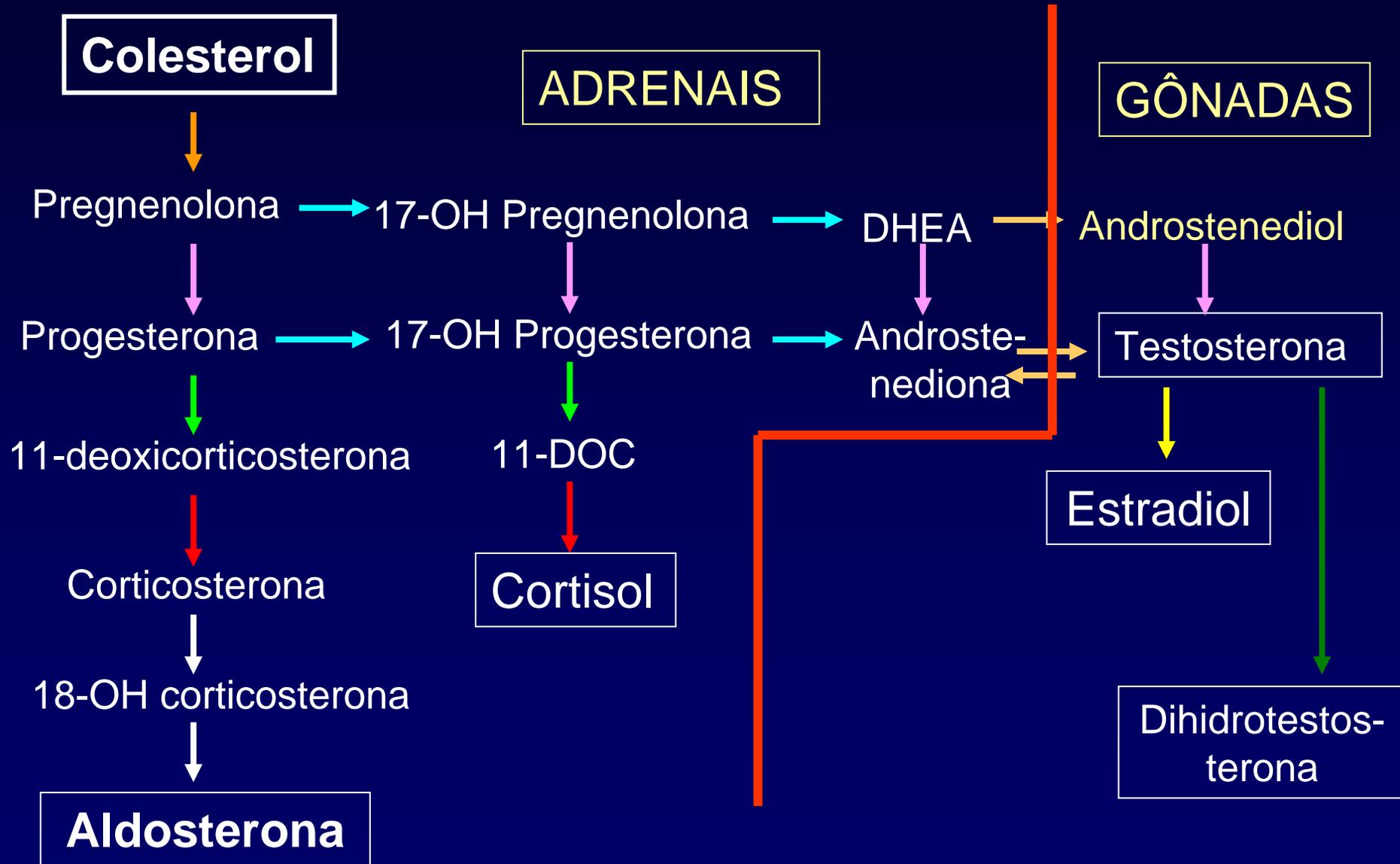
Genitália externa



Causas de anomalias do desenvolvimento sexual

- Esteroidogênese
 - Def. 21 hidroxilase
 - Def. 3 β -HSD tipo 2
 - Def. 11 β hidroxilase
 - Def. 17 α hidroxilase
 - Hiperplasia adrenal lipóide
 - Def. 17 β -HSD tipo 3
 - Def. 5 α 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

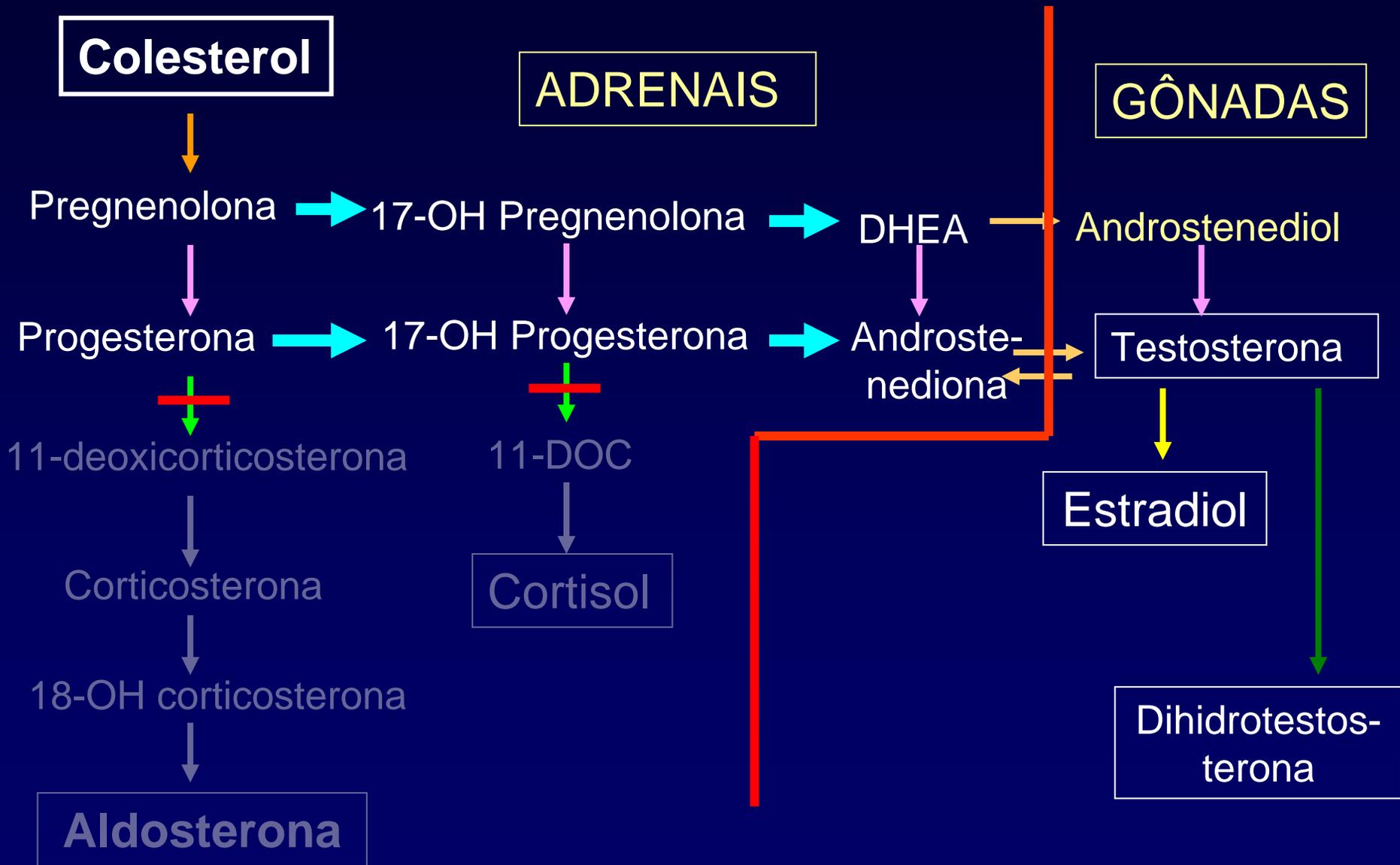


Defeitos da esteroidogênese

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

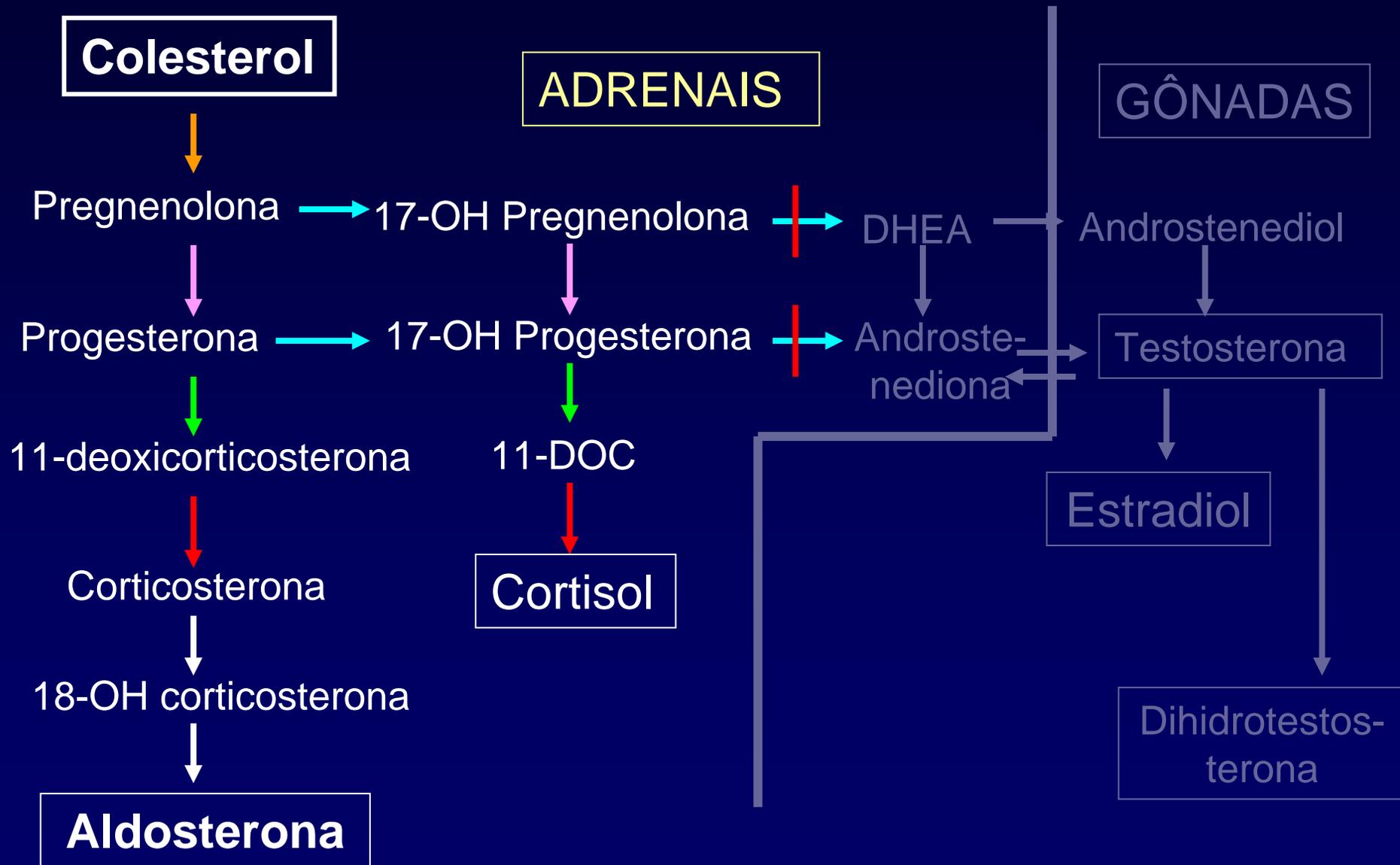


Defeitos da esteroidogênese

Hiperplasia adrenal congênita (HAC)

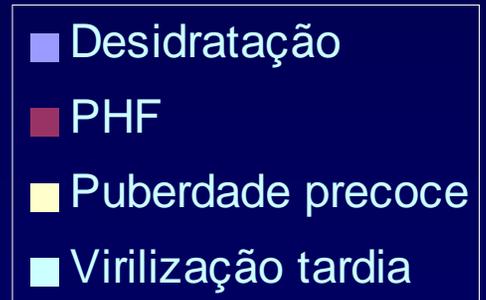
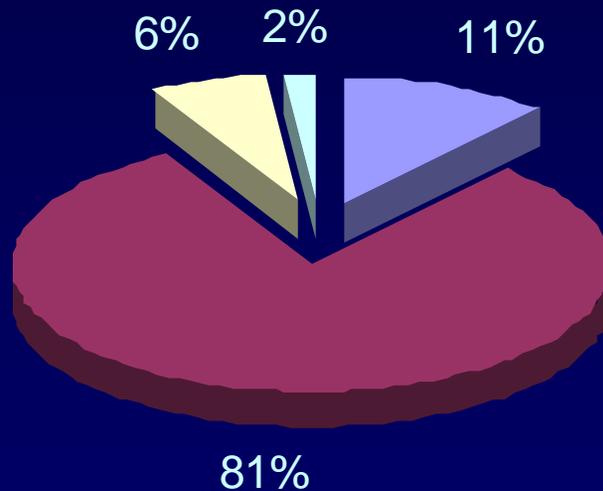
- Deficiência da 17α hidroxilase (PHM ou infantilismo sexual)
- Deficiência da 11β hidroxilase (hipertensão arterial)
- Deficiência da 3β -HSD
 - Forma clássica (perda de sal)
 - Forma não-clássica (hiperandrogenismo)
- Deficiência da colesterol desmolase (HAC lipóide)

Deficiência da 17alfa hidroxilase

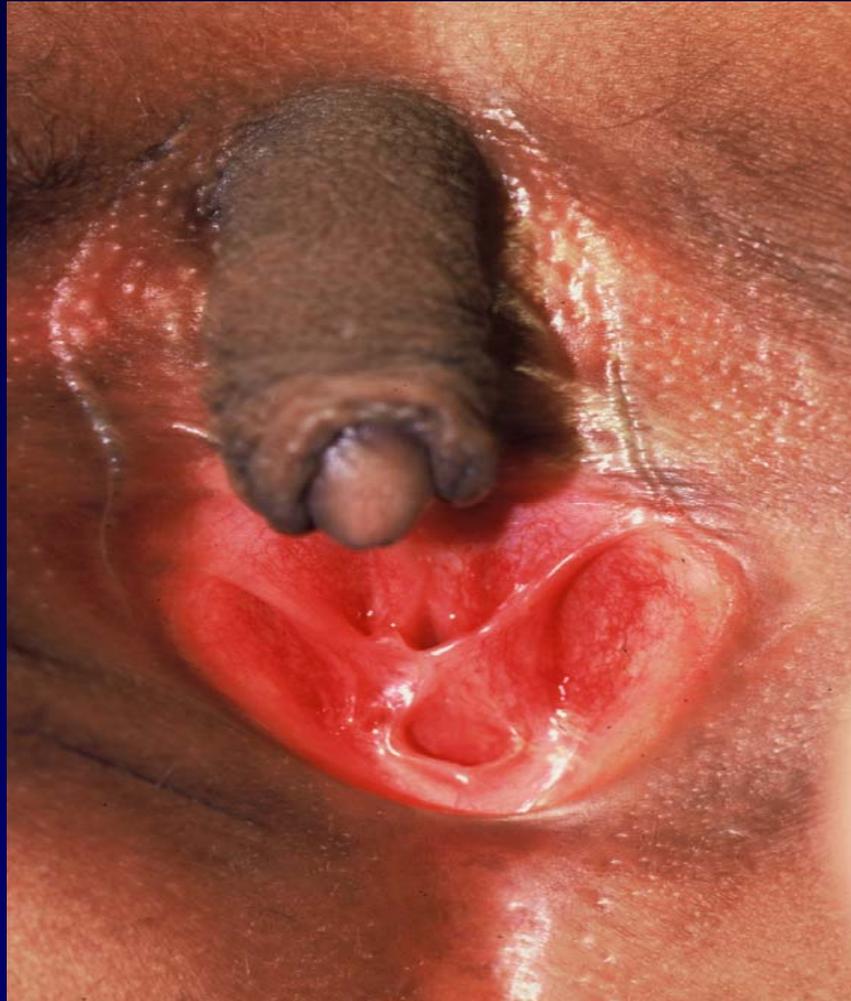


Ambulatório de ADS – HUPES

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/m²/dia ou acetato de cortisona)
 - Reposição de mineralocorticóides (9 α 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)

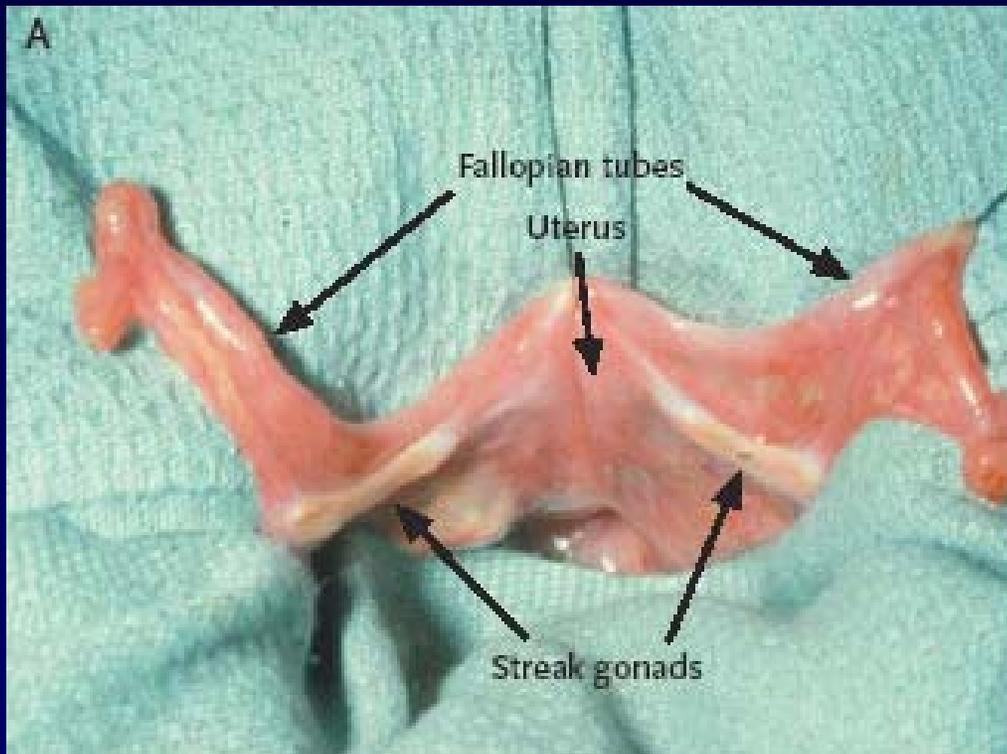
- Prevalência: 1-2% dos casos de ADS
- Presença de tecido testicular e ovariano
 - Testículo + ovário = 30%
 - Testículo ou ovário + ovotestis = 50%
 - Ovotestis + ovotestis = 20%
- Genitália interna variável
- 46,XX (> 50%)
- Tratamento: correção cirúrgica da genitália para adequação sexual e reposição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

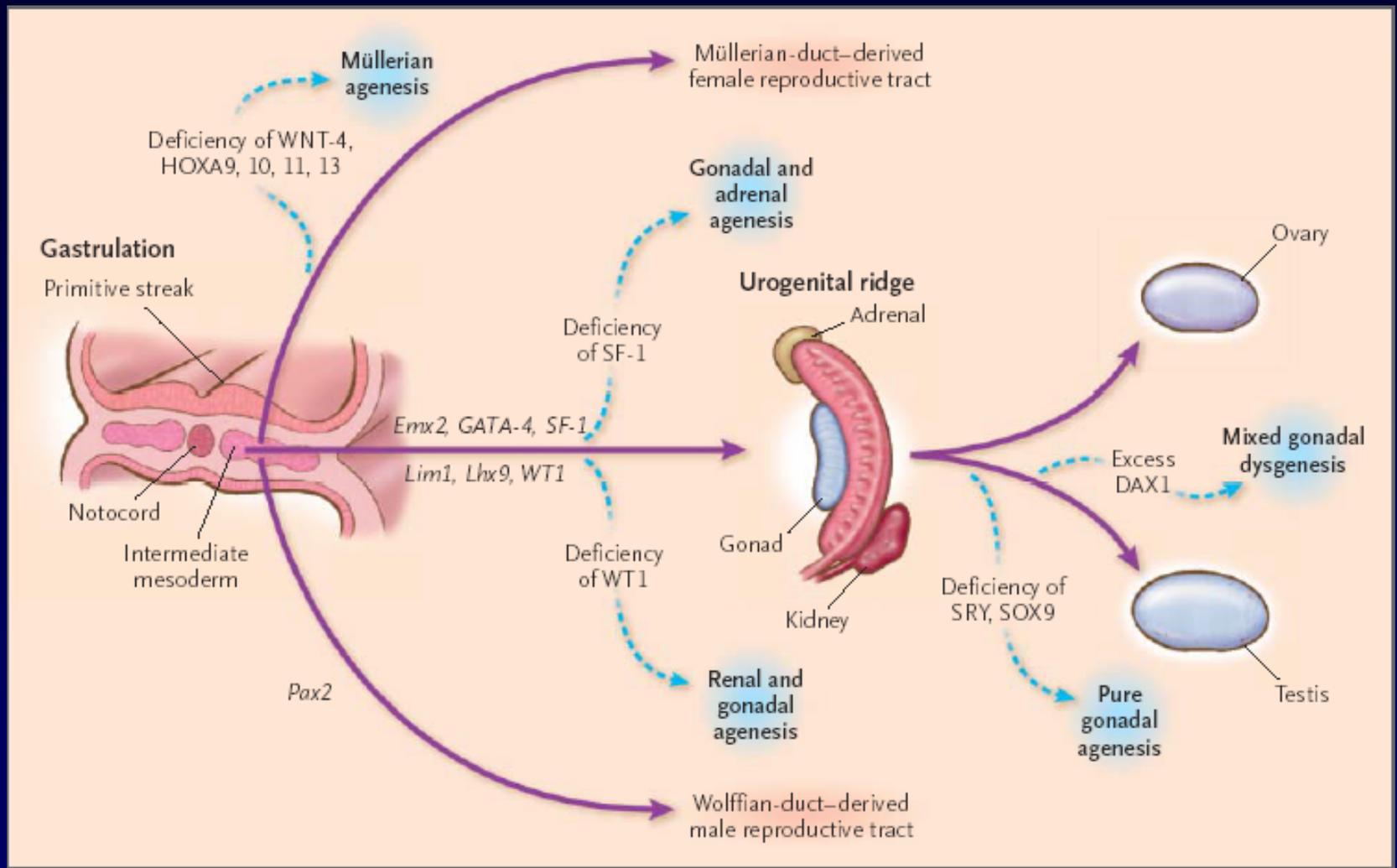


Figure 3. Syndromes of Dysgenesis during the Development of the Urogenital Ridge.

Insensibilidade androgênica

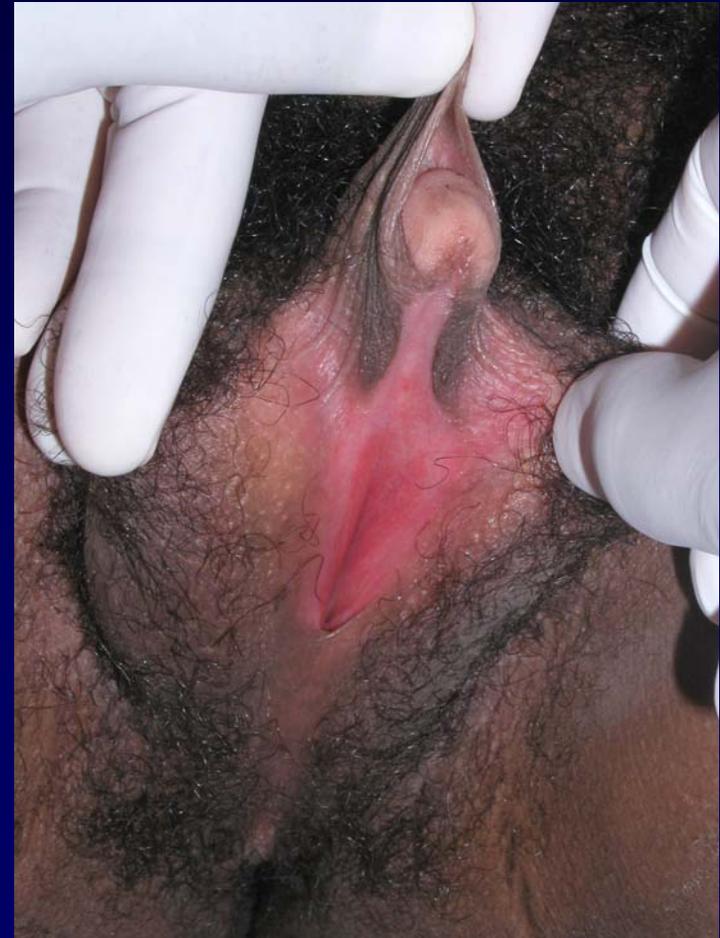
- **Completa** = Síndrome de feminização testicular
 - Apresentação clínica: “hérnia inguinal” ou amenorréia primária
 - Diagnóstico: altos níveis de testosterona
 - Tratamento: gonadectomia e reposição estrogênica na puberdade
- **Parcial**: expressão fenotípica variável (de infertilidade a pseudohermafroditismo 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

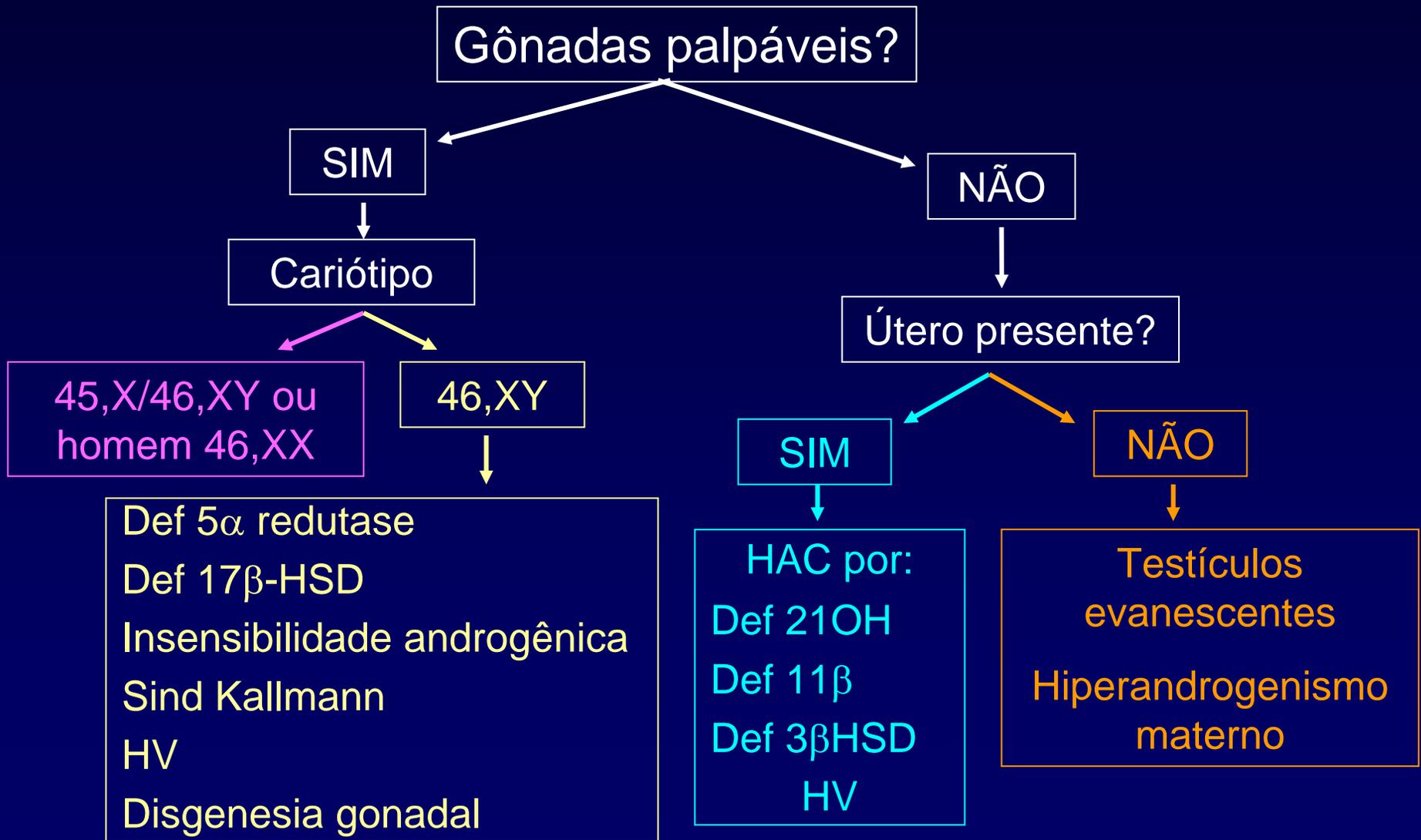
- Cariótipo / cromatina sexual
- Dosagens hormonais:
 - 17 OH-progesterona (HAC por def 21OH)
 - Teste do ACTH, eletrólitos e renina
 - LH, FSH, testosterona, estradiol no período neonatal
 - Teste do HCG: testosterona e DHT (dihidrotestosterona)
 - AMH/MIS

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)

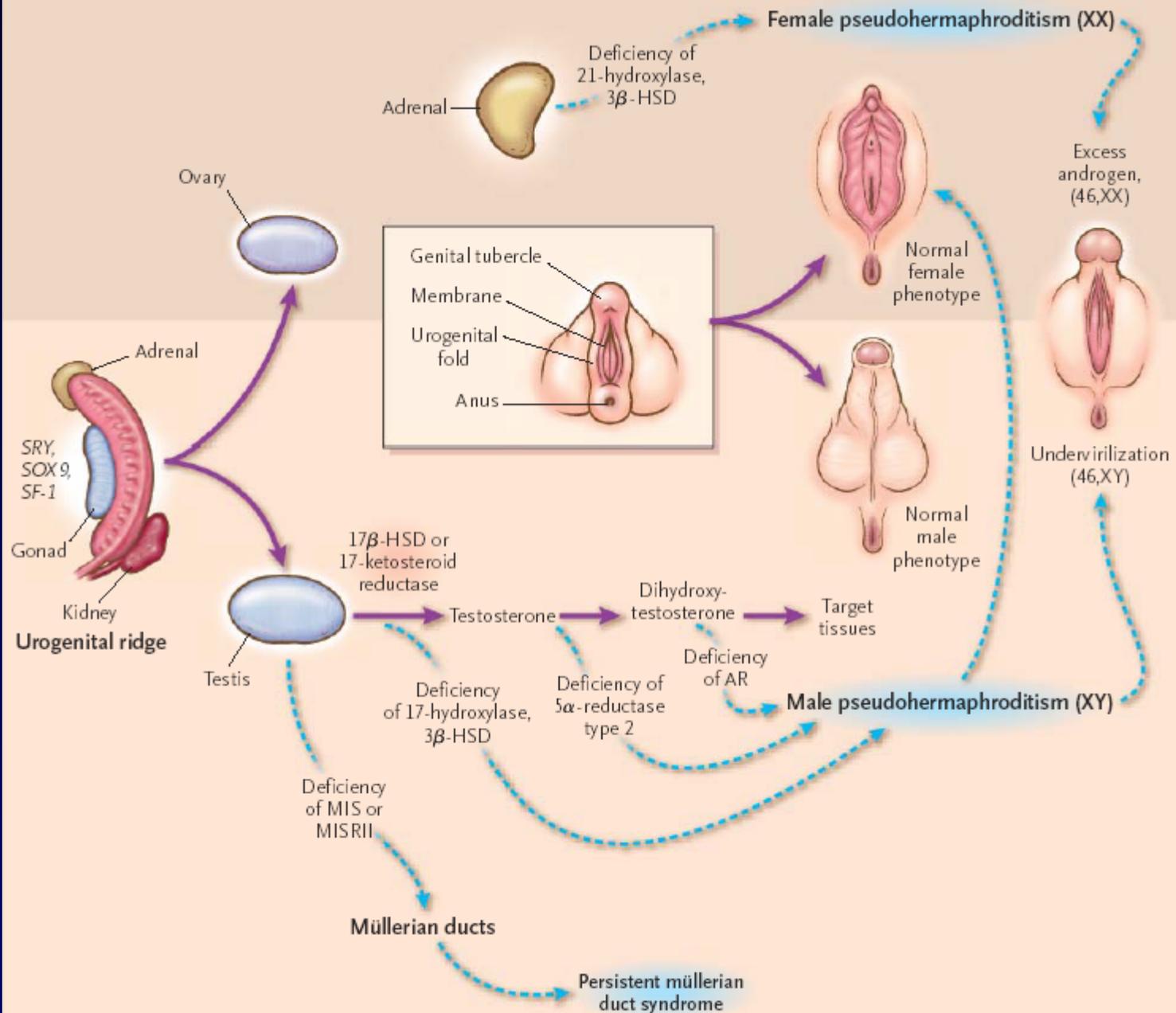


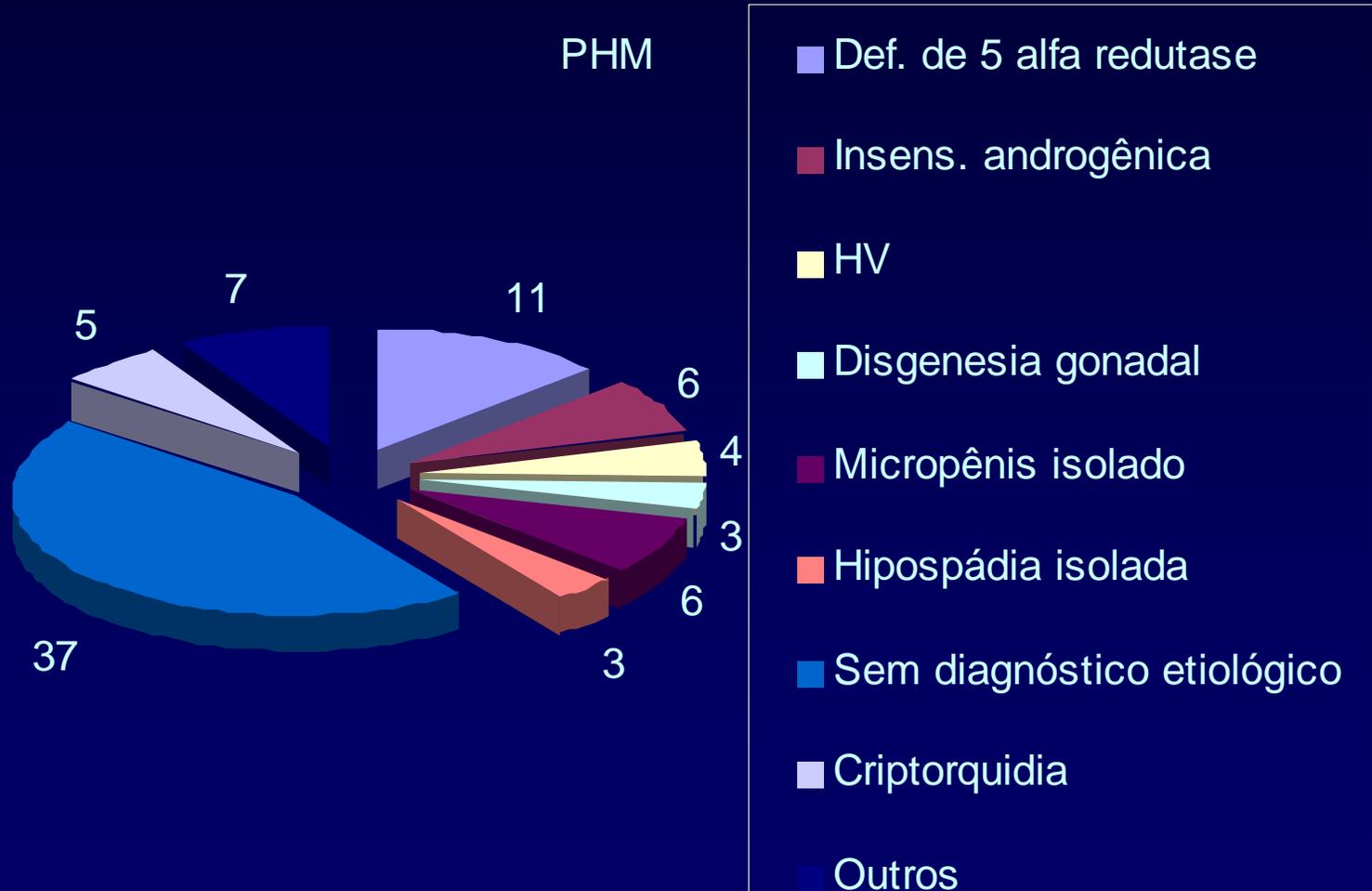
Figure 4. Functional Abnormalities of the Synthesis and Action of Hormones.

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

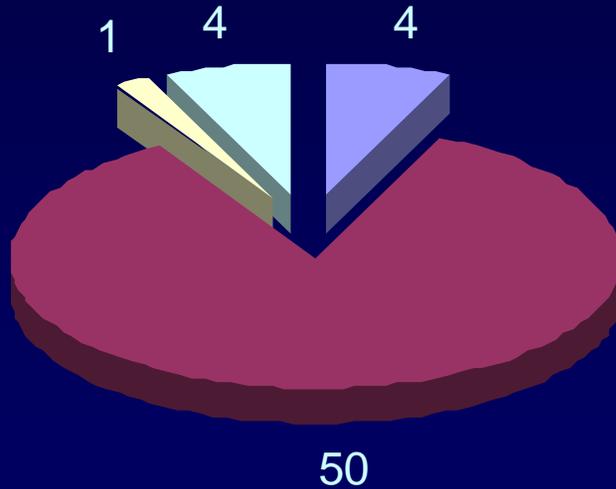
PHM



Ambulatório de ADS - HUPES

PHF

PHF



■ Clitoromegalia isolada

■ HAC

■ HV

■ Sem diagnóstico etiológico