



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS
E SISTEMAS

BIANCA COSTA MOTA

**PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES DDS 46,XY
ATENDIDOS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA NO ESTADO DA BAHIA**

SALVADOR

2013

BIANCA COSTA MOTA

**PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES DDS 46,XY
ATENDIDOS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA NO ESTADO DA BAHIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Processo Interativo dos Órgãos e Sistemas.

Orientadora: Dr^a Maria Betânia P. Toralles

Co-orientadora: Dr^a Luciana M. B. Oliveira

SALVADOR

2013

Ficha catalográfica elaborada por Patrícia Alves Argolo,
Bibliotecária

MOTA, Bianca Costa.

Perfil clínico de pacientes DDS 46,XY atendidos em serviço de referência no Estado da Bahia / Bianca Costa Mota. – Salvador, 2013.

78f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde, Salvador, 2013.

Orientador: Profa. Dra. Maria Betânia Pereira Toralles
Co-orientador: Profa. Dra. Luciana Mattos Barros Oliveira

1. Distúrbio do Desenvolvimento Sexual. 2. Pseudo-hermafroditismo Masculino. 3. DDS 46,XY. I. Toralles, Maria Betania Pereira. II. Oliveira, Luciana Mattos Barros. III. Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 616.314-084

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



ATA DA SESSÃO PÚBLICA DO COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS

Aos dezessete dias do mês de dezembro de dois mil e treze, reuniu-se em sessão pública o Colegiado do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas com a finalidade de apreciar a **Defesa Pública de Dissertação** da Mestranda **Bianca Costa Mota**, através da Comissão Julgadora composta pelos **Professores Kyoko Abe Sandes, Crésio de Aragão Dantas Alves e Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior**. O título da Dissertação apresentada foi **Perfil clínico de pacientes com DDS 46,XY atendidos em serviço de referência no Estado da Bahia**. Ao final dos trabalhos, os membros da mencionada Comissão Examinadora emitiram os seguintes pareceres:

Prof. Dr. Crésio de Aragão Dantas Alves Crésio Alves (APROVADA)
Prof. Dr. Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior Ubirajara (APROVADA)
Profa. Dra. Kyoko Abe Sandes Kyoko Abe Sandes (aprovada)

Franqueada a palavra, como não houve quem desejasse fazer uso da mesma lavrou-se a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada por todos.

Salvador, 17 de dezembro de 2013

Prof. Dr. Crésio de Aragão Dantas Alves Crésio Alves
Prof. Dr. Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior Ubirajara
Profa. Dra. Kyoko Abe Sandes Kyoko Abe Sandes

AGRADECIMENTOS

A Deus em primeiro lugar, pois é Ele quem dá permissão e proteção para poder cumprir minha missão, seja na vida profissional, na família ou na vida pessoal.

Aos meus pais Sidney Souza Mota e Telma Pedrão Costa Mota, sem os quais eu não existiria, não seria quem sou e nem chegaria aonde estou.

Ao meu irmão Alexandre Mota, pela companhia e auxílios informáticos.

Ao meu namorado Edemarlei Miranda, pelo apoio técnico e emocional.

A minha cunhada, Filóloga Jamile Oliveira, e às minhas amigas, a Bibliotecária Patrícia Argolo, a Biomédica Camila Guimarães e a Nutricionista Marcela Antonelli, pela ajuda nas revisões dessa dissertação.

A minha orientadora, Professora Maria Betânia Toralles, pelo acompanhamento e direcionamento desse trabalho, e à co-orientadora, Luciana Oliveira, pelos ensinamentos da prática de biologia molecular.

Aos colegas da pós-graduação, pelo apoio e crescimento mútuo.

Ao meu primeiro orientador, Prof. Vitor Antônio Fortuna, com quem pude trabalhar um pouco com um tema de que gosto muito e com o qual escrevi o projeto e fui aprovada na candidatura ao Mestrado.

Ao professor Andreas Stöcker, por tentar ajudar a recuperar o meu projeto principal e pelo aprimoramento em pesquisa com biologia molecular.

Haverá verdadeira paz sempre que soubermos agradecer.
Mokiti Okada

MOTA, Bianca Costa. *Perfil clínico de pacientes DDS 46,XY atendidos em serviço de referência no Estado da Bahia*. 78f. il. 2013. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013.

RESUMO

Introdução: O termo DDS refere-se aos distúrbios que afetam o processo normal de desenvolvimento e diferenciação sexual, os quais podem ou não se manifestar sob a forma de genitália ambígua, levando a discordância entre o sexo cromossômico, gonadal e fenotípico. A incidência estimada desses distúrbios é de um para 4500-5500 nascimentos. Os indivíduos com DDS e cariótipo 46,XY apresentam virilização deficiente da genitália externa, que pode decorrer de hipoplasia das células de Leydig, alterações enzimáticas na síntese de testosterona, deficiência da enzima 5 α -redutase, disgenesias gonadais, anorquia, síndrome da insensibilidade androgênica ou DDS ovotesticular. **Objetivo:** Este trabalho teve como objetivo descrever o perfil clínico e epidemiológico de pacientes DDS 46,XY matriculados e acompanhados no Ambulatório de DDS do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia. **Metodologia:** Trata-se de um estudo retrospectivo com revisão de prontuários dos pacientes com DDS 46,XY incluídos no banco de dados do referido ambulatório. Após análise desse banco de dados, foram selecionados todos os 122 pacientes com diagnóstico sintomático de DDS 46,XY. **Resultados:** Foram estudados 110 pacientes; 47 deles não tinham diagnóstico etiológico; 16 apresentavam deficiência de 5 α -redutase; 19, síndrome da insensibilidade androgênica. Na primeira consulta, a mediana da idade foi de 1,6 anos, 76 indivíduos eram do sexo masculino, 31 do sexo feminino e 03 ainda não tinham registro civil. Dois pacientes com registro civil feminino mudaram de gênero para o masculino durante o acompanhamento. Setenta e quatro pacientes foram encaminhados por apresentarem genitália ambígua ou criptorquidia. No grupo estudado, 73,6% tinham gônadas palpáveis. Entre os 47 pacientes sem diagnóstico etiológico, 87% foram registrados no sexo masculino. A gonadectomia e a uretoplastia foram as cirurgias mais realizadas, e 47% dos pacientes não realizaram qualquer tipo de cirurgia. **Conclusão:** As etiologias mais comuns foram: síndrome da insensibilidade androgênica (17%), deficiência de 5 α -redutase (15%) e disgenesias gonadais (6%). O diagnóstico etiológico não foi possível em 43% dos pacientes. A primeira avaliação ocorreu antes dos dez anos de idade em mais de 50% dos casos. Todos os pacientes com diagnóstico de síndrome da insensibilidade androgênica completa e 11 com deficiência de 5 α -redutase foram registrados no gênero feminino. O motivo principal de encaminhamento foi a presença de ambiguidade genital. Todos os pacientes estudados estavam cadastrados no serviço de referência, e 62% deles continuavam sendo acompanhados. O perfil clínico dos pacientes estudados está de acordo com os achados na literatura.

Palavras-chave: Transtornos do desenvolvimento sexual. Genitália ambígua. DDS 46,XY.

MOTA, Bianca Costa. Clinical profile of patients 46,XY DSD seen at a referral hospital in the state of Bahia. 78pp. ill. 2013. Theses (Master's Degree)- Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013.

ABSTRACT

Introduction: The term DSD refers to disorders that affect the normal process of development and sex differentiation causing a disagreement among the chromosomal sex, gonadal and phenotypic, which may or not be expressed in the form of ambiguous genitalia. The estimated incidence these disorders is 1 in 4500-5500 births. Individuals with DSD and karyotype 46,XY exhibit a deficient virilization in the external genitalia that may occur due to hypoplasia of Leydig's cells, enzymatic changes of the synthesis of testosterone, 5 α -reductase deficiency, testicular regression syndrome, gonadal dysgenesis, anorquia, androgenic insensitivity syndrome or ovotesticular DSD. **Objective:** This study aimed to describe the clinical and epidemiological profile of patients 46,XY DSD registered and monitored at the Ambulatory of DSD of the University Hospital Professor Edgard Santos, Federal University of Bahia. **Methodology:** This is a retrospective study that analyzed medical files of patients 46,XY DSD. They were included at database in the mentioned clinic. After analyzes these database It was included all the 122 patients with syndromic diagnosis of 46,XY DSD. **Results:** 110 patients were studied and 47 didn't have etiological diagnosis, 16 presented 5 α -reductase deficiency, 19 androgenic insensitivity syndrome, 7 gonadal dysgenesis, 4 ovotesticular DSD and 17 had other etiologies. The median age on first consultation was 1.6 years old. Seventy-six individuals were male, 31 were female and 3 didn't have the civil register. It was noted that two patients with civil female register had changed to male gender during the monitoring. Seventy-four patients were referred because presented ambiguous genitalia or chryptorchid. In the studied group 73,6% had palpable gonads. Among the 47 patients without etiological diagnosis, 87% were registered like males. The gonadectomy and the urethroplasty were the surgeries that had a large number of occurrence and 47 patients didn't do any kind of surgery. **Conclusion:** The most common etiologies were: the Androgen Insensitivity Syndrome (17%), 5 α -reductase deficiency (15%) and Gonadal dysgenesis (6%). The etiologic diagnosis was not possible in 43% of patients. The first evaluation was ten-years old in more than 50% of cases. All patients with a diagnosis of complete androgen insensitivity syndrome and 11 with 5 α -reductase deficiency were registered like females. The main reason for referral was the presence of genital ambiguity. All patients were registered in the reference service and 62% of them are being followed. The clinical profile of the patients is in agreement with findings in the literature.

Keywords: Disorders of sex development. Genital ambiguity. DSD 46,XY.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura	1	Diferenciação da gônada bipotente	21
Figura	2	Desenvolvimento e diferenciação do sistema de ductos genitais	23
Figura	3	Diferenciação sexual a partir da formação do testículo	24
Quadro	1	Classificação dos distúrbios do desenvolvimento sexual	26
Figura	4	Biossíntese de testosterona	30
Quadro	2	Classificação das disgenesias gonadais e aspecto fenotípico da genitália	37
Figura	5	Localização de hipospádia	41
Gráfico	1	Distribuição por diagnóstico dos pacientes DDS 46,XY do HUPES que abandonaram o acompanhamento ambulatorial	53
Gráfico	2	Distribuição por diagnóstico dos pacientes DDS 46,XY do HUPES que se submeteram a cirurgia	59

LISTA DE TABELAS

Tabela	1	Dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes DDS 46,XY do HUPES - Salvador, Bahia - 1999-2013	51
Tabela	2	Descrição da genitália e registro civil dos pacientes DDS 46,XY do HUPES - Salvador, Bahia - 1999-2013	52
Tabela	3	Localização das gônadas palpáveis e registro civil dos pacientes DDS 46,XY do HUPES - Salvador, Bahia, 1999-2013	53
Tabela	4	Diagnóstico etiológico, idade e registro civil dos pacientes DDS 46,XY do HUPES na primeira consulta - Salvador, Bahia, 1999-2013	55
Tabela	5	Registro civil, idade e adequação ao gênero dos pacientes DDS 46,XY do HUPES na primeira consulta - Salvador, Bahia, 1999-2013	56
Tabela	6	Procedimentos cirúrgicos realizados e idade dos pacientes DDS 46,XY do HUPES - Salvador, Bahia, 1999-2013	57
Tabela	7	Procedimentos cirúrgicos realizados e registro civil dos pacientes DDS 46,XY do HUPES- Salvador, Bahia, 1999-2013	58

LISTA DE ABREVIATURAS

17OH-Preg	17-hidroxipregnenolona
17OH-Prog	17-hidroxiprogesterona
3Bhsd	3 β -hidroxisteroide-desidrogenase
DEF5 α	Deficiência de 5 α -redutase
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AIS	Síndrome da insensibilidade androgênica
AR	Receptor androgênico
CAIS	Síndrome da insensibilidade androgênica completa
DAX1	<i>Dosagesensitive sex reversal</i>
DDS	Distúrbios do desenvolvimento sexual
DDS OT	Distúrbios do desenvolvimento sexual ovotesticular
DG	Disgenesia gonadal
DGM	Disgenesia gonadal mista
DGP	Disgenesia gonadal pura
DHEA	Di-hidroandrostenediona
DHT	Di-hidrotestosterona
DMRT	Fator de transcrição <i>doublesex/mab-3 related</i>
EUA	Estados Unidos da América
HAM	Hormônio anti-mülleriano
hCG	Gonadotrofina coriônica humana
HCSR	Hiperplasia congênita suprarrenal
HUPES	Hospital Universitário Professor Edgard Santos
HV	Hermafroditismo verdadeiro
LH	Hormônio luteinizante
P450 _{scc}	Citocromo P450 _{scc}
PAIS	Síndrome da insensibilidade androgênica parcial
PHF	Pseudo-hermafroditismo feminino
PHM	Pseudo-hermafroditismo masculino
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SOX9	Fator transcricional, membro da família dos genes <i>SOX</i>
SRY	Região determinante do sexo no cromossomo Y
StAR	Proteína reguladora de esteroidogênese
TRH	Terapia de reposição hormonal
UFBA	Universidade Federal da Bahia
WNT4	<i>Wingless-Type MMTV integration site family, member 4</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1	EMBRIOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL, DETERMINAÇÃO GONADAL E DIFERENCIAÇÃO SEXUAL	18
2.1.1	Genes que atuam no desenvolvimento sexual	18
2.1.2	Desenvolvimento e determinação gonadal	20
2.1.3	Diferenciação sexual e ação hormonal na formação da genitália	22
2.1.3.1	<i>Formação da genitália interna</i>	22
2.1.3.2	<i>Formação da genitália externa</i>	24
2.2	DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL	25
2.2.1	Classificação	25
2.2.2	Epidemiologia	27
2.2.3	Diagnóstico e tratamento	27
2.3	DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL 46,XY	27
2.3.1	Hipoplasia das células de Leydig	29
2.3.2	Deficiência de síntese de testosterona	29
2.3.2.1	<i>Defeito na proteína reguladora de esteroidogênese</i>	30
2.3.2.2	<i>Deficiência da enzima 3β-OH-esteroide-desidrogenase</i>	31
2.3.2.3	<i>Deficiência da enzima 20,22 desmolase (Citocromo P450scc - CYP11A1)</i>	32
2.3.2.4	<i>Deficiência da enzima 17α-hidroxilase/17,20 liase (Citocromo P450c17)</i>	32
2.3.3	Deficiência da enzima 5α-redutase	33
2.3.4	Síndrome da insensibilidade androgênica	34
2.3.4.1	<i>Classificação e apresentação clínica</i>	35

2.3.5	Disgenesia gonadal	36
2.3.5.1	<i>Disgenesia gonadal pura</i>	37
2.3.5.2	<i>Disgenesia gonadal parcial XY</i>	38
2.3.5.3	<i>Disgenesia gonadal mista</i>	38
2.3.6	DDS ovotesticular	39
2.3.7	Causas idiopáticas de DDS 46,XY	40
2.3.7.1	<i>Hipospádia isolada</i>	40
2.3.7.2	<i>Micropênis</i>	41
2.3.7.3	<i>Criptorquidia</i>	42
2.3.7.4	<i>Atrofia testicular</i>	42
2.3.8	Considerações finais	43
3	OBJETIVOS	44
3.1	GERAL	45
3.2	ESPECÍFICOS	45
4	METODOLOGIA	46
4.1	CASUÍSTICA	47
5	RESULTADOS	49
6	DISCUSSÃO	60
6.1	PERSPECTIVAS DE ESTUDOS FUTUROS	65
7	CONCLUSÃO	67
	REFERÊNCIAS	69
	APÊNDICE	77
	ANEXO	78

1 INTRODUÇÃO

Indivíduos com cariótipo 46,XY e discordância entre genitália externa e sexo gonadal são classificados como portadores de um quadro sindrômico de distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS) 46,XY. Esses distúrbios são raros e heterogêneos tanto genética quanto clinicamente. A maioria dessas condições apresenta um padrão de herança autossômica recessiva ou ligada ao cromossoma (NUSSBAUM; MCINNES, 2008; INTERSEX SOCIETY OF NORTH AMERICA, 2013).

Os pacientes com DDS 46,XY apresentam virilização deficiente da genitália. A etiologia desses distúrbios pode estar associada a hipoplasia das células de Leydig, alterações enzimáticas na síntese de testosterona, deficiência da enzima 5 α -redutase, síndrome da regressão testicular, disgenesia gonadal, anorquia, síndrome da insensibilidade androgênica ou DDS ovotesticular (PARIS et al., 2012).

A hipoplasia das células de Leydig está relacionada com mutações que inativam o gene do receptor do hormônio luteinizante/gonadotrofina coriônica humana (LH/hCG). Ocorre por uma inadequada diferenciação das células de Leydig e, por consequência, por baixa produção de hormônios androgênicos. Do ponto de vista clínico, esses indivíduos podem apresentar desde um fenótipo feminino normal até genitália externa masculina com micropênis, com baixas concentrações de testosterona e elevadas de LH (LATRONICO et al., 2005).

A testosterona é sintetizada a partir do colesterol por via metabólica que envolve diferentes enzimas como a proteína reguladora de esteroidogênese, o citocromo P450_{scc}, a enzima 3 β -OH-esteroide desidrogenase e a enzima 17 α -hidroxilase e 17-20 liase. Qualquer defeito ou deficiência de alguma dessas proteínas prejudica tanto a produção de esteroides na glândula suprarrenal como nas gônadas (GEBARA et al., 2002; MACIEL-GUERRA; GUERRA-JÚNIOR, 2010).

O hormônio di-hidrotestosterona (DHT) é responsável pela virilização da genitália externa e é produzido por meio da conversão da testosterona pela enzima 5 α -redutase 2. O defeito da metabolização da testosterona ocorre pela deficiência dessa enzima (HACKEL et al., 2005). Os afetados são indivíduos com cariótipo 46,XY que, em sua maioria, apresentam ambiguidade genital. A variabilidade fenotípica é ampla, podendo haver desde uma genitália externa com estruturas próximas de um fenótipo feminino até um fenótipo masculino sem sinal clínico grave (SINNECKER et al., 1996).

A disgenesia gonadal XY ocorre quando há interrupção da diferenciação testicular. O espectro fenotípico inclui genitália externa feminina com regressão dos derivados müllerianos até genitália externa e interna masculinas sem gônadas detectáveis (anorquia congênita) (LIPAY; BIANCO; VERRESCHI, 2005).

A síndrome da insensibilidade androgênica (AIS) é causada pela perda total ou parcial da função da proteína receptora de andrógenos. Essa proteína é responsável por modular a ação dos hormônios masculinos no desenvolvimento sexual. Os pacientes com AIS possuem ausência da virilização normal da genitália na formação intrauterina, durante e após a puberdade. Assim, é caracterizada por fenótipo amplamente variável, e as manifestações clínicas vão desde aparência predominantemente feminina (síndrome completa — CAIS) a indivíduos com genitália ambígua ou fenótipo tipicamente masculino (síndrome parcial — PAIS) (CORRÊA et al., 2005; BRANDÃO, 2011; GOTTLIEB et al., 2012; HUGHES et al., 2012).

A desordem ovotesticular do desenvolvimento (DDS OT) é uma condição rara em que há presença de tecido ovariano e testicular numa mesma gônada ou em gônadas opostas (GRUMBACH; HUGHES; CONTE, 2003). O ovotéstis é a gônada mais frequente entre os casos de DDS ovotesticular, seguido do ovário e, mais raramente, do testículo (KOFMAN-ALFARO, 1992). A apresentação clínica pode ser de um homem ou mulher normal e fértil, mas, na maioria dos casos, há ambiguidade genital. Há uma variação clinicamente ampla quanto à apresentação das genitálias interna e externa (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2004).

Além das síndromes e deficiências enumeradas, existem ainda situações clínicas condizentes com distúrbios do desenvolvimento sexual, porém sem etiologia definida e/ou que ocorrem de forma isolada, tais como hipospádia isolada, atrofia testicular, micropênis e criptorquidia (BLACKLESS et al., 2000).

O diagnóstico dos pacientes com DDS 46,XY é principalmente clínico e laboratorial (BRUCE et al., 2012), e o tratamento requer acompanhamento por equipe multidisciplinar para averiguar a adaptação do paciente ao sexo social. Além disso, esses indivíduos podem ser submetidos a determinados procedimentos cirúrgicos e a terapia de reposição hormonal (TRH) (HUGHES et al., 2006; GOLETIANI; KEITH; GORSKY, 2007; PARIS et al., 2012).

O presente trabalho permitiu descrever o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com quadro sindrômico de DDS 46,XY atendidos em um ambulatório de referência no Estado da Bahia.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EMBRIOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL, DETERMINAÇÃO GONADAL E DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

A definição do gênero em humanos inicia-se na fecundação com a formação do sexo cromossômico, XX ou XY, seguida da determinação das suas respectivas gônadas e diferenciação sexual da genitália interna e externa (KOCER et al., 2009).

Nas primeiras semanas de vida intrauterina, após a definição do sexo cromossômico e, em ambos os embriões, tem-se, inicialmente, uma gônada bipotencial, com a capacidade de se diferenciar tanto em testículos como em ovários. Uma série de fatores genéticos e hormonais conduz esse desenvolvimento (KOOPMAN et al., 1991) e são ativados para atuar na determinação sexual, na diferenciação da gônada bipotencial e na diferenciação das genitálias interna e externa, também bipotenciais para o sexo feminino ou masculino (DOMENICE et al., 2002).

2.1.1 Genes que atuam no desenvolvimento gonadal

O principal gene envolvido na determinação do sexo gonadal é o *SRY* (região determinante do sexo no cromossomo Y). Além desse, há o *SOX9* (fator transcricional, membro da família dos genes *SOX*), *DAX1* (*dosage sensitive sex reversal*), *DMRT* (fator de transcrição *doublesex/mab-3 related*) e *WNT4*, (*wingless-type MMTVintegration site family, member 4*). Todos participam de etapas críticas no processo de determinação gonadal (BERNE et al., 2008).

O gene *SRY*(Yp11.31, OMIM: 480000) age como um indutor na determinação sexual masculina e, na sua ausência, tem-se a apresentação de fenótipo feminino. A sua expressão nas células somáticas da crista genital precede os primeiros sinais do desenvolvimento testicular. O desenvolvimento do testículo inicia-se com a transformação dos precursores das células embrionárias em células de Sertoli, que irão direcionar o desenvolvimento das demais células da gônada (MELLO; ASSUMPCÃO; HACKEL, 2005). A presença do gene *SRY* no indivíduo com cariótipo 46 XY faz com que as células de Sertoli se diferenciem a partir de

células epiteliais e se agrupem formando cordões que englobam as células sexuais primitivas — que se tornam, assim, espermatogônias. Esses cordões desenvolvem-se para formar túbulos seminíferos, túbulos retos e *rete testis*. As células de Leydig podem ser observadas entre os túbulos a partir da oitava semana de gestação (McCLELLAND; BOWLES; KOOPMAN, 2012).

O gene *SOX9* (17q24, OMIM: 608160) é um fator transcricional, membro da família dos genes *SOX*. Ele é expresso nos testículos em desenvolvimento e em condensações mesenquimais precursoras de cartilagens e ossos. O *SOX9* é um gene determinante testicular e está sujeito à regulação de diferentes genes como *SRY* e *DAX1* (locus DSS). Entretanto, um caso de sexo reverso 46,XX associado à duplicação da região genômica contendo o gene *SOX9* (HUANG et al., 1999) sugere que a expressão aumentada do gene poderia determinar o desenvolvimento da gônada masculina na ausência do gene *SRY* (BERNE et al., 2008).

Os genes *DMRT1* (9p24.3, OMIM: 602424) e *DMRT2* (9p.1-13, OMIM: 604935) codificam proteínas que contêm o núcleo de ligação ao DNA. Mutações nesses genes podem causar síndrome dos genes contíguos, caracterizada por graus variados de sexo reverso 46,XY, retardo mental e anormalidades craniofaciais. Entretanto, pequenas deleções poderiam estar associadas com anormalidades gonadais isoladas (FLEMING; VILAIN, 2004).

A gonadogênese feminina parece depender não só da ausência de expressão do gene *SRY* como também da expressão de moléculas de sinalização, tais como *DAX* e *WNT4*. Em embriões XX, a linhagem de células embrionárias se diferencia em células da granulosa (de linhagem gonadal feminina) quando não ocorre a expressão de *SRY*, contudo, a expressão de *WNT4* e *DAX1* por células somáticas gonadais XX são necessárias para a determinação do sexo feminino (KIM et al., 2006).

O *DAX1* (Xp21.2, OMIM: 300473) codifica um novo membro da superfamília de receptores nucleares com um único domínio de ligação ao DNA. Mutações no gene foram descritas em pacientes com diagnóstico de hipoplasia adrenal congênita ligada ao cromossomo X. A expressão do gene *DAX1* foi demonstrada primariamente nos tecidos esteroideogênicos, incluindo córtex adrenal, testículo (células de Leydig), ovário (células da teca e da granulosa), além da hipófise, do hipotálamo e da crista urogenital (PHELAN; McCABE, 2001).

O gene *WNT4* (1p36.12, OMIM: 603490) é membro de uma grande família de genes que codificam glicoproteínas sinalizadoras extracelulares e induz parte da diferenciação feminina,

quando há baixa regulação da expressão de *SOX9* (CHASSOT et al., 2008). Esse gene é expresso precocemente no mesonefro e também está envolvido na determinação gonadal. Sua expressão é diminuída no testículo, porém permanece no ovário, sendo necessário para o seu desenvolvimento e dos ductos de Müller. Sua inativação determina a diferenciação de células intersticiais do ovário em células de Leydig, induzindo o desenvolvimento dos ductos de Wolff e a regressão dos ductos de Müller. Assim, os efeitos antagonistas de moléculas de sinalização *WNT* e moléculas de sinalização *SRY/SOX9* irão dirigir o desenvolvimento da gônada masculina ou feminina (JORDAN et al., 2001).

2.1.2 Desenvolvimento e determinação gonadal

O surgimento da gônada bipotente nos mesonefros da crista urogenital ocorre com a proliferação do epitélio celômico (mesotélio) na embriogênese. Ao mesmo tempo, células germinativas migram da base do alantoide até o local em que a gônada está sendo formada. Desse modo, estarão presentes todas as linhagens celulares constituintes da gônada, iniciando-se, então, o processo de diferenciação em gônadas femininas ou masculinas (GRUMBACH; HUGHES; CONTE, 2003).

A diferenciação gonadal em testículo começa entre a sexta e a oitava semana de gestação e é dirigida pelo gene *SRY* (FIGURA 1), juntamente com outros fatores codificados por genes localizados nos cromossomos autossomos e no cromossomo X (MELO et al., 2005). As células somáticas irão se diferenciar em precursoras das células de Sertoli, dando início à diferenciação da gônada em testículo. Em seguida, ocorre uma proliferação dessas células precursoras que se agregarão às germinativas primitivas para formar, então, os túbulos seminíferos. As células intersticiais primitivas do mesonefro vão dar origem às células de Leydig, processo regulado por sinalização parácrina das células de Sertoli por meio do hormônio antimülleriano (HAM) (PIPREK, 2010).

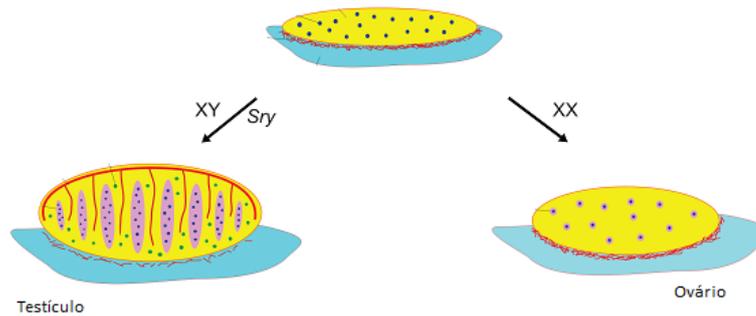


Figura 1 - Diferenciação da gônada bipotente
 Fonte: Adaptada de Piprek (2010).

O desenvolvimento dos testículos e a diferenciação de suas células de sustentação não dependem das células germinativas. Evidências morfológicas sugerem que a diferenciação inicial das células das gônadas XX também não depende da presença de células germinativas, as quais, no entanto, são necessárias para a formação e a manutenção dos folículos ovarianos na vida pós-natal. A perda das células germinativas no ovário resulta na degeneração da estrutura ovariana (MELLO; ASSUMPCÃO; HACKEL, 2005).

O desenvolvimento gonadal feminino ocorre entre a sexta e a oitava semana de gestação com a rápida multiplicação de células germinativas. Essas células iniciam sua diferenciação, sendo circundadas por células do epitélio superficial, que dão origem aos folículos primordiais para, então, formar as oogônias e, posteriormente, os oócitos (PELLEGRINO; MAIORINO; SCHONAUER, 2010). Nesse processo, estão envolvidas glicoproteínas sinalizadoras extracelulares, expressas pelo gene *WNT4*. Tal expressão é necessária para a determinação ovariana e o desenvolvimento dos ductos de Müller. Já sua inativação determina a diferenciação de células intersticiais do ovário em células de Leydig, induzindo o desenvolvimento dos ductos de Wolff e a regressão dos ductos de Müller (JORDAN et al., 2001).

O processo de determinação gonadal é definido até a décima primeira semana de gestação em humanos. A etapa que se segue é denominada diferenciação sexual, responsável pela formação dos ductos genitais e, conseqüentemente, da genitália. Essa etapa ocorre de acordo com determinados fatores hormonais secretados pela gônada diferenciada (McCLELLAND; BOWLES; KOOPMAN, 2012).

2.1.3 Diferenciação sexual e ação hormonal na formação da genitália

Os órgãos genitais internos originam-se do mesoderma, e as estruturas que se diferenciam em genitália masculina ou feminina estão inicialmente presentes em ambos os sexos. A diferenciação da genitália interna e externa no sexo masculino são processos dependentes da produção de hormônios sexuais pelo testículo, enquanto, no sexo feminino, esse processo independe dos hormônios ovarianos. Portanto, a diferenciação sexual é gônada-dependente apenas nos homens (DOMENICE et al., 2002).

2.1.3.1 Formação da genitália interna

Após o período de formação e determinação gonadal, os testículos produzem dois diferentes hormônios que são essenciais para o desenvolvimento da genitália interna masculina: a testosterona e o HAM. Na ausência de um ou de ambos os hormônios, os ductos de Wolff regridem, e os ductos de Müller se desenvolvem, originando as estruturas da genitália interna feminina como o útero, o cérvix, as trompas de Falópio e o terço superior da vagina (BERNE et al., 2008).

A formação e a diferenciação da genitália interna iniciam-se a partir de dois pares de ductos: os mesonéfricos (ductos de Wolff), que estão presentes no feto a partir da terceira semana de gestação, e os paramesonéfricos (ductos de Müller), que aparecem a partir da sexta semana de gestação. Ambos são inicialmente indistinguíveis nos embriões XY e XX (WILHELM; PALMER; KOOPMAN, 2007). O esquema de diferenciação dos ductos genitais está representado na Figura 2.

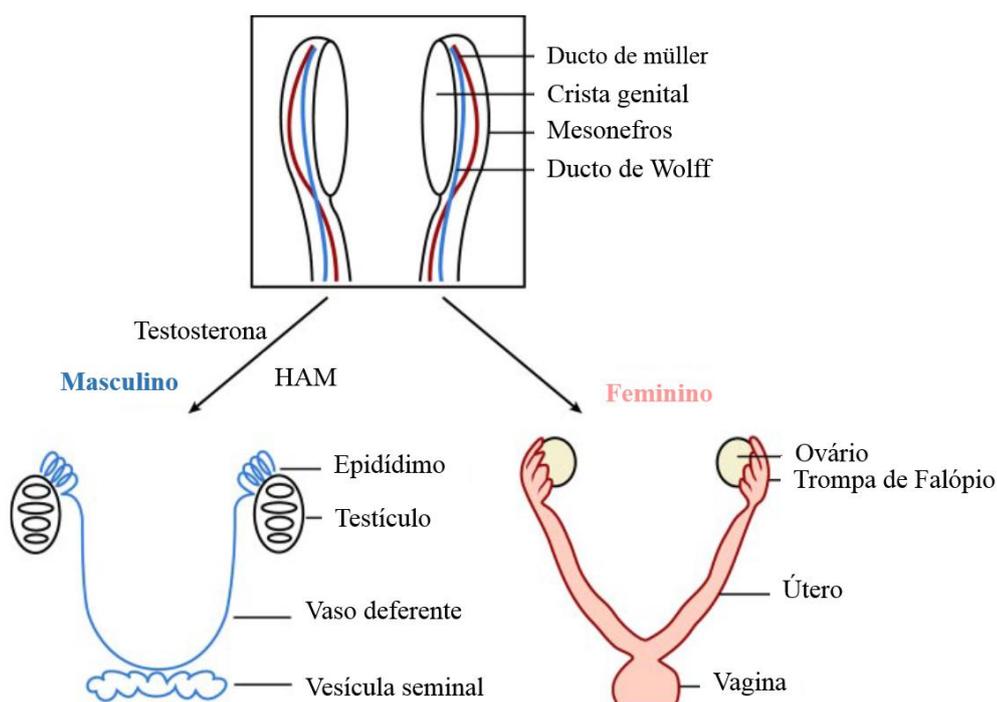


Figura 2 - Desenvolvimento e diferenciação do sistema de ductos genitais
 Fonte: Adaptada de Wilhelm, Palmer e Koopman (2007).

A testosterona produzida nos testículos age de forma parácrina, induzindo a diferenciação dos ductos de Wolff em vesículas seminais, epidídimos e ductos deferentes de forma unilateral e independente (TONG; HUTSON; WATTS, 1996). Periféricamente, esse hormônio é convertido em di-hidrotestosterona (DHT) pela enzima 5 α -redutase tipo 2, que possui um potencial de ação hormonal ainda maior que a testosterona. O DHT não está diretamente envolvido com o processo de masculinização interna da genitália, no entanto, levará à virilização da genitália externa e ao desenvolvimento da próstata. Para exercer tais efeitos, ambos os hormônios precisam se ligar a uma proteína chamada receptor androgênico (AR) (HANNEMA; HUGHES, 2007).

O hormônio antimülleriano, produzido pelas células de Sertoli, causa a regressão dos ductos de Müller, podendo também participar da organização das gônadas masculinas em túbulos seminíferos, da restrição do superdesenvolvimento das células de Leydig e do início da descida dos testículos para a área inguinal (BRANDÃO, 2011). A Figura 3 apresenta o esquema de diferenciação pela ação dos hormônios supracitados a partir da formação do testículo.

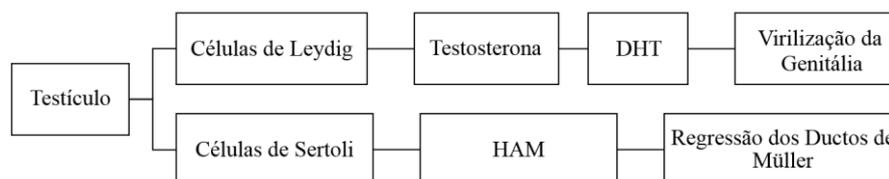


Figura 3 - Diferenciação sexual a partir da formação do testículo
 Fonte: Adaptado de Damiani (2001).

Para o desenvolvimento dos ductos de Müller, tem-se uma formação caudal sólida e progressiva dos seus precursores que formará um lúmen. No terceiro mês de gestação, com essa progressão caudal, os dois ductos cruzam o ducto de Wolff, passando à posição central, e se unem, dando origem ao útero e aos dois terços superiores da vagina. No início dessa fusão, o útero e a vagina possuem o sinal dessa união, que é um septo vertical. A canalização da vagina completa-se entre a décima oitava e a vigésima segunda semana de gestação. O terço inferior da vagina origina-se do seio urogenital, e a união com o terço médio dá origem ao tecido membranoso denominado hímen (BLECHER; ERICKSON, 2007).

2.1.3.2 Formação da genitália externa

Em ambos os sexos, a genitália externa se origina das mesmas regiões no embrião: o tubérculo genital; a saliência genital; as dobras uretrais ou genitais e o seio urogenital. Esse processo ocorre, aproximadamente, entre a nona e a décima semana de gestação (BERNE et al., 2008).

Em indivíduos do sexo masculino, para que a genitália externa se diferencie normalmente, a testosterona deve ser secretada na circulação fetal e, então, convertida em DHT dentro dos tecidos. Após estímulo do DHT, o tubérculo genital dá origem ao fálus, a saliência genital se dobra e se funde na formação labioescrotal, as dobras uretrais aumentam e englobam a uretra e o corpo esponjoso, e o seio urogenital faz surgir a glândula prostática (CUMMINGS; KAVLOCK, 2004).

Em indivíduos normais, para o sexo feminino ou na ausência de gônadas, os tecidos da genitália primitiva se desenvolvem entre a sétima e a décima segunda semana de gestação.

Nesses casos, o tubérculo genital alonga-se levemente formando o fálus feminino, o seio urogenital permanece aberto e um septo vesicovaginal é formado entre as porções genital e uretral do seio, separando a abertura da vagina, na região posterior, e a da uretra, anteriormente. As pregas uretrais desenvolvem-se constituindo os pequenos lábios, enquanto as pregas labioescrotais aumentam sem se fundirem, dando origem aos grandes lábios (BRANDÃO, 2011). Embora não sejam necessárias ações hormonais para tal evento, a presença do estradiol pode se opor à secreção de andrógeno, e a presença do estrógeno é importante para um desenvolvimento da genitália de tamanho normal. No entanto, um padrão masculino poderá ser formado, caso haja grande exposição hormonal a andrógenos antes que o padrão feminino de diferenciação tenha sido alcançado. Após a formação desse padrão, poderá resultar apenas um aumento do fálus (WILHELM; PALMER; KOOPMAN, 2007).

Assim sendo, observa-se que a expressão de determinados conjuntos de genes bem como uma complexa cascata de eventos moleculares, celulares e endócrinos são necessárias para um desenvolvimento sexual normal. Esses processos devem ser executados de forma, em tempo e em órgão específicos, e uma falha em uma das referidas etapas pode resultar em distúrbios do desenvolvimento sexual (BRANDÃO, 2011).

2.2 DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL

Os distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS) constituem um grupo de doenças congênitas caracterizadas por discordância entre o sexo cromossômico, gonadal e anatômico. Essas anomalias podem estar relacionadas tanto com mutações presentes nos cromossomos sexuais quanto nos autossomos e resultam em uma interação anormal de fatores genéticos e hormonais no desenvolvimento embrionário (HUGHES, 2008).

2.2.1 Classificação

Os distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS) foram inicialmente classificados como pseudo-hermafroditismo masculino (PHM) ou feminino (PHF) e hermafroditismo verdadeiro (HV), designações substituídas, respectivamente, por DDS 46,XY, DDS 46,XX e DDS ovotesticular. Os diferentes tipos de DDS estão mencionados no Quadro 1.

DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL ASSOCIADOS A ANORMALIDADES DO SEXO CROMOSSÔMICO
45,X - Disgenesia gonadal 45, X e suas variantes (síndrome de Turner) 45,X/46,XY - Disgenesia gonadal mista 47,XXY - Disgenesia dos túbulos seminíferos (síndrome de Klinefelter) e variáveis 46,XX /46,XY - DDS ovotesticular
DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL 46,XY (DDS 46,XY)
Distúrbios do desenvolvimento gonadal
Agenesia testicular Regressão testicular embrionária Disgenesia gonadal 46,XY DDS ovotesticular 46,XY
Distúrbios da produção, ação ou metabolização dos hormônios testiculares
<i>Defeitos na produção de testosterona</i> Defeito no receptor de LH (hipoplasia das células de Leydig) <i>Defeitos na síntese de testosterona</i> Defeitos afetando a esteroidogênese adrenal e testicular Defeito na proteína reguladora de esteroidogênese Deficiência da P450sc Deficiência da 3β-OH-esteroide desidrogenase tipo II Deficiência da 17α-hidroxilase e 17-20 liase <i>Defeito na ação da testosterona</i> Defeito no receptor androgênico (síndrome da insensibilidade aos andrógenos) <i>Defeito na metabolização da testosterona</i> Deficiência da 5α-redutase
DDS 46,XY por defeito na síntese ou ação do hormônio inibidor dos ductos de Müller
DDS 46,XY idiopático
DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL 46,XX (DDS 46,XX)
Distúrbios do desenvolvimento gonadal
Disgenesia gonadal 46,XX - forma completa e parcial DDS ovário-testicular 46,XX
Induzidos por excesso de andrógenos
<i>Origem fetal</i> Hiperplasia adrenal congênita virilizante Deficiência da 21 hidroxilase, Deficiência da 11β hidroxilase e Deficiência da 3β hidroxisteroide desidrogenase tipo II Resistência aos glicocorticóides <i>Origem feto-placentária</i> Deficiência da P450 oxidoreductase e Deficiência da aromatase <i>Origem materna</i> Andrógenos de origem materna (luteoma, tumores virilizantes, exógeno)
DDS 46,XX idiopático
FORMAS NÃO CLASSIFICADAS
No sexo masculino Micropênis de origem indeterminada Hipospádia de origem indeterminada
No sexo feminino Ausência congênita da vagina - síndrome de Rokitansky-Küster-Hauser
Em ambos os sexos Ambiguidade genital associada a malformações intestinais e urinárias Disforia de gênero

Quadro 1 - Classificação dos distúrbios do desenvolvimento sexual
Fonte: Adaptado de Brandão (2011).

2.2.2 Epidemiologia

Os distúrbios do desenvolvimento sexual são raros e, de acordo com a Intersex Society of North America (2013), estima-se que, nos Estados Unidos da América (EUA), os DDSs ocorram na proporção de um para 2 000 nascimentos. Já em escala mundial, essa proporção é de um para 4 500-5 500 nascidos vivos (ZHU et al., 2012).

2.2.3 Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico desses indivíduos pode ser realizado por meio de dosagens basais e testes de estímulos hormonais combinados, cariótipo para determinação do sexo genético, exames de imagem e estudo anatomopatológico (BRUCE et al., 2012). O aspecto da genitália externa do indivíduo é um dos pontos importantes a serem observados no diagnóstico de DDS (MELO et al., 2005; CHIPASHVILI; KRISTESASHVILI; KOPALIANI, 2006).

A avaliação do aspecto da genitália é útil para direcionar a conduta médica, e já foram sugeridos os elementos, enumerados a seguir, que poderão ser avaliados ao exame físico (DAMIANI et al., 2001):

a) Gônadas - localização, tamanho e consistência. Gônadas palpáveis em bolsa labioescrotal ou são testículos ou ovotéstis, constituindo-se no elemento mais elucidativo do exame físico. A ausência de gônadas palpáveis deixa DDS 46,XX ou DDS ovotesticular como hipóteses diagnósticas sindrômicas mais prováveis, e a presença de gônadas indica DDS 46,XY como causa sindrômica mais provável. Quanto à consistência, a palpação de um polo mais macio e um mais rígido pode levar à suspeita de presença de tecido ovariano e testicular e, portanto, de DDS ovotesticular.

b) Fálus - determinação do tamanho em relação às medidas consideradas normais.

c) Posicionamento do meato uretral - podem-se seguir os critérios propostos por Prader, cuja classificação, apesar de ter sido elaborada em 1954 para hiperplasia suprarrenal congênita, pode ser utilizada nos dias de hoje e ampliada para outros casos de ambiguidade genital. O pesquisador classificou as genitálias externas de pacientes do sexo feminino com hiperplasia suprarrenal congênita (HCSR) de acordo com o grau de virilização apresentado, do mais leve (Prader I) até o mais virilizado (Prader V).

A conduta terapêutica baseia-se em preservar a identidade sexual bem como a fertilidade desses indivíduos para, então, serem realizadas intervenções cirúrgicas de correção do aspecto físico da genitália e/ou retirada de gônadas, de acordo com o sexo estabelecido. Em alguns casos, prescreve-se uma complementação hormonal à base de estrógeno ou testosterona. Além disso, é importante o acompanhamento psicológico dos pacientes e de seus familiares (DAMIANI et al., 2001).

2.3 DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL 46,XY

Os indivíduos com DDS e cariótipo 46,XY apresentam virilização deficiente da genitália externa e são classificados como portadores de um quadro sindrômico de DDS 46,XY. Algumas das doenças desse grupo são associadas a anormalidades do cariótipo e surgem da determinação gonadal ou diferenciação sexual anormal (PARIS et al., 2012).

Essa deficiência de virilização pode decorrer de *deficit* na produção de testosterona por hipoplasia das células de Leydig, defeitos enzimáticos na síntese do hormônio testosterona ou por defeitos na metabolização desse hormônio pela deficiência da enzima 5 α -redutase, que o converte em di-hidrotestosterona. Outros podem apresentar síndrome da regressão testicular, na qual há uma parada da função testicular em momento crucial da diferenciação testicular, cujo espectro fenotípico inclui desde genitália externa feminina com regressão dos derivados müllerianos (disgenesia gonadal XY) até genitália externa e interna masculinas sem gônadas detectáveis (anorquia congênita). Há também a síndrome da insensibilidade androgênica, causada por uma resistência completa ou parcial dos receptores de andrógenos, e o hermafroditismo verdadeiro, em que há presença de tecido ovariano e testicular gonadal (GRUMBACH; HUGHES; CONTE, 2003). Os diversos distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XY estão mencionados no Quadro 1.

2.3.1 Hipoplasia das células de Leydig

A hipoplasia das células de Leydig é uma rara condição autossômica recessiva de DDS 46,XY. A etiologia dessa doença parece estar relacionada com mutações que inativam o gene do receptor de LH/hCG. Apesar disso, essas mutações ocorrem com baixa frequência, o que sugere uma heterogeneidade genética dessa condição. Ocorre, então, inadequada diferenciação das células de Leydig e, por consequência, baixa produção de hormônios androgênicos. Esse fato resulta em deficiência total ou parcial de virilização durante o desenvolvimento sexual em indivíduos com cariótipo 46,XY. A apresentação clínica desses indivíduos pode ser desde um fenótipo feminino normal até uma genitália externa masculina com micropênis, baixas concentrações de testosterona e elevadas de hormônio luteinizante (LH) (LATRONICO, 2005).

2.3.2 Deficiência de síntese de testosterona

A testosterona é sintetizada a partir do colesterol por uma sequência de cadeias enzimáticas dentro das células de Leydig, que estão localizadas no interstício do testículo maduro (FIGURA 4) (GEBARA et al., 2002). Os defeitos da síntese de testosterona podem envolver tanto a produção de esteroides na glândula suprarrenal como nas gônadas. Assim, pode ser causada por: defeito na proteína reguladora de esteroidogênese, deficiência no citocromo P450_{scc}, deficiência da enzima 3 β -OH-esteroide desidrogenase, deficiência da enzima 17 α -hidroxilase e 17-20 liase (MACIEL-GUERRA; GUERRA-JÚNIOR, 2010).

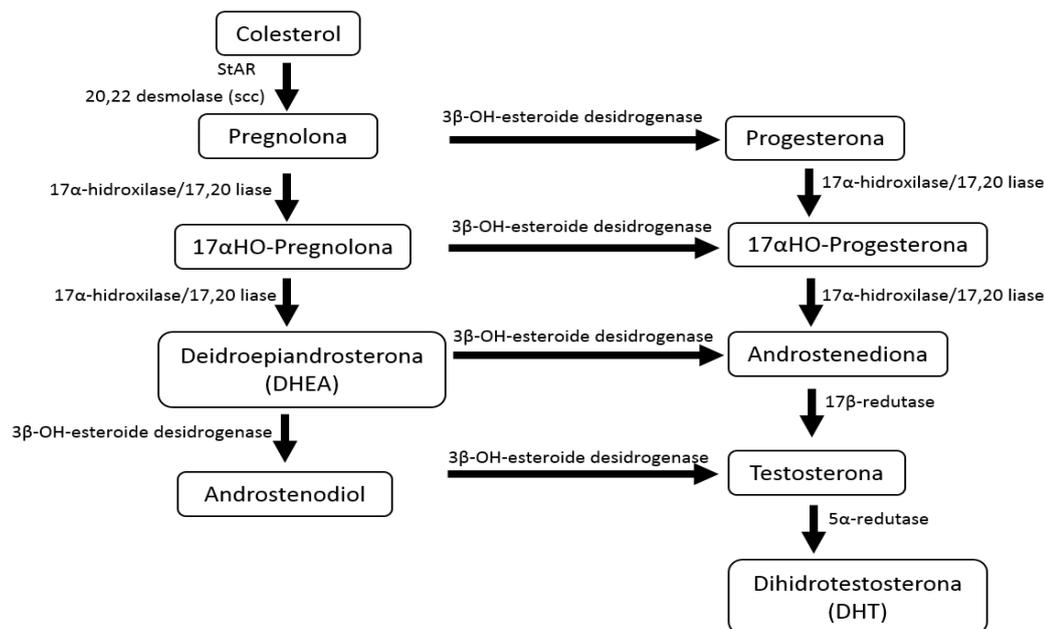


Figura 4 - Biossíntese de testosterona
Fonte: Adaptado de Gebara (2002).

2.3.2.1 Defeito na proteína reguladora de esteroidogênese

A proteína reguladora de esteroidogênese (StAR) está relacionada com o aumento rápido na síntese de pregnenolona estimulada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na suprarrenal e pelo LH na gônada. Sua expressão é restrita aos tecidos que realizam oxidações dos esteroides nas mitocôndrias. Mutações no gene que expressa a StAR (8p11.2, OMIM: 600617) são responsáveis por defeitos nessa proteína. Tais defeitos podem ocorrer tanto em nível suprarrenal quanto gonadal e podem resultar em hiperplasia suprarrenal congênita lipoide, a forma mais grave de HCSR. O fenótipo da HCSR lipoide ocorre por alteração na esteroidogênese, por mutação no gene da StAR e perda subsequente da esteroidogênese, por danos celulares causados pelo acúmulo dos ésteres do colesterol no córtex adrenal (BOSE, 1996).

Os pacientes com HCSR de cariótipo 46,XY apresentam genitália externa feminina em que a vagina termina em fundo cego, os derivados de Wolff são rudimentares, e há ausência de útero ou tubas uterinas. Os testículos podem ter localização abdominal, inguinal ou labioescrotal, e não há evidências de função testicular na puberdade. Além disso, esses

pacientes possuem um quadro de insuficiência adrenal grave no período neonatal, com desidratação, hipoglicemia, hiponatremia com hipercalemia, diarreia, vômitos, acidose e quadro de perda de sal grave, com risco de morte ao nascimento (HASHEMIPOUR; GHASEMI; HOVSEPIAN, 2012).

Além da investigação clínica para confirmação do diagnóstico, deve-se observar se há ausência de resposta dos esteroides sexuais, glicocorticoides e mineralocorticoides ao estímulo com ACTH e gonadotrofina coriônica humana e, também, se houve redução nas concentrações desses compostos. O tratamento consiste na reposição adequada de glicocorticoides e mineralocorticoides. Os indivíduos XY afetados são geralmente mantidos com o sexo fenotípico feminino, com indicação de orquiectomia e necessidade de reposição estrogênica na puberdade (MARGOTTO, 2004).

2.3.2.2 Deficiência da 3 β -OH-esteroide-desidrogenase

Assim como o defeito na StAR, a deficiência de 3 β -hidroxisteroide-desidrogenase (3 β HSD) também está relacionada com um tipo raro de hiperplasia, de herança autossômica recessiva. A deficiência de 3 β HSD impede a biossíntese tanto suprarrenal como gonadal, afetando a produção de glicocorticoides, mineralocorticoides, progesterona, estrógenos e andrógenos. Essa enzima catalisa a 3 β -hidroxisteroide-desidrogenação e a conversão de pregnenolona, 17-hidroxipregnenolona (17OH-Preg), deidroepiandrostenediona (DHEA) e androstenedionol, em seus respectivos esteroides progesterona, 17-hidroxiprogesterona (17OH-Prog), androstenediona e testosterona (MACIEL-GUERRA; GUERRA-JÚNIOR, 2010).

Há dois tipos de 3 β HSD nos seres humanos: a tipo I (3 β HSD1), presente em tecidos periféricos como pele, glândulas mamárias e placenta, e a tipo II (3 β HSD2), encontrada na glândula suprarrenal, nos testículos e ovários. Essas isoenzimas são bastante homólogas, porém são codificadas por genes diferentes no cromossomo 1p13.1 (MACIEL-GUERRA; GUERRA-JÚNIOR, 2010).

A deficiência de 3 β HSD pode apresentar-se com uma forma clássica, geralmente reconhecida ao nascimento, na qual fetos com cariótipo 46,XY apresentam-se com ambiguidade genital associada a graus variados de perda de sal. Além disso, têm dificuldade de ganho de peso, hipospádia perineal e possibilidade de desenvolvimento mamário. A

masculinização incompleta da genitália externa decorre da inibição da biossíntese de testosterona nos testículos. Entretanto, esses pacientes apresentam as estruturas do ducto de Wolf intactas, incluindo os vasos deferentes. Para melhor entendimento e diagnóstico diferencial dessa doença, são importantes testes bioquímicos e caracterização por diagnóstico molecular (MILLER; AUCHUS, 2011).

2.3.2.3 Deficiência da enzima 20,22 desmolase (Citocromo P450_{scc} - CYP11A1)

A CYP11A1 é uma enzima codificada pelo gene *CYP11A* do citocromo P450, responsável por catalisar a clivagem da cadeia lateral do colesterol C27, transformando-o em pregnenolona C21 na presença de oxigênio molecular e NADPH-ferri-hemoproteína redutase (TUCKEY et al., 2012).

O citocromo P450_{scc} (P450_{scc}) catalisa a clivagem da cadeia lateral do colesterol após hidroxilações em C22 e C20, o primeiro passo na síntese enzimática de um hormônio esteroide. P450_{scc} pode também clivar a cadeia lateral de 7-desidrocolesterol, precursor de vitamina D3, de um modo semelhante à reação de colesterol. Além disso, pode hidroxilar as vitaminas D2 e D3 (SLOMINSKI et al., 2005).

A deficiência P450_{scc} pode impedir a esteroidogênese adrenal e gonadal, com apresentação clínica e hormonal semelhante à hiperplasia adrenal congênita lipoide causada pelo defeito na proteína reguladora de esteroidogênese, já que essa enzima tem o mesmo papel funcional da StAR na síntese de pregnenolona. Para diferenciar tais defeitos enzimáticos, utiliza-se diagnóstico histopatológico e molecular (KATSUMATA, 2012).

2.3.2.4 Deficiência da enzima 17 α -hidroxilase/17-20 liase (Citocromo P450_{c17})

A enzima microsomal P450_{c17}, que tem atividades 17 α -hidroxilase e também 17,20 liase, é codificada pelo gene *CYP17* e está localizada no cromossomo 10 (10q24-q25), sendo expressa tanto nas glândulas adrenais quanto nas gônadas. Catalisa a 17 α -hidroxilação da pregnenolona e da progesterona, importantes na síntese de cortisol pelo córtex da suprarrenal, e a clivagem do C-17,20, levando à produção de andrógenos pelas suprarrenais e gônadas. No ser humano, a enzima P450_{c17} apenas converte 17 α -hidroxipregnenolona em DHEA, diferentemente de outras espécies (SHERBET et al., 2009).

A deficiência da 17α -hidroxilase/17-20 liase na glândula suprarrenal resulta na redução da síntese de cortisol com consequente secreção aumentada de ACTH. Esse processo acarreta secreção aumentada de mineralocorticoides que, no indivíduo 46,XY, pode gerar fenótipo variável. A apresentação clínica vai desde ambiguidade genital simples com hipospádia até genitália feminina com vagina em fundo cego e testículos criptorquídicos, estruturas derivadas dos ductos de Wolf hipoplásicas e não se observa presença de derivados müllerianos. Além dos distúrbios da diferenciação do sexo, esses pacientes podem apresentar hipertensão arterial e hipocalcemia, causando fraqueza, nictúria e poliúria (SHERBET et al., 2009).

2.3.3 Deficiência da enzima 5- α redutase (DEF5 α)

Como já visto, o DHT é responsável pela virilização da genitália externa e é produzido pela conversão da testosterona pela enzima 5 α -redutase 2. A deficiência dessa enzima é uma condição genética de herança autossômica recessiva, na qual a conversão da testosterona em DHT é nula ou defeituosa (HACKEL et al., 2005).

Os afetados são indivíduos com cariótipo 46,XY que apresentam, em sua maioria, ambiguidade genital. A variabilidade fenotípica é ampla, podendo haver desde genitália externa com estruturas próximas ao fenótipo feminino (hipospádia pseudovaginal períneo-escrotal) até fenótipo masculino sem qualquer sinal clínico grave, característico desse distúrbio (SINNECKER et al., 1996).

São conhecidas duas isoenzimas da 5 α -redutase: a 5 α -redutase tipo 1, codificada pelo gene *SRD5A1* (5p15.31, OMIM: 184753), e a tipo 2, pelo gene *SRD5A2* (2p23.1, OMIM: 607306), assim denominados de acordo com a ordem cronológica em que foram descobertos a partir da análise de um banco de DNA complementar de próstata humana (ANDERSSON; RUSSELL, 1990). A isoenzima tipo 1 exibe expressão preferencial na pele, no fígado e em outros tecidos, com pouca importância fisiológica nos tecidos genitais. Já a 5 α -redutase tipo 2 se expressa principalmente nos tecidos genitais (próstata e rudimentos genitais externos), além de exibir alta afinidade por substratos esteroides (THIGPEN et al., 1993).

A deficiência na atividade da 5 α -redutase tipo 2 pode decorrer de mutações que resultam em códons de parada prematura, mutações nos sítios de *splicing* e mutações que levam à substituição de aminoácidos, que podem resultar na formação de enzima com

estabilidade reduzida, com afinidade diminuída pela testosterona e, finalmente, à formação de uma enzima não funcional (VUPPUTURI; KANDEPU; DEVIREDDY, 2013).

2.3.4 Síndrome da insensibilidade androgênica

A síndrome da insensibilidade androgênica (AIS) é uma anomalia recessiva ligada ao cromossomo X. É causada por mutações no gene que expressa a proteína receptora de andrógenos (AR) (Xq12, OMIM: 313700), ocasionando resistência total ou parcial dessa proteína. A AIS é a causa mais comum de DDS em indivíduos com cariótipo 46,XY, e os primeiros casos foram referidos por Morris (1953), momento que ficou conhecido como um marco histórico no estudo dessa doença. Em seu trabalho, o autor avaliou 82 casos, e essa síndrome foi inicialmente denominada "Síndrome dos testículos feminilizantes" ou "Síndrome de Morris".

A proteína AR é um fator de transcrição nuclear organizado em oito exons e quatro domínios funcionais (QUIGLEY et al., 1995; NCBI, 2013). O DNA complementar (cDNA) do gene AR apresenta aproximadamente 2 757 pares de bases, e expressa uma proteína de 919 aminoácidos com aproximadamente 110KDa (FIGURA 2). (BRINKMANN et al., 1995; BOEHMER et al., 2001). Essa proteína é responsável por modular a ação dos hormônios masculinos no desenvolvimento sexual e, da mesma forma que os outros receptores da família, o AR, após a formação do complexo hormônio-receptor, interage diretamente com os genes-alvo, para regular a transcrição dos mesmos. A falha do receptor em ativar esses genes resulta em resistência hormonal.

Diversas mutações no receptor de andrógenos podem causar a síndrome da insensibilidade androgênica (CORRÊA et al., 2005). Em geral, são encontradas: 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 >10 pares de bases (deleções gênicas completas ou parciais); e 4) mutações intrônicas em qualquer doador de emenda ou *sites* aceitadores que afetam o processamento do RNA (CABRAL; MACIEL-GUERRA; HACKEL, 1998). Mais de 500 mutações no gene do AR responsáveis pela AIS já foram descritas, e o registro dessas mutações está disponível no *site* <<http://androgendb.mcgill.ca/>> (GOTTLIEB et al., 2012).

Os pacientes com AIS possuem ausência da virilização normal da genitália na formação intrauterina, durante e após a puberdade, devido a um bloqueio total ou parcial da ação androgênica por alterações na funcionalidade de seu receptor (BRANDÃO, 2011). A proteína receptora de andrógenos é responsável por modular a ação dos hormônios masculinos no desenvolvimento sexual e, da mesma forma que os outros receptores dessa família, o AR, após a formação do complexo hormônio-receptor, interage diretamente com os genes-alvo, para regular a transcrição dos mesmos. A falha do receptor em ativar esses genes resulta em resistência hormonal (CORREIA et al., 2005). Já foram descritas mais de 600 (ghr.nlm.nih.gov/gene/ar) mutações no gene do AR responsáveis pela AIS, e o registro dessas mutações está disponível no *site* <<http://androgendb.mcgill.ca/>> (GOTTLIEB et al., 2012).

A AIS é uma síndrome caracterizada por fenótipo amplamente variável, e as manifestações clínicas vão desde aparência predominantemente feminina (síndrome completa — CAIS) a indivíduos com genitália ambígua ou fenótipo tipicamente masculino (síndrome parcial — PAIS) (HUGHES et al., 2012). Tais manifestações estão associadas a uma variedade de defeitos moleculares.

2.3.4.1 Classificação e apresentação clínica

Já foram atribuídos sete graus à síndrome da insensibilidade androgênica, que variam de acordo com a gravidade (Quigley et al. 1995). Apesar da importância dessa classificação para diferenciar a apresentação clínica dos casos de AIS, esses indivíduos são geralmente classificados como CAIS ou como PAIS (HUGHES, 2008).

A apresentação clínica típica de CAIS é a amenorreia primária na adolescência. Na infância, apresenta-se como uma hérnia inguinal ou inchaço labial contendo um testículo em uma criança com fenótipo feminino. O útero, colo do útero e vagina proximal estão ausentes em consequência da ação do HAM produzido pelas células de Sertoli dos testículos. O terço inferior da vagina varia de uma ondulação no períneo ao comprimento normal, mas termina em fundo cego (SUBRAMANIAM et al., 2013).

Os indivíduos com CAIS e gônadas bem desenvolvidas têm concentrações séricas de testosterona, FSH e inibina dentro da faixa normal para homens e meninos, já as concentrações de LH são inadequadamente altas. Quando há níveis elevados de testosterona, são convertidos em estrógeno por uma enzima chamada aromatase, que aumenta os níveis

desse hormônio responsável pela grande feminização nos indivíduos com CAIS, levando ao desenvolvimento de mamas normais ou aumentadas, contornos corporais femininos e ausência de acne. Essas concentrações séricas de estradiol são superiores às observadas em indivíduos do sexo masculino e são menores que o descrito em mulheres que não possuem a síndrome (HUGHES et al., 2012). Quanto à estatura desses indivíduos, os adultos geralmente são mais altos do que as mulheres que não possuem a síndrome, mas são, em média, menores do que a população masculina (SUBRAMANIAM et al., 2013).

A apresentação clínica de PAIS depende do grau de virilização da genitália externa pela ação androgênica. O fenótipo típico é micropênis, hipospádia e uma bolsa testicular bífida, que pode conter gônadas. A forma mais branda manifesta-se em homens com infertilidade, raramente associada a anomalias genitais. Os pacientes com essa desordem também podem apresentar atrofia muscular bulbar e espinal e ginecomastia por aumento das concentrações de testosterona (HUGHES et al., 2012).

2.3.5 Disgenesia gonadal

A disgenesia gonadal (DG) se estabelece na presença de uma gônada disgenética, aquela que é constituída somente de tecido fibroso, sem função hormonal nem capacidade de produção de gametas, e sem estruturas que permitam caracterizá-la como ovário ou como testículo. Há ainda o testículo disgenético, que é caracterizado, histologicamente, por anomalias tubulares e intersticiais em graus variáveis, associadas à fibrose e à hialinização, e, clinicamente, por anomalias na diferenciação dos dutos de Wolff, na virilização dos genitais externos e na regressão dos dutos de Müller, denotando função deficiente das células de Leydig e/ou de Sertoli durante o período embrionário; essa deficiência funcional manifesta-se, no período pós-natal, por produção diminuída de andrógenos, sem acúmulo de precursores, e baixa produção de hormônio antimülleriano (LIPAY; BIANCO; VERRESCHI, 2005).

A DG caracteriza um grupo de pacientes portadores de gônadas não diferenciadas ou diferenciadas irregularmente com comprometimento funcional parcial ou completo. Apresentam fenótipo variável, com genitália feminina, masculina ou ambígua. Pode ocorrer por anomalia dos cromossomos sexuais e autossômicos ou em consequência de mutações em genes envolvidos na diferenciação sexual. O Quadro 2 apresenta os diferentes tipos de DG e o correspondente aspecto fenotípico da genitália (LIPAY; BIANCO; VERRESCHI, 2005). Dentre os diferentes tipos de disgenesia gonadal, as de interesse para o presente estudo são: a

disgenesia gonadal pura (46,XY), a disgenesia gonadal parcial XY e a disgenesia gonadal mista.

DISTÚRBIO	FENÓTIPO
Disgenesia gonadal pura (46,XX e 46,XY)	Feminino
Disgenesia gonadal parcial XY	Ambíguo
Disgenesia gonadal mista	Ambíguo
Disgenesia gonadal associada à doença renal	Feminino/Ambíguo
Disgenesia gonadal associada à displasia camptomélica	Feminino/Ambíguo
Hermafroditismo verdadeiro	Ambíguo
Homem 46,XX	Masculino/Ambíguo
Síndrome de Turner	Feminino
Aberrações estruturais do cromossomo X sem fenótipo “Turner”	Feminino
Síndrome de Klinefelter	Masculino

Quadro 2 - Classificação das disgenesias gonadais e aspecto fenotípico da genitália
 Fonte: Adaptado de Maciel-Guerra e Guerra-Júnior (2010).

2.3.5.1 Disgenesia gonadal pura

O termo disgenesia gonadal pura (DGP) é aplicado a indivíduos fenotipicamente femininos, sem ambiguidade genital, presença de derivados müllerianos, gônadas disgenéticas e cariótipo normal, 46,XX ou 46,XY, respectivamente, DGP XX e DGP XY. O distúrbio é atribuído a mutações gênicas, sendo mais comum a transmissão recessiva autossômica ou ligada ao cromossomo X (MACIEL-GUERRA; GUERRA-JÚNIOR, 2010).

A DGP XY, descrita por Swyer em 1955, é geneticamente heterogênea, caracterizada pelo fenótipo feminino com estatura normal em indivíduos com cariótipo 46,XY e gônadas disgenéticas, com risco elevado para o desenvolvimento de tumores gonadais. Quanto à etiologia, atualmente considera-se que a síndrome de Swyer com disgenesia gonadal completa pode ser determinada por mutação do *SRY* em 10% a 15% dos pacientes analisados, outros 10% a 15% associam-se a deleções do *SRY* como resultado de rearranjos X/Y desequilibrados, mas 70% a 80% dos casos permanecem com etiologia indeterminada. Após o

estabelecimento do diagnóstico, as gônadas disgenéticas devem ser removidas em razão do alto risco de neoplasia gonadal (SÁGODI, 2010).

2.3.5.2 *Disgenesia gonadal parcial XY*

A disgenesia gonadal parcial XY (DGP XY) é caracterizada pela presença de cariótipo 46,XY, sem mosaicismo, em indivíduos com diferenciação testicular parcial, evidência de derivados dos dutos de Müller e ambiguidade genital sem sinais clínicos da síndrome de Turner. A histologia gonadal é variável, porém frequentemente observam-se túbulos seminíferos hipoplásicos associados a áreas semelhantes ao estroma ovariano. A genitália interna resulta da combinação de derivados de Wolff e de Müller (MACIEL-GUERRA; GUERRA-JÚNIOR, 2010). Existe risco de transformação neoplásica de ambas as gônadas para, particularmente, gonadoblastoma, ou até seminomas e disgerminomas. Frequentemente, não se observam mutações no gene dos pacientes, mas já foram descritos casos com mutações no *SRY*, em geral, com associação de casos dessa anomalia com a DGP XY na mesma família. Essa patologia é considerada uma variante da disgenesia gonadal pura XY de herança recessiva ligada ao cromossomo X ou autossômica dominante com expressão limitada ao sexo masculino (LE CAIGNEC et al., 2003).

2.3.5.3 *Disgenesia gonadal mista*

Na disgenesia gonadal mista (DGM), encontra-se um grupo heterogêneo de anomalias gonadais, cromossômicas e outras anormalidades fenotípicas, comumente caracterizadas pela presença de testículo disgenético de um lado e gônada disgenética ou ausente de outro, persistência de derivados müllerianos e graus variados de ambiguidade genital (CHANG; CLARK; BACHMAN, 1990). Grumbach, Van Wyk e Wilkins (1955) descreveram um grupo de pacientes que tinha cromatina X negativa e quadro clínico intermediário entre o pseudo-hermafroditismo masculino e a síndrome de Turner, que corresponderia à atual DGM. Em geral, a DGM associa-se ao cariótipo 45,X/46,XY, com um espectro fenotípico que varia de genitais externos femininos a masculinos praticamente normais, passando por diferentes graus de ambiguidade genital, sempre com algum desenvolvimento de derivados müllerianos e a presença de uma gônada disgenética e um testículo disgenético contralateral, ou ainda de

testículos disgenéticos bilateralmente, com risco elevado para o desenvolvimento de neoplasia gonadal. A DGM é de ocorrência rara, mas sempre deve ser considerada entre as etiologias de ambiguidade genital, podendo ser, por esse motivo, diagnosticada logo no período neonatal, ou ainda na puberdade pela ausência de desenvolvimento de caracteres sexuais secundários (CHANG; CLARK; BACHMAN, 1990).

2.3.6 DDS ovotesticular

O DDS ovotesticular é uma condição rara em grande parte do mundo e representa cerca de 3% a 10% dos casos de DDS (KROB; BRAUN; KUHNLE, 1994; WIERSMA, 2004). Para diagnóstico diferencial entre os demais DDSs, é necessário realizar uma biópsia com estudo histopatológico das gônadas, pois nenhuma característica clínica diferencia claramente o DDS ovotesticular das outras causas de ambiguidade genital. Assim sendo, no referido exame, deve ser visualizado: tecido ovariano, com a presença de folículos, juntamente com tecido testicular, contendo pelo menos túbulos seminíferos, com ou sem espermatozoides, num mesmo indivíduo, em uma mesma gônada ou em gônadas opostas (HADJIATHANASIOU et al., 1994).

De acordo com Maciel-Guerra e Guerra-Júnior (2010), a depender do tipo de gônada presente e da sua localização, o DDS ovotesticular pode ser classificado em:

a) lateral, quando há ovário de um lado e testículo do outro, encontrando-se o ovário frequentemente do lado esquerdo;

b) bilateral, quando os tecidos ovariano e testicular estão presentes em uma mesma gônada na forma de ovotéstis, em ambos os lados;

c) unilateral, quando o ovotéstis está presente em um lado e, no outro, encontra-se um ovário ou um testículo, ou ainda uma gônada disgenética; em alguns casos, não se encontra tecido gonadal.

A apresentação clínica pode ser de homem ou mulher fenotipicamente normal, podendo ser fértil, entretanto, na maioria dos casos, há ambiguidade genital. Há uma variação clinicamente ampla quanto à apresentação das genitálias interna e externa. A diferenciação dos dutos genitais internos geralmente segue de acordo com a gônada referente à região correspondente, tendendo grande parte dos indivíduos com ovotéstis à diferenciação genital interna feminina (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E

METABOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2004). O ovotéstis é a gônada mais frequente entre os casos de DDS ovotesticular, seguido do ovário e, mais raramente, do testículo. A partir da puberdade, mais de 3/4 dos pacientes desenvolvem aumento de mamas, e cerca de 50% menstruam (KOFMAN-ALFARO, 1992).

Os indivíduos com DDS ovotesticular 46,XY apresentam aparentemente cromossomo Y normal, assim como o *SRY*. No entanto, estudos de biologia molecular nos ovotéstis desses pacientes mostraram a presença de mosaicismo com *SRY* normal e com mutação, sugerindo que uma mutação pós-zigótica no *SRY* pode causar seu surgimento. Acredita-se, assim, que os casos de DDS ovotesticular decorram de mosaicismo críptico gonadal para o *SRY* ou outros genes, ou, ainda, de um mosaicismo com linhagem 46,XX não identificada (DAMIANI et al., 2005; KALUM et al., 2012).

2.3.7 Causas idiopáticas de DDS 46,XY

A principal característica clínica que indica suspeita de algum distúrbio do desenvolvimento sexual é a apresentação de genitália ambígua. Além das síndromes e deficiências já discutidas, existem ainda situações clínicas que têm como característica a genitália ambígua, mas sem etiologia definida e/ou que ocorrem de forma isolada e fazem parte do grupo de DDS 46,XY, tais como hipospádia isolada, atrofia testicular, micropênis e criptorquidia (BLACKLESS et al., 2000).

2.3.7.1 Hipospádia isolada

Hipospádia é uma malformação congênita do meato uretral que normalmente se posiciona na ponta do fálus e, nesses casos, pode estar localizada na face ventral do pênis ou, mais raramente, no escroto. É uma condição frequente, e sua gravidade está ligada à divergência do corpo esponjoso, sendo classificada de acordo com a localização de abertura da uretra (FIGURA 5). O tratamento é feito por correção cirúrgica, e deve ter a etiologia investigada para melhor acompanhamento. Um recém-nascido com hipospádia e criptorquidia bilateral deve ser considerado, até prova em contrário, um indivíduo do sexo feminino com hiperplasia adrenal congênita (BOUVATTIER, 2013).

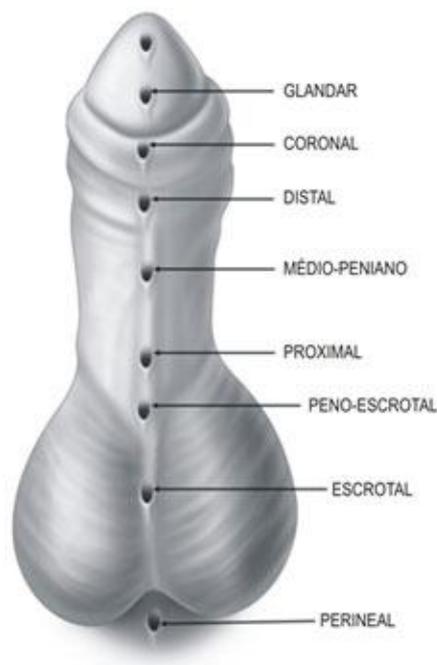


Figura 5 - Localização de hipospádia
Fonte: UROKIDS (2013).

2.3.7.2 Micropênis

Como sugere a designação, micropênis é uma condição clínica definida como um pênis com forma e função normais, mas com 2,5 desvios padrões abaixo da média em seu comprimento (GABRICH et al., 2007). A etiologia inclui causas congênitas e endócrinas, além de condições patológicas, como líquen escleroso peniano, trauma e câncer genital. A redução do comprimento do pênis funcional pode levar a considerável morbidade psicosssexual. Além disso, o subgrupo de pacientes com micropênis que também sofrem de transtorno dismórfico peniano, precisam de aconselhamento psicológico e cuidado intensivo. Para o tratamento dessa condição, pode ser administrada reposição hormonal e feita correção cirúrgica (faloplastia) (KAYES et al., 2012).

2.3.7.3 Criptorquidia

Os testículos são formados na região abdominal e devem migrar para a formação labioescrotal, passando pelo canal inguinal. A criptorquidia ocorre quando um dos testículos ou os dois interrompem esse percurso. Essa interrupção tem importância porque, para viabilizar a produção de espermatozoides, os testículos precisam estar a, aproximadamente, 1/1,5°C abaixo da temperatura corpórea (FERGUSON; AGOULNIK, 2013).

A criptorquidia é a anomalia congênita mais comum entre os DDSs e afeta cerca de 2% a 4% de recém-nascidos a termo do sexo masculino no mundo. Se não for tratada, a criptorquidia pode levar a um risco aumentado de infertilidade e de câncer testicular. O criptorquidismo pode ser unilateral ou bilateral, os testículos podem ser palpáveis ou não, e funcionais ou atrofiados. O grau de anormalidade se correlaciona fortemente com a posição dos testículos: de testículos fora da bolsa testicular até gônadas localizadas na região intra-abdominal (BARTHOLD; GONZÁLEZ, 2003).

As estratégias de avaliação e tratamento adequadas para a criptorquidia podem ser influenciadas por vários fatores, tais como ser o testículo palpável ou não, idade do indivíduo no momento da apresentação, presença de comorbidades e de condições unilaterais ou bilaterais. As gônadas criptorquídicas podem ser localizadas ao exame físico ou por laparoscopia, para aquelas não palpáveis. Para tratar essa condição, procede-se a uma cirurgia, a orquidopexia, em que o testículo é movido e fixado no escroto. Além da cirurgia, pode-se acompanhar o paciente com o uso de imagens ou teste de estímulo hormonal e fazer intervenção com terapia hormonal (JOHN, 2013).

2.3.7.4 Atrofia testicular

A atrofia testicular ocorre quando os testículos diminuem de tamanho, podendo também perder a função. Pode ser causada por medicações esteroides anabolizantes ou por malformação congênita. Outras causas para a atrofia testicular incluem a aterosclerose, a criptorquidia que inibe a espermatogênese, pois os testículos se sujeitam a temperaturas maiores que a ideal, e a produção insuficiente de hormônio luteinizante, mais frequentemente observada em casos de hipopituitarismo (PEREIRA et al., 2009).

2.3.8 Considerações finais

Os distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XY constituem um grupo complexo de transtornos que exige verdadeira emergência médica, além de envolver fatores relacionados com o bem-estar psicossocial. Portanto, os pacientes com DDS necessitam de abordagem multidisciplinar para elucidação e acompanhamento, pois, em sua maioria, ficam sem diagnóstico (ALJURAYYAN, 2013).

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Descrever o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com DDS 46,XY atendidos no ambulatório de anomalias do desenvolvimento sexual do serviço de Genética, no Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

3.2 ESPECÍFICOS

- a) Definir a idade com que os pacientes do grupo em estudo chegaram à primeira consulta.
- b) Verificar o diagnóstico etiológico dos pacientes do grupo em estudo de acordo com o seu registro civil.
- c) Relacionar a idade dos pacientes do grupo em estudo, quando de sua última consulta, com a presença de atividade sexual e com a adequação de gênero.
- d) Quantificar a taxa de abandono do acompanhamento ambulatorial por parte dos pacientes do grupo em estudo e relacioná-la com o seu diagnóstico etiológico.

4 METODOLOGIA

O presente trabalho é um estudo retrospectivo a partir de consulta aos prontuários de todos os pacientes com diagnóstico sindrômico de DDS 46,XY em acompanhamento no ambulatório de anomalias do desenvolvimento sexual do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos (UFBA). A coleta de dados nos prontuários foi realizada no período de março a setembro de 2013.

Em observação às exigências éticas de pesquisa científica em seres humanos, consoante Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde, este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (UFBA) sob protocolo número 024/2007 (ANEXO 1).

4.1 CASUÍSTICA

O ambulatório de anomalias do desenvolvimento sexual do HUPES foi criado em 1999 e atende, uma vez por semana, pacientes que são encaminhados por apresentarem algum tipo de distúrbio do desenvolvimento sexual. Esse ambulatório possui, atualmente, 341 indivíduos cadastrados em seu banco de dados. Após análise desse banco de dados, foram selecionados todos os pacientes com diagnóstico sindrômico de DDS 46,XY, excluindo-se os demais indivíduos com outros transtornos. Dos 122 pacientes cadastrados, foi possível examinar 110 prontuários, tendo-se excluído os de 12 indivíduos por dificuldade de acesso ao seu prontuário. Estabeleceu-se, assim, o grupo a ser estudado, constituído de 110 pacientes, e foram coletados seus dados epidemiológicos e clínicos que vão abaixo indicados.

Foram os seguintes os dados epidemiológicos levantados: data de nascimento; idade na primeira consulta; consanguinidade entre os genitores; casos semelhantes na família; procedência da capital ou do interior da Bahia; registro civil; alteração do registro civil (quando tinha ocorrido). Também foi anotada a idade na última consulta, o motivo de encaminhamento ao ambulatório e se houve abandono do acompanhamento ambulatorial. Foram considerados casos de abandono os daqueles pacientes que não haviam retornado há mais de cinco anos ao serviço.

Quanto aos dados clínicos, foram coletados: a descrição da genitália de acordo com o tamanho do fálus, o número de orifícios, a localização das gônadas, a formação labioescrotal e o diagnóstico etiológico estabelecido.

Para a coleta dos dados referidos, utilizou-se um Protocolo de Investigação de DDS 46,XY elaborado pelo autor (APÊNDICE 1). Os dados foram distribuídos e categorizados por paciente em uma planilha do Excel. Considerando-se que os 110 indivíduos elegíveis para o estudo correspondem à população-alvo, foram calculadas as estatísticas descritivas (proporção para as variáveis qualitativas e mediana e intervalo interquartis para a idade ao diagnóstico), assim como foram realizadas duas análises estratificadas. Deixou-se de calcular estatísticas inferenciais (teste de hipótese e intervalo de confiança) por se tratar de um estudo que utilizou os dados de toda a população levantada.

5 RESULTADOS

Examinados os prontuários dos 110 pacientes com diagnóstico sindrômico de DDS 46,XY selecionados para o presente estudo, ficou constatado que: 47 não tinham tido diagnóstico etiológico definido; 16 apresentavam deficiência de 5 α -redutase; 19, síndrome da insensibilidade androgênica; 07, disgenesia gonadal; 04, DDS ovotesticular; e 17, outras etiologias (anorquia bilateral, atrofia testicular, micropênis, criptorquidia e hipospádia isolada).

Com a utilização do mencionado Protocolo de Investigação de DDS 46,XY, reuniram-se dados considerados pertinentes aos 110 indivíduos que passaram a constituir o grupo a ser estudado.

A história familiar do grupo em estudo foi positiva para 18 pacientes (16,4%), e 1/3 desse grupo tinha síndrome da insensibilidade androgênica. A mediana da idade dos pacientes na primeira consulta foi de 1,6 anos, variando de 4 dias de vida a 29 anos, com intervalos interquartis de 7,3 anos, e 46 pacientes foram encaminhados ao ambulatório com até um ano de vida. Dos 110 pacientes, 76 (69,1%) haviam sido registrados como do sexo masculino, 31 (28,2%) como do feminino, e três (2,7%) eram recém-nascidos e ainda não tinham registro civil. Dos 31 pacientes registrados como do sexo feminino, dois mudaram para o masculino após acompanhamento ambulatorial; um deles não tinha diagnóstico definido, e o outro era portador de deficiência de 5 α -redutase. Quanto ao cariótipo, 106 pacientes eram 46,XY e, nos outros quatro, havia sido observada a presença de mosaicismo (dois com cariótipo 45,X/46,XY e dois com 46,XX/46,XY).

Na Tabela 1, constam alguns dados clínicos e epidemiológicos desses pacientes.

Tabela 1 - Dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes DDS 46,XY do HUPES
Salvador, Bahia,1993-2013

Dados clínicos e epidemiológicos		Total n (%)
Procedência	Capital	50 (45,5)
	Interior	59 (53,6)
	Não informada	01 (0,9)
Consanguinidade entre genitores	Sim	09 (8,2)
	Não	98 (89,1)
	Não informada	03 (2,7)
História familiar	Positiva	18 (16,4)
	Negativa	89 (80,9)
	Não informada	03 (2,7)
Motivo de encaminhamento ao ambulatório	Genitália ambígua	40 (36,4)
	Criptorquidia	34 (30,9)
	Hipospádia	15 (13,6)
	Hérnia inguinal	06 (5,4)
	Micropênis	06 (5,4)
	Outros*	08 (7,3)
	Não informado	01 (0,9)
Alteração do registro civil	Sim	02 (1,8)
	Não	105 (95,5)
	Não informado	03 (2,7)

Fonte: Elaboração da autora.

Nota: *Outros=amenorreia primária, comportamento não compatível com o sexo social, malformação esquelética, anorquia, hérnia umbilical e atraso puberal.

Os achados do exame físico da genitália externa podem ser visualizados nas Tabelas 2 e 3 em sua relação com o sexo civil dos pacientes.

Dos quatro pacientes registrados como do sexo feminino que tinham fálus entre 4 e 8 cm (13%), três tinham deficiência de 5 α -redutase, e um, disgenesia gonadal. Um paciente com DEF5 α havia alterado seu registro civil para o sexo masculino. Dos 74 indivíduos que possuíam fálus com tamanho entre 0,5 e 4,0 cm, 58 (76%) eram do grupo masculino e, desses,

49 tinham formação labioescrotal bem fusionada. Grande parte da população estudada (73%) tinha um único orifício na genitália, 81,2% deles registrados como do sexo masculino. Foram também localizados útero ou vestígios müllerianos em seis pacientes, quatro dos quais tinham disgenesia gonadal, e dois não haviam tido etiologia definida.

Tabela 2 - Descrição da genitália e registro civil dos pacientes DDS 46,XY do HUPES Salvador, Bahia,1993-2013

Genitália		Feminino n (%)	Masculino n (%)	SRC n (%)	Total
Gônadas palpáveis	Não	12 (39)	16 (21)	01 (33)	29
	Unilateralmente	06 (19)	16 (21)	01 (33)	23
	Bilateralmente	13 (42)	44 (58)	01(33)	58
Número de orifícios	Orifício único	12 (39)	65 (86)	03 (100)	80
	Dois orifícios	19 (61)	08 (10)	-	27
	Não informado	-	03 (4)	-	03
Tamanho do fálus (cm)	< 0,5	13 (42)	-	-	13
	0,5 < 4,0	13 (42)	58 (76)	03 (100)	74
	4,0 ≥ 8,0	04 (13)	13 (17)	-	17
	Não informado	01 (3)	05 (7)	-	06
Formação labioescrotal	Fusionada	02 (6)	58 (76)	03 (100)	63
	Não fusionada	21 (68)	02 (3)	-	23
	Parcialmente fusionada	07 (23)	13 (17)	-	20
	Não informado	01 (3)	03 (4)	-	04
Total		31	76	03	

Fonte: Elaboração da autora.

Nota: SRC = Sem registro civil.

As gônadas foram palpáveis em 81 pacientes. Entre esses indivíduos, 19 tinham sexo civil feminino e, em 74%, as gônadas estavam localizadas na região inguinal. No grupo masculino, dos 26 indivíduos com testículos bilateralmente palpáveis em bolsa testicular 92% eram do sexo masculino.

Tabela 3 - Localização das gônadas palpáveis e registro civil dos pacientes DDS 46,XY do HUPES - Salvador, Bahia, 1993-2013

Gônadas palpáveis	Localização	Feminino n (%)	Masculino n (%)	SRC	Total n (%)
Unilateralmente	Bolsa testicular	02 (22)	07 (78)	01	10 (12)
	Região inguinal	04 (31)	09 (69)	-	13 (17)
Bilateralmente	Bolsa testicular	01 (4)	24 (92)	01	26 (32)
	Região inguinal	10 (40)	15 (60)	-	25 (31)
	Bolsa testicular/ Região inguinal	02 (29)	05 (71)	-	07 (8)
Total		19	60	02	

Fonte: Elaboração da autora.

Nota: SRC = Sem registro civil.

Constatou-se, ainda, que apenas 38% dos pacientes ainda continuavam em acompanhamento pelo serviço ambulatorial do HUPES por ocasião da coleta dos dados. No Gráfico 1, está representada a frequência de abandono dos pacientes do serviço ambulatorial de acordo com o diagnóstico etiológico estabelecido. Dos 47 pacientes que não tiveram diagnóstico definido, 34% não mais retornaram ao ambulatório nos últimos cinco anos. Pela data da última consulta, também foi observado que, dos 20 pacientes com 18 anos ou mais, nove já tinham vida sexual ativa; desses, 67% eram mulheres.

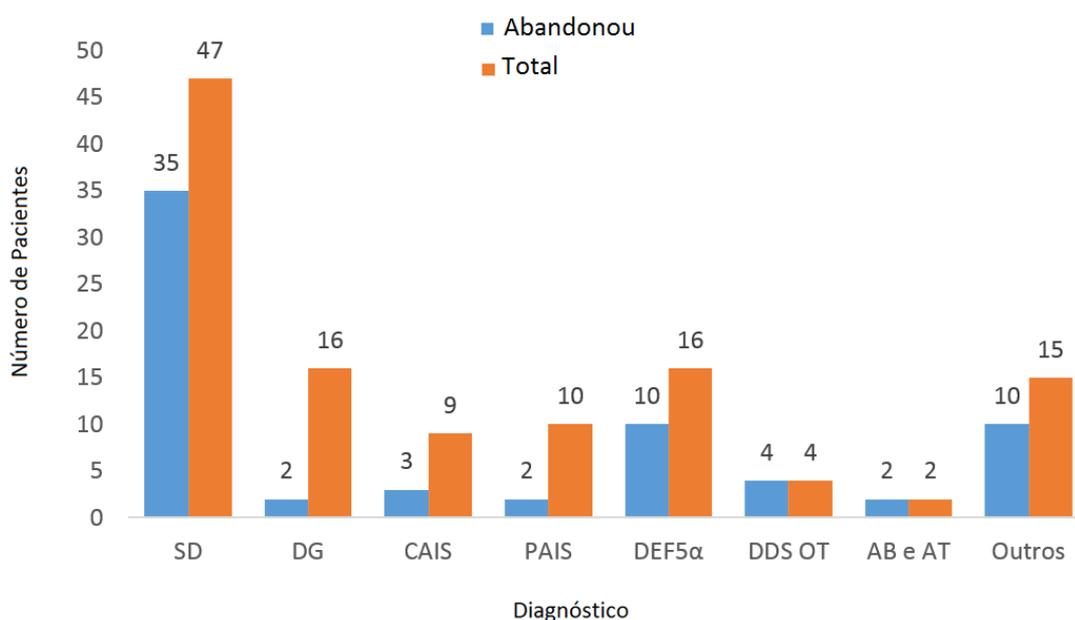


Gráfico 1 - Distribuição por diagnóstico dos pacientes DDS 46,XY do HUPES que abandonaram o acompanhamento ambulatorial

Fonte: Elaboração da autora.

Notas: SD=Sem diagnóstico; DG=Disgenesia gonadal; CAIS=Síndrome da insensibilidade androgênica completa; PAIS=Síndrome da insensibilidade androgênica parcial; DEF5 α = eficiência de 5 α -redutase; DDS OT=Distúrbio ovotesticular do desenvolvimento sexual; AB=Anorquia bilateral; AT=Atrofia testicular; Outros=micropênis, criptorquidia, hipospádia isolada.

Na Tabela 4 estão descritos os diagnósticos etiológicos atribuídos aos pacientes, comparando-os com sua idade na primeira consulta e seu registro civil. Nota-se que todos os pacientes com diagnóstico de CAIS e 11 com DEF5 α foram registrados como do sexo feminino. Os 47 pacientes que não possuíam diagnóstico etiológico e 90% daqueles com PAIS foram registrados como do sexo masculino. A chegada ao ambulatório ocorreu com a idade entre 0 e nove anos em 81% dos casos, e 45% ainda não possuíam diagnóstico etiológico. Observou-se, ainda, que 49 pacientes tiveram diagnóstico etiológico definido até os nove anos de idade.

Tabela 4 - Diagnóstico etiológico, idade e registro civil dos pacientes DDS 46,XY do HUPES na primeira consulta - Salvador, Bahia,1993-2013

Diagnóstico etiológico	Idade	Feminino n (%)	Masculino n (%)	SRC	Total
SD	0 a 09 anos	01 (3)	35 (92)	02	38
	10 a 17 anos	02 (40)	03 (60)	-	05
	≥ 18 anos	01 (25)	03 (75)	-	04
	Total	04 (9)	41 (87)	02	47
DEF5α	0 a 09 anos	05 (50)	05 (50)	-	10
	10 a 17 anos	04 (100)	-	-	04
	≥ 18 anos	02 (100)	-	-	02
	Total	11 (69)	05 (31)	-	16
CAIS	0 a 09 anos	07 (100)	-	-	07
	10 a 17 anos	02 (100)	-	-	02
	≥ 18 anos	-	-	-	-
	Total	09 (100)	-	-	09
PAIS	0 a 09 anos	-	09 (100)	-	09
	10 a 17 anos	01 (100)	-	-	01
	≥ 18 anos	-	-	-	-
	Total	01 (10)	09 (90)	-	10
DG	0 a 09 anos	02 (50)	02 (50)	-	04
	10 a 17 anos	02 (100)	-	-	02
	≥ 18 anos	01 (100)	-	-	01
	Total	05 (71)	02 (29)	-	07
DDS OT	0 a 09 anos	01 (25)	02 (50)	01	04
	10 a 17 anos	-	-	-	-
	≥ 18 anos	-	-	-	-
	Total	01 (25)	02 (50)	01	04
AB e AT	0 a 09 anos	-	01 (100)	-	01
	10 a 17 anos	-	01 (100)	-	01
	≥ 18 anos	-	-	-	-
	Total	-	02 (100)	-	02
Outros	0 a 09 anos	-	15 (100)	-	15
	10 a 17 anos	-	-	-	-
	≥ 18 anos	-	-	-	-
	Total	-	15 (100)	-	15

Fonte: Elaboração da autora.

Notas:SRC=Sem registro civil; SD=Sem diagnóstico; DEF5 α =Deficiência de 5 α -redutase; CAIS=Síndrome da insensibilidade androgênica completa; PAIS=Síndrome da insensibilidade androgênica parcial; DG=Disgenesia gonadal; AB=Anorquia bilateral; AT=Atrofia testicular; Outros=micropênis, criptorquidia, hipospádia isolada.

Nos pacientes com dez anos ou mais de idade, havia-se observado, na avaliação psicológica, se havia intercorrência em relação à adequação de gênero no qual foram registrados civilmente. Os dados estão na Tabela 5.

Tabela 5 - Registro civil, idade e adequação ao gênero dos pacientes DDS 46,X do HUPES na primeira consulta- Salvador, Bahia,1993-2013

Registro civil	Idade	Adequação ao gênero n (%)			Total
		Sim n (%)	Não n (%)	Não informado n (%)	
Sexo feminino	10 a 17 anos	09 (82)	01 (09)	01 (09)	11
	≥ 18 anos	09 (90)	01 (10)	-	10
	Total	18	02	01	21
Sexo masculino	10 a 17 anos	06 (55)	01 (09)	04 (36)	11
	≥ 18 anos	08 (80)	01 (10)	01 (10)	10
	Total	14	02	05	21

Fonte: Elaboração da autora.

A realização de procedimentos cirúrgicos em relação com a idade dos pacientes e com seu registro civil está representada, respectivamente, nas Tabelas 6 e 7.

Dos 110 indivíduos do grupo aqui examinado, 52 não realizaram qualquer cirurgia e, entre esses, 81% tinham menos de 10 anos. A gonadectomia e a uretoplastia foram os procedimentos cirúrgicos mais frequentes, principalmente no grupo de 0 a 9 anos (TABELA 6). Entre os pacientes que realizaram cirurgia, aproximadamente 27% foram submetidos a, pelo menos, um procedimento cirúrgico, e apenas 25% realizaram mais de um procedimento.

Tabela 6 - Procedimentos cirúrgicos realizados e idade dos pacientes DDS 46,XY do HUPES Salvador, Bahia,1993-2013

Procedimento cirúrgico	Idade (anos)			Total
	0 a 09 n (%)	10 a 17 n (%)	≥ 18 n (%)	
Gonadectomia	08 (30)	11 (40)	08 (30)	27
Vaginoplastia	01 (33)	02 (67)	-	03
Uretroplastia	15 (79)	02 (11)	02 (11)	19
Orquidopexia	09 (82)	02 (18)	-	11
Genitoplastia	02 (50)	-	02 (50)	04
Prótese testicular	-	03 (75)	01 (25)	04
Clitoroplastia	-	04 (100)	-	04
Postoplastia	03 (60)	02 (40)	-	05
Ortofaloplastia	06 (67)	02 (22)	01 (11)	09
Mastectomia	-	-	01 (100)	01
Cistostomia	01 (100)	-	-	-
Não realizou	42 (81)	04 (8)	06 (12)	52

Fonte: Elaboração da autora.

Na Tabela 7, estão distribuídos de acordo com o registro civil os indivíduos que realizaram procedimentos cirúrgicos. Os dois pacientes que solicitaram alteração de seus registros para o sexo masculino foram submetidos a cirurgia de masculinização da genitália; um deles realizou orquidopexia e ortofaloplastia, e o outro, uretroplastia.

Tabela 7 - Procedimentos cirúrgicos realizados e registro civil dos pacientes DDS 46,XY do HUPES - Salvador, Bahia, 1993-2013

Procedimento cirúrgico	Feminino n (%)	Masculino n (%)	SRC n (%)	Total
Gonadectomia	21 (78)	06 (22)	-	27
Vaginoplastia	03 (100)	-	-	03
Uretroplastia	01 (5)	18 (95)	-	19
Orquidopexia	01 (9)	09 (82)	01 (9)	11
Genitoplastia	03 (75)	01 (25)	-	04
Prótese testicular	-	04 (100)	-	04
Clitoroplastia	04 (100)	-	-	04
Postoplastia	-	05 (100)	-	05
Ortofaloplastia	01 (11)	08 (89)	-	09
Mastectomia	-	01 (100)	-	01
Cistostomia	-	01 (100)	-	01
Não realizou	08 (15)	42 (81)	02 (04)	52

Fonte: Elaboração da autora.

Nota: SRC = Sem registro civil.

Trinta e dois pacientes (29%) estavam em Terapia de Reposição Hormonal (TRH) por ocasião da recolha dos dados. Quando se avaliou quantidade de pacientes em TRH por diagnóstico etiológico, 34% encontravam-se no grupo sem diagnóstico, seguido do grupo de pacientes com DEF5 α , grupos esses com maior quantidade de indivíduos.

No Gráfico 2, compara-se o número de pacientes que realizaram tratamento cirúrgico de acordo com o diagnóstico que lhes foi atribuído. É possível notar que todos os pacientes com CAIS, anorquia bilateral e atrofia testicular fizeram tratamento cirúrgico. Com as etiologias do tipo PAIS, DEF5 α , micropênis, criptorquidia e hipospádia isolada, mais da metade dos pacientes realizou cirurgia. Do grupo de indivíduos sem diagnóstico ou com disgenesia gonadal, poucos foram submetidos a alguma correção cirúrgica.

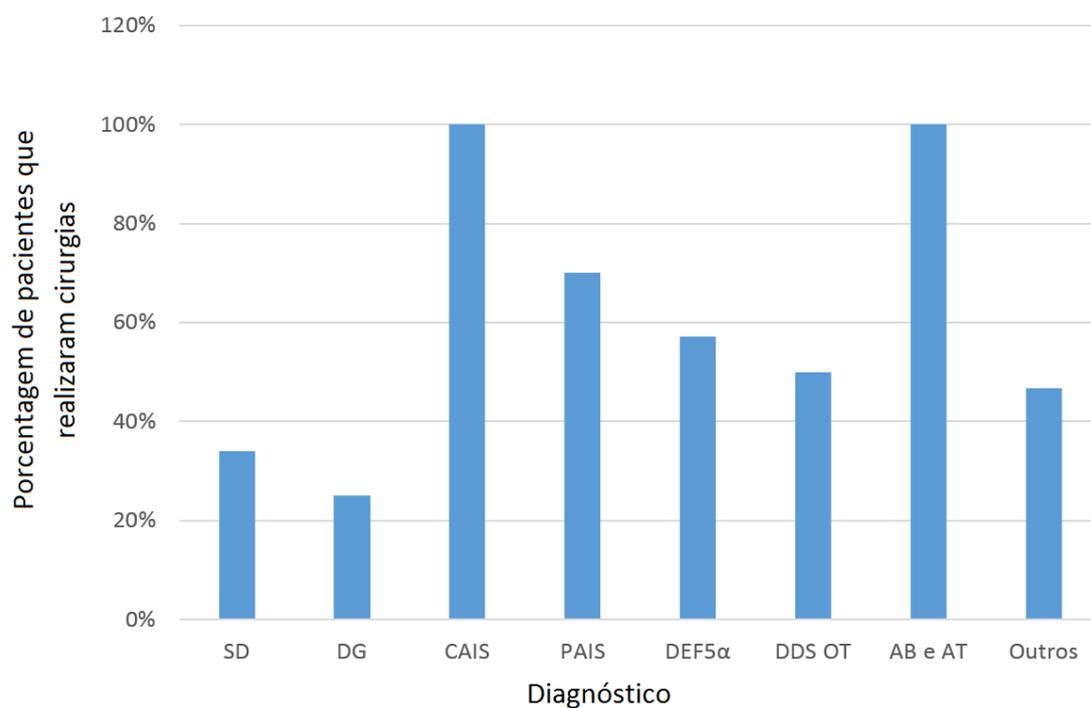


Gráfico 2 - Distribuição por diagnóstico dos pacientes DDS 46,XY do HUPES que se submeteram a cirurgia

Fonte: Elaboração da autora.

Notas: SD=Sem diagnóstico; DG=Disgenesia gonadal; CAIS=Síndrome da insensibilidade androgênica completa; PAIS=Síndrome da insensibilidade androgênica parcial; DEF5 α = eficiência de 5 α -redutase; DDS OT=Distúrbio ovotesticular do desenvolvimento sexual; AB=Anorquia bilateral; AT=Atrofia testicular; Outros=micropênis, criptorquidia, hipospádia isolada.

6 DISCUSSÃO

Indivíduos com cariótipo 46,XY e discordância entre genitália externa, sexo gonadal e sexo cromossômico são classificados como portadores de um quadro sindrômico de 46,XY DDS. Essas condições são raras, porém a condução desses casos necessita de reconhecimento precoce, avaliação por especialistas, exames laboratoriais e cirurgia para otimização dos resultados de longo prazo (INTERSEX SOCIETY OF NORTH AMERICA, 2013). O tratamento de pacientes DDS 46,XY requer uma equipe multidisciplinar, e esses indivíduos devem ser acompanhados, juntamente com suas famílias, para averiguar-se sua adaptação ao sexo social (HUGHES et al., 2006; GOLETIANI; KEITH; & GORSKY, 2007). O serviço de Genética do ambulatório do HUPES dispõe de tal equipe, e os pacientes são atendidos pelas especialidades de Endocrinologia e Urologia, contando ainda com profissionais de Psicologia e com médicos residentes das especialidades envolvidas.

Em concordância com dados disponíveis na literatura, 42% dos indivíduos do grupo selecionado para a presente pesquisa foram encaminhados ao atendimento médico do ambulatório do HUPES com poucos meses de vida. Segundo um dos estudos consultados para a elaboração deste trabalho, mais de 60% dos pacientes portadores de DDS 46,XY são encaminhados ao atendimento clínico com até um ano de idade (ABDULLAH et al., 2012). Por outro lado, os pacientes com diagnóstico de disgenesia gonadal foram os que mais tardiamente chegaram ao serviço. Gomes (2009) estudou 41 pacientes do sexo feminino com DG 46,XY, e todos haviam procurado avaliação médica por volta da segunda e terceira década de vida apresentando amenorreia primária. Dos pacientes com CAIS, sete chegaram ao ambulatório do HUPES com idade entre 0 e 9 anos, e dois, com 12 anos. Apesar de esses indivíduos apresentarem fenótipo feminino, 78% não estavam na puberdade no momento da primeira consulta. A maioria dos indivíduos DDS 46,XY são encaminhados ao atendimento médico com poucos meses de vida, e os casos de procura tardia geralmente ocorrem por apresentarem os indivíduos sintomas de amenorreia primária na puberdade no fenótipo feminino (ROSA et al., 2008; MANSOUR et al., 2012).

Menos de 10% dos genitores dos pacientes selecionados a partir dos prontuários do HUPES eram parentes consanguíneos, e aproximadamente 16% tinham histórico de casos semelhantes na família. Os autores de um dos estudos acima apontados observaram, em sua

casuística, que 70% dos genitores dos seus pacientes eram primos em primeiro grau, porém essa condição foi identificada em indivíduos com DDS 46,XX (ABDULLAH et al., 2012).

Em estudo feito na Divisão de Cirurgia Pediátrica da Universidade do Cairo, Egito, Dessouky (2001) revisou 314 prontuários e constatou que 210 indivíduos tinham DDS 46,XY. A ocorrência de casos semelhantes na família foi referida para 36 pacientes, com incidência mais elevada entre os portadores de PAIS (17) e de DEF5 α (10). Por outro lado, em um estudo que apreciou 33 casos de síndrome da insensibilidade androgênica, a história familiar positiva para DDS 46,XY foi de 70% (MELO et al., 2005). Na casuística da presente pesquisa, essa frequência foi de 16,4%, e um terço desses indivíduos com história familiar positiva tinha a síndrome da insensibilidade androgênica. Assim sendo, a frequência pode variar dentre as diferentes etiologias, sendo, porém, mais elevada nos indivíduos com AIS.

Observou-se, ainda, nos pacientes do grupo em estudo, que o principal sinal clínico de seu encaminhamento para investigação e acompanhamento por suspeita de DDS 46,XY foi a ambiguidade genital, seguida da criptorquidia. Um artigo de revisão sobre genitália ambígua aponta essa apresentação clínica como o principal motivo de encaminhamento (DAMIANI et al., 2001). O mesmo foi constatado na casuística de outro artigo consultado durante a execução deste trabalho (ANDRADE et al., 2008).

Dos indivíduos aqui estudados 76 (69%) foram criados ou registrados como do sexo masculino e 31 (28%) como do sexo feminino, dois deles tendo alterado seu registro civil para masculino. Em artigo acima referido, os pesquisadores descreveram o perfil clínico de 62 casos de distúrbios do desenvolvimento sexual, dos quais 36 foram registrados como do sexo masculino, e, entre os pacientes com cariótipo XY, apenas dois tinham registro feminino (ANDRADE et al., 2008). Brandão (2011) estudou 50 pacientes com DDS 46,XY na cidade de São Paulo, e 66% eram do gênero masculino. Tais estudos demonstram, assim, que a maioria dos pacientes com DDS 46,XY são registrados como do sexo masculino.

A presença de mosaicismo foi constatada em quatro (3,6%) indivíduos do grupo aqui examinado; dois ainda não tinham diagnóstico definido, e seu cariótipo era 45,X/46,XY; os outros dois tinham DDS ovotesticular e cariótipo 46,XX/46,XY. No trabalho publicado por Dessouky (2001), 11 dos 13 pacientes com disgenesia gonadal mista e dois dos 18 com DDS ovotesticular apresentaram mosaicismo. Nos trabalhos consultados, o mosaicismo foi encontrado apenas nessas etiologias, o que permite concluir que o cariótipo em mosaico é raro e está relacionado com a disgenesia gonadal mista e com o DDS ovotesticular (CHANG;

CLARK; BACHMAN, 1990; KROB; BRAUN; KUHNLE, 1994; KRSTIC et al., 2000; LIPAY; BIANCO; VERRESCHI, 2005).

As gônadas foram palpáveis em 74% dos pacientes com DDS 46,XY aqui estudados, no entanto, 57% encontravam-se fora da formação labioescrotal. Na casuística de Andrade e colaboradores (2008), todos os pacientes tinham gônadas não palpáveis, em bolsa labioescrotal ou em região inguinal. Nessas condições, a orquidopexia foi realizada em 11 pacientes, e a gonadectomia, em 27, sendo este último procedimento importante para evitar a evolução de possíveis tumores (ROCHA et al., 2010). Um artigo de revisão sobre criptorquidia, mostra que essa é uma anomalia muito comum da genitália masculina, afetando de 2% a 4% dos bebês desse gênero, principalmente recém-nascidos prematuros (HUTSON et al., 2010). No entanto, o resultado da orquidopexia a longo prazo é controverso, havendo risco de câncer cinco a dez vezes maior do que o normal. Nesses casos, a gonadectomia seria o tratamento mais adequado, e os autores chamam a atenção para a importância da investigação etiológica dessa condição.

Apenas 42 pacientes estavam com mais de nove anos por ocasião da última consulta no HUPES, e 76% deles estavam bem adaptados ao seu sexo social e civil. Entre os 20 pacientes com 18 anos ou mais, nove já tinham vida sexual ativa até a data da última consulta. Um estudo com 16 casos de DDS 46,XY mostrou que crianças e adolescentes com DDS têm problemas sociais, comportamentais e de adaptação, principalmente após cirurgia corretiva, procedimento esse mais elevado em indivíduos do sexo masculino (ZHU et al., 2012). Pesquisadores estudaram 64 pacientes com DDS, dos quais 35 foram criados como do sexo feminino, 29 como do masculino e nove não possuíam registro civil. Nesse grupo, 28 indivíduos eram DDS 46,XY. O sexo de criação e a identidade de gênero foram concordantes, exceto nos pacientes com hipospádia perineal com resposta normal das células de Leydig (AMMINI et al., 2002). Essas observações suportam a teoria de que a exposição pré-natal a andrógenos pode afetar a adequação de gênero.

Diversos estudos mostram que um percentual significativo de indivíduos com DDS 46,XY ficam sem definição de diagnóstico etiológico (NG; AHMED; HUGHES, 2000; CHIPASHVILI; KRISTESASHVILI; KOPALIANI, 2006; ABDULLAH et al., 2012). Na presente casuística, observou-se que 47 pacientes (43%) não tinham diagnóstico devidamente esclarecido, o que pode ter acontecido por falta de exames complementares como o

diagnóstico molecular, de difícil acesso em rotina de hospitais públicos por ser um procedimento dispendioso (HACKEL et al., 2005; SARAFOGLOU & AHMED, 2012).

Desses distúrbios, o diagnóstico etiológico mais comum no presente trabalho foi a síndrome da insensibilidade androgênica. Em estudo que analisou 45 casos de distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XY, 48% dos pacientes tinham AIS (ABDULLAH et al., 2012). Esses dados demonstram que essa condição é a mais comum entre os indivíduos com transtorno do desenvolvimento sexual 46,XY. Todos os pacientes com a síndrome da insensibilidade androgênica completa aqui estudados foram registrados como do sexo feminino em vista do fenótipo que apresentavam, o que foi confirmado em outras pesquisas (AHMED et al., 2000; BOEHMER et al., 2001; CORRÊA et al., 2005; MELO et al., 2005; CHIPASHVILI; KRISTESASHVILI; KOPALIANI, 2006; HUGUES et al., 2012; SUBRAMANIAM et al., 2013).

A deficiência de 5 α -redutase tipo 2 é uma condição que apresenta genitália externa ambígua com hipospádia perineoscrotal, pseudovagina, micropênis e criptorquidia. Por essa aparência fenotípica, os portadores desses transtornos geralmente são criados como se fossem do sexo feminino. Entretanto, alguns indivíduos afetados são suficientemente virilizados ao nascer ou na primeira infância (ANDERSSON; RUSSELL, 1990; THIGPEN et al., 1993; SINNECKER et al., 1996; HACKEL et al., 2005). Durante a puberdade, ocorre virilização, frequentemente acompanhada por uma mudança de identidade de gênero, do sexo feminino para o masculino (MÉNDEZ et al., 1995; VILCHIS et al., 2000, 2010). Entre os pacientes que constituíram a amostra pesquisada por Dessouky (2001), 31 mudaram do gênero feminino para o masculino, e essa frequência foi maior entre os indivíduos com DEF5 α (52%). No presente estudo, chamou a atenção o fato de que, dos 16 pacientes com DEF5 α , 11 foram registrados como do sexo feminino e um deles alterou seu registro civil.

Apenas 38% dos pacientes cadastrados no ambulatório do HUPES continuavam em acompanhamento por ocasião da coleta dos dados para este trabalho, e a taxa de abandono foi maior por parte daqueles que não tinham tido diagnóstico esclarecido. Na literatura disponível, não foram encontrados estudos que fizessem alusão a permanência ou desistência do acompanhamento ambulatorial de indivíduos com DDS 46,XY, o mesmo ocorrendo em relação à possível vida sexual ativa desses pacientes.

O principal tratamento para os distúrbios do desenvolvimento sexual é o cirúrgico, no entanto, a frequência dos indivíduos que realizam cirurgia corretiva é entre 1 e 2/1 000

nascidos vivos (BLACKLESS et al., 2000). Neste trabalho, observou-se que 47% dos pacientes atendidos no ambulatório do HUPES não tinham sido submetidos a procedimentos cirúrgicos, o que pode ser atribuído ao fato de que muitos deles eram ainda menores de 10 anos de idade. No entanto, 53% dos pacientes haviam sido submetidos a, pelo menos, um procedimento cirúrgico. A maior frequência foi em casos de CAIS, atrofia bilateral e anorquia testicular, PAIS e DEF5α. As cirurgias realizadas tinham como finalidade a adequação fenotípica dos indivíduos ao respectivo gênero. Os dois pacientes que solicitaram alteração para o sexo masculino em seu registro civil foram submetidos a cirurgia de masculinização da genitália; um realizou orquidopexia e ortofaloplastia, e o outro, uretroplastia. Dessouky (2001) refere 131 gonadectomias e 160 uretroplastias anotadas nos prontuários que examinou, sendo esses os procedimentos cirúrgicos mais realizados. E acrescenta que, com a reconstrução cirúrgica da ambiguidade genital, procedeu-se, também, à excisão de todos os órgãos genitais internos contraditórios ao sexo atribuído, para que tanto a genitália interna quanto a externa se tornassem concordantes com o sexo então atribuído a esses indivíduos.

Apenas 29% dos indivíduos do grupo estudado encontravam-se em terapia de reposição hormonal (TRH), 34% deles ainda sem diagnóstico. Estudos apontam que essa terapia é importante para simular a puberdade e auxiliar na formação das características sexuais secundárias, contudo é um tratamento complementar e menos expressivo em comparação com a cirurgia (HUGHES et al., 2006; GOLETIANI; KEITH; GORSKY, 2007; MOTA et al., 2012; PARIS et al., 2012). Na população observada por Dessouky (2001), a TRH havia sido aplicada em todos os casos.

O presente estudo apresenta determinadas limitações, em vista da ausência de uniformidade constatada no preenchimento dos dados dos prontuários consultados, anotados não somente por diferentes profissionais mas também em momentos diversos.

6.1 PERSPECTIVAS DE ESTUDOS FUTUROS

a) Este trabalho dá embasamento para a realização de estudos que permitam avaliação molecular desses indivíduos visando a um diagnóstico complementar.

b) Há, ainda, a possibilidade de investigação e identificação de marcadores ancestrais para as diferentes síndromes DDS 46,XY.

c) A partir da análise dos dados de adequação ao gênero e de abandono do acompanhamento ambulatorial pelos especialistas do HUPES, nota-se a importância de se estabelecer um programa de busca ativa desses pacientes.

7 CONCLUSÃO

O presente trabalho permitiu as conclusões arroladas a seguir a respeito dos pacientes com DDS 46,XY atendidos no ambulatório de anomalias do desenvolvimento sexual do serviço de Genética do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia, no período de 1993 a 2013.

a) Os distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XY são condições raras, e entre eles, as etiologias mais comuns detectadas foram: a síndrome da insensibilidade androgênica (17%), a deficiência de 5 α -redutase (15%) e as disgenesias gonadais (6%). O diagnóstico etiológico não foi possível para 43% dos pacientes.

b) A primeira avaliação desses pacientes ocorreu antes dos dez anos de idade em mais de 50% dos casos. O motivo principal de encaminhamento ao ambulatório foi a presença de ambiguidade genital.

c) Todos os pacientes com diagnóstico de CAIS e 69% dos portadores de DEF5 α foram registrados como do gênero feminino.

d) A existência de consanguinidade entre os genitores foi considerada baixa quando comparada com os dados obtidos na literatura disponível, porém a frequência de história familiar foi condizente com esses dados.

e) Todos os pacientes estudados estavam cadastrados no serviço de referência, e 62% deles continuavam sendo acompanhados.

f) O perfil clínico dos pacientes estudados está de acordo com os achados na literatura.

REFERÊNCIAS

- ABDULLAH M. A. et al. Disorders of sex development among Sudanese children: 5-year experience of a pediatric endocrinology clinic. **J Pediatr Endocrinol Metab**, Khartoum, v. 25, n. 12, p. 1065-1072, 2012.
- AHMED S. F. et al. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. **J of Clin Endocrinol Metab**, Cambridge, v. 85, n. 2, p. 658-665, 2000.
- AL HERBISH A. S. et al. Sex reassignment: challenging problem current medical and religious guidelines. **Ann Saudi Med**, Riyadh, v. 16, n. 1, p. 12-15, 1996.
- ALJURAYYAN N. Imaging of disorder of sex development. **Ann Saudi Med**, Riyadh, v. 33, n. 4, p. 363-367, 2013.
- AMMINI A. C. et al. Clinical profile, gender identity and long-term follow up of patients with ambiguous genitalia in India. **J Pediatr Endocrinol Metab**, Stanford, v. 15, n. 4, p. 423-430, 2002.
- ANDERSSON S.; RUSSELL D. W. Structural and biochemical properties of cloned and expressed human and rat steroid 5 α -reductases. **Proc Natl Acad Sci USA**, Dallas, v. 87, n. 10, p. 3640-3644, 1990.
- ANDRADE J. G. R. et al. Perfil clínico de 62 casos de distúrbios da diferenciação sexual. **Rev Paul Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 4, p. 321-328, 2008.
- BARTHOLD J. S.; GONZÁLEZ R. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. **J Urol**, Wilmington, v. 170, n. 6, p. 2396-2401, 2003.
- BERNE R. M. et al. **Berne & Levy Fisiologia**, Elsevier, São Paulo, p. 98-990, 2008.
- BLACKLESS M. et al. How sexually dimorphic are we? Review and synthesis. **Am J Hum Biol**, Providence, v. 12, n. 2, p. 151-166, 2000.
- BLECHER S. R.; ERICKSON R. P. Genetics of sexual development: a new paradigm. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, Guelph, v. 143, n. 1, p. 3054-3068, 2007.
- BOEHMER A. L. M. et al. Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, Cambridge, v. 86, n. 9, p. 4151-4160, 2001.
- BONGIOVANNI, A. M. The adrenogenital syndrome with deficiency of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase. **J Clin Invest**, Pennsylvania, v. 41, n. 11, p. 2086-2092, 1962.
- BOSE H. S. et al. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. **N Engl J Med**, San Francisco, v. 335, n. 25, p. 1870-1878, 1996.

BOUVATTIER C. **How and when to evaluate hypospadias?**.Le Kremlin-Bicêtre, 2013. Arch Pediatr. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992834>>. Acesso em: 28 out. 2013.

BRANDÃO M. P. **Análise do gene MAMLD1 (CXorf6) em pacientes com distúrbios do desenvolvimento sexual 46, XY de origem indeterminada**. 2011. Tese (Doutorado em Ciências) - Programa de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo.

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 ago. 2012.

CABRAL D. F.; MACIEL-GUERRA A. T.; HACKEL C. Mutations of androgen receptor gene in Brazilian patients with male pseudohermaphroditism. **Braz J Med Biol Res**, Ribeirão Preto, v. 31, n. 6, p. 775-778, 1998.

CHAMBERLAIN, N. L.; DRIVER, E.D.; MIESFELD, R.L. The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. **Nucleic Acids Res**, v. 22, p. 3181-3186, 1994.

CHANG H. J.; CLARK R. D.; BACHMAN H. The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism: an analysis of 92 prenatally diagnosed cases. **Am J Med Genet**, Los Angeles, v. 46, n. 1, p. 156-167, 1990.

CHASSOT A. A. et al. Activation of beta-catenin signaling by Rspo1 controls differentiation of the mammalian ovary. **Hum Mol Genet**, Nice, v. 17, n. 9, p. 1264-1277, 2008.

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, p. 98-102, 2005.

CUMMINGS A.M.; KAVLOCK R. J. Function of sexual glands and mechanism of sex differentiation. **J Toxicol Sci**, Carolina do Norte, v. 29, n. 3, p. 167-178, 2004.

DAMIANI D. et al. Genitália ambígua: diagnóstico diferencial e conduta. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 45, n. 1, p. 37-47, 2001.

DAMIANI D. et al. Hermafroditismo verdadeiro: experiência com 36 casos. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 49, n. 1, p. 71-78, 2005.

- DESSOUKY N. M. Gender assignment for children with intersex problems: an egyptian perspective. **Egyp J Surg**, Cairo, v. 20, n. 2, p. 499-515, 2001.
- DOMENICE S. et al. Aspectos moleculares da determinação e diferenciação sexual. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 46, n. 4, p. 433-443, 2002.
- FERGUSON L.; AGOULNIK A. I. Testicular cancer and cryptorchidism. **Front Endocrinol**, Miami, v. 4, n. 32, p. 01-09, 2013.
- FLEMING A.; VILAIN E. The endless quest for sex determination genes. **Clin Genet**, Los Angeles, v. 67, n. 1, p. 15-25, 2004.
- GABRICH P. N. et al. Penile anthropometry in Brazilian child and adolescent. **J Ped**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 5, p. 441-446, 2007.
- GEBARA, O. C. E. et al. Efeitos cardiovasculares da testosterona. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 79, n. 6, p. 644-649, 2002.
- GOLETIANI N. V.; KEITH D. R.; GORSKY S. J. Progesterone: review of safety for clinical studies. **Exp Clin Psychopharmacol**, Massachusetts, v. 15, n. 5, p. 427-444, 2007.
- GOMES C. R. **Análise clínica e molecular de pacientes com distúrbios do desenvolvimento gonadal**. 2009. Tese (Doutorado em Ciências) -Programa de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo.
- GOTTLIEB B. et al. The androgen receptor gene mutations database: 2012 update. **Human Mutation**, Canada, v. 33, n. 5, p. 887-894, 2012.
- GRUMBACH M. M.; HUGHES I. A.; CONTE F. A. Disorders of sex differentiation. In: LARSEN P. R. et al. (eds): **Williams textbook of endocrinology**. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003, p. 842-1003, 2003.
- GRUMBACH M. M.; VAN WYK J. J.; WILKINS L. Chromosomal sex in gonadal dysgenesis (ovarian agenesis): relationship to male pseudohermaphroditism and theories of human sex differentiation. **J Clin Endocrinol Metab**, San Francisco, v. 15, n. 10, p. 1161-1193, 1955.
- HACKEL C. et al. Deficiência de 5 α -redutase tipo 2: experiências de Campinas (SP) e Salvador (BA). **Arq Bras End Metab**, Campinas, v. 49, n. 1, p. 103-111, 2005.
- HADJIATHANASIOU C. G. et al. True hermaphroditism: genetic variants and clinical management. **J Pediatr**, Paris, v. 125, n. 5, p. 738-744, 1994.
- HANNEMA S. E.; HUGHES L. A. Regulation of Wolffian duct development. **Horm Res**, Cambridge, v. 67, n. 3, p. 142-151, 2007.
- HASHEMIPOUR M.; GHASEMI M.;HOVSEPIAN S. A case of congenital lipoid adrenal hyperplasia. **Int J Prev Med**, Isfahan, v. 3, n. 7, p. 510-514, 2012.
- HIIPAKKA, R.A.; LIAO, S. Molecular mechanism of androgen action. **TEM**, Chicago, v. 9, n. 8, p. 317-324, 1998.

HOMO sapiens androgen receptor (AR), RefSeqGene on chromosome X.Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NG_009014.2?from=5001&to=191588&rep ort=genbank>. Acesso em: 12 jan. 2013.

HUANG B. et al. Autosomal XX sex reversal caused by duplication of SOX9. **Am J Med Genet**, San Francisco, v.87, p. 349-453, 1999.

HUGHES I. A. Disorders of sex development: a new definition and classification. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, Cambridge, v. 22, n. 1, p. 119-134, 2008.

HUGHES I. A. et al. Consensus statement on management of intersex disorders. **Arch Dis Child**, v. 91, n. 1, p. 554-563, 2006.

HUGUES I. A. et al. Androgen insensitivity syndrome. **Semin Reprod Med**, Cambridge, v. 30, n. 5, p. 432-442, 2012.

HUTSON J. M. et al. Cryptorchidism. **Semin Pediatr Surg**, Philadelphia, v. 19, n. 3, p. 215-224, 2010.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo demográfico 2010: características da população - Amostra.** Bahia: IBGE; 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/temas.php?sigla=ba&tema=censodemog2010_amostra>. Acesso em: 10 nov. 2013.

INTERSEX SOCIETY OF NORTH AMERICA. **How common is intersex?**. Disponível em: <<http://www.isna.org/faq/frequency>>. Acesso em: 21 out. 2013.

JOHN M. **Evaluation and treatment of cryptorchidism.** Comparative effectiveness review summary guides for clinicians, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24156114>>. Acesso em: 30 out. 2013.

JORDAN A. et al. Up-regulation of WNT-4 signaling and dosage sensitive sex reversal in humans. **Am J Hum Genet**, Los Angeles, v. 68, n. 5, p. 1102-1109, 2001.

KALUM T. et al. A case series of five Sri Lankan patients with ovotesticular disorder of sex development. **Clin Pediatr Endocrinol**, Colombo, v. 21, n. 4, p. 69-73, 2012.

KATSUMATA N. Genetic defects in pregnenolone synthesis. **Pediatr Endocrinol Rev**, Tokyo, v. 10, n. 1, p 98-109, 2012.

KAYES O. et al. Therapeutic strategies for patients with micropenis or penile dysmorphic disorder. **Nat Rev Urol**, London, v. 9, n. 9, p. 499-507, 2012.

KIM Y. et al. Fgf9 and Wnt4 act as antagonistic signals to regulate mammalian sex determination. **PLoS Biol**, Durham, v. 4, n. 6, p. 1000-1009, 2006.

KOCER A. et al. Germ cell sex determination in mammals. **Mol Hum Reprod**, Edinburgh, v.15, n. 4, p. 205-213, 2009.

KOFMAN-ALFARO S. Clinical, cytogenetic, endocrinological and histological studies in true hermaphrodites. **Rev Invest Clin**, Cuauhtémoc, v. 44, n. 2, p. 229-234 1992.

- KOOPMAN P. et al. Male development of chromosomally female mice transgenic for *Sry*. **Nature**, London, v. 351, p. 117-121, 1991.
- KROB G.; BRAUN A.; KUHNLE U. True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology. **Eur J Pediatr**, Munich, v. 153, n. 1, p. 02-10, 1994.
- KRSTIC Z.D. et al. True hermaphroditism: 10 years' experience. **Pediatr Surg Int**, Belgrade, v. 16, n. 8, p. 580-583, 2000.
- LATRONICO A. C. et al. Hipoplasia das células de Leydig. **Arq Bras End Metab**, São Paulo, v. 49, n. 1, p. 83-86, 2005.
- LE CAIGNEC C., et al. 46,XY gonadal dysgenesis: evidence for autosomal dominant transmission in a large kindred. **Am J Med Genet**, Paris, v. 116, n. 1, p. 37-43, 2003.
- LIPAY M. V. N.; BIANCO B.; VERRESCHI I. T.N. Disgenesias gonadais e tumores: aspectos genéticos e clínicos. **Arq Bras End Metab**, São Paulo, v. 49, n. 1, p. 60-70, 2005.
- MACIEL-GUERRA A. T.; GUERRA-JÚNIOR G. **Menino ou menina?: distúrbios da diferenciação do sexo**. São Paulo: Manole, 2010. p. 119-121.
- MacLAUGHLIN D. T.; DONAHOE P. K. Sex determination and differentiation. **N Engl J Med**, Massachusetts, v. 350, n. 4, p. 367-378, 2004.
- MANSOUR S. M. et al. Does MRI add to ultrasound in the assessment of disorders of sex development? **Eur J Radiol**, Cairo, v. 81, n. 9, p. 2403-2410, 2012.
- MARGOTTO P. R. Hiperplasia congênita da supra-renal. In: _____. **Assistência ao recém-nascido de risco**. 2. ed. Brasília: Porfiro, 2004. p. 155-159.
- MATSUMOTO T et al. The androgen receptor in health and disease. **Annu Rev Physiol**, Tokushima, v.75, p. 20.1-20.24, 2012.
- McCLELLAND K.; BOWLES J.; KOOPMAN P. Male sex determination: insights into molecular mechanisms. **Asian J Androl**, Brisbane, v. 14, p. 164-171, 2012.
- MELLO M. P.; ASSUMPÇÃO J. G.; HACKEL C. Genes envolvidos na determinação e diferenciação do sexo. **Arq Bras Endocrinol Metab**, Campinas, v. 49, n. 1, p. 14-25, 2005.
- 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.
- MÉNDEZ J. P. et al. Male pseudohermaphroditism due to primary 5 alpha-reductase deficiency: variation in gender identity reversal in seven Mexican patients from five different pedigrees. **J Endocrinol Invest**, México, v. 18, n. 3, p. 205-213, 1995.
- MILLER W. L.; AUCHUS R. J. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. **Endocrine Reviews**, San Francisco, v. 32, n. 1, p. 81-151, 2011.

- MORRISJ. M. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. **Am J Obstet Gynecol**, Connecticut, v. 65, n. 6, p. 1192-1211, 1953.
- MOTA B. C. et al. Síndrome da insensibilidade androgênica: perfil clínico e epidemiológico de uma série de casos. **R Ci Med Biol**, Salvador, v.11, n.2, p.129-133, 2012.
- NG K. L.; AHMED S.F.; HUGHES I. A. Pituitary-gonadal axis in male undermasculinisation. **Arch Dis Child**, Cambridge, v. 82, n. 1, p. 54-58, 2000.
- NUSSBAUM R. L.; McINNES R. R. **Thompson & Thompson - Genética Médica**. Elsevier, São Paulo: Elsevier, 7. ed., p. 111-114, 2008.
- PARIS F. et al. Disorders of sex development: neonatal diagnosis and management. **Endocr Dev**, Montpellier, v. 22, n. 1, p. 56-71, 2012.
- PELLEGRINO M.; MAIORINO R.; SCHONAUER S. WNT4 signaling in female gonadal development. **Endocr Metab Immune Disord Drug Targets**, Bari, v. 10, n. 2, p. 168-174, 2010.
- PEREIRA W. L. A. et al. Atrofia testicular em alouatta caraya mantido em cativeiro: relato de caso. **Acta Vet Bra**, Belém, v.3, n.4, p.177-181, 2009.
- PERRAULT M.; KLOTZ B.; HOUSSET E. Two cases of Turner syndrome with deaf-mutism in two sisters. **Bull Mem Soc Med Hop Paris**, Paris, v. 67, n. 2, p. 79-84, 1951.
- PHELAN J. K.; McCABE E. R. B. Mutations in NR0B1 (DAX1) and NR5A1 (SF1) responsible for adrenal hypoplasia congenita. **Hum Mutation**, Los Angeles, v.18, n. 6, p. 472-487, 2001.
- PIPREK R. P. Molecular and cellular machinery of gonadal differentiation in mammals. **Int J Dev Biol**, Kraków, v. 54, n. 1, p. 779-786, 2010.
- PRADER A. Der genital befund beim pseudohermaphroditismus femininus des kongenitalen adrenogenitalen syndrome. **Helv Pediatr Acta**, Berlim, v. 9, n. 3, p. 231-248, 1954.
- QUIGLEY C. A. et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. **Endocr Rev**, Stanford, v. 16, n. 5, p. 271-320, 1995.
- ROCHA V. B. C. et al. **Análise da casuística de disgenesia gonadal pura em um serviço de referência em distúrbios da diferenciação do sexo**. In: CONGRESSO INTERNO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UNICAMP, 18., 2010. Campinas. Anais Eletrônicos. Campinas: UNICAMP, 2010. Disponível em: <<http://www.prp.unicamp.br/pibic/congressos/xviiiicongresso/resumos/084179.pdf>>. Acesso em: 24 out. 2013.
- ROSA R. F. M. et al. Amenorréia primária e cariótipo XY: identificando pacientes em risco. **Rev Bras Ginecol Obstet**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 11, p. 566-572, 2008.
- SÁGODI L. et al. Pure 46,XY gonadal dysgenesis. **Orv Hetil**, Gyermekosztály, v. 151, n. 48, p. 1991-1995, 2010.

SARAFLOU K.; AHMED S. F. Disorders of sex development: challenges for the future. **J Clin Endocrinol Metab**, Minnesota, v. 97, n. 7, p. 2292-2294, 2012.

SHERBET D. P. et al. Biochemical factors governing the steady-state estrone/estradiol ratios catalyzed by human 17 β -hydroxysteroid dehydrogenases types 1 and 2 in HEK-293 cells. **Endocrinology**, Dallas, v. 150, n. 9, p. 4154-4162, 2009.

SIMPSON J. L. Dysgenesis gonadal type XX. **Scientific Publications**, Cambridge, v. 48, n. 1, p.805-806, 1990.

SINNECKER G. H. G. et al. Phenotypic classification of male pseudo-hermaphroditism due to steroid 5 α -reductase 2 deficiency. **Am J Med Genet**, New York, v. 63, n. 1, p. 223-230, 1996.

SLOMINSKI A. et al. The cytochrome P450 sc system opens an alternate pathway of vitamin D3 metabolism. **FEBS J**, Tennessee, v. 272, n. 10, p. 4080-4090, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Guerra-Júnior G.; Damiani D. **Hermafroditismo verdadeiro: diagnóstico e tratamento**, setembro de 2004. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/5_volume/22-Hermafrodi.pdf>. Acesso em: 17 out. 2013.

SUBRAMANIAM A. et al. Androgen insensitivity syndrome: ten years of our experience. **Front Biosci**, Lucknow, v. 5, n. 1, p. 779-784, 2013.

SWYER G. I. Male pseudohermaphroditism: a hitherto undescribed form. **Br Med J**, London, v.17, n. 2, p. 709-712, 1955.

THIGPEN A. E. et al. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 α -reductase isozyme expression. **J Clin Invest**, Dallas, v. 92, n. 2, p. 903-910, 1993.

TONG S. Y.; HUTSON J. M.; WATTS L. M. Does testosterone diffuse down the Wolffian duct during sexual differentiation?. **J Urol**, Melbourne, v. 155, n. 6, p. 2057-2059, 1996.

TUCKEY R. C. et al. Human cytochrome P450 sc (CYP11A1) Catalyzes epoxide formation with ergosterol. **Drug Met and Disp**, Western, v. 40, n. 3, p. 436-444, 2012.

UROKIDS. Clínica de Urologia Infantil, 2013. **Hipospádia**. Disponível em: <<http://www.urokids.com.br/doencas-urokids-urologia-infantil-hipospadia.html>>. Acesso em: 30 out. 2013.

VILCHIS F. et al. Identification of missense mutations in the SRD5A2 gene from patients with steroid 5 α -reductase 2 deficiency. **Clin Endocrinol**, v. 52, n. 3, p. 383-387, 2000.

VILCHIS F. et al. Molecular analysis of the SRD5A2 in 46,XY subjects with incomplete virilization: the P212R substitution of the steroid 5 α -reductase 2 may constitute an ancestral founder mutation in Mexican patients. **J Androl**, México, v. 31, n. 4, p. 358-364, 2010.

VUPPUTURI M.; KANDEPU M.; DEVIREDDY H. R. **5 α -reductase type 2 deficiency: response to dihydrotestosterone gel**. Amalapuram, 2013. Indian J Pediatr. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12098-013-1032-9>>. Acesso em: 25 out. 2013.

WIERSMA R. True hermaphroditism in Southern Africa: the clinical picture. **Pediatr Surg Int**, KwaZulu-Natal. v. 20, n. 5, p. 363-368, 2004.

WILHELM D.; PALMER S; KOOPMAN P. Sex determination and gonadal development in mammals. **Physiol Rev**, Brisbane, v. 87, n. 1, p. 01-28, 2007.

ZHU D. et al. Quality of life evaluation in juveniles with disorders of sexual development. **Pediatr Surg Int**, Wuhan, v. 28, n. 11, p. 1119-1123, 2012.

APÊNDICE 1
PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO DE 46XY, DDS

Serviço de Genética Médica - HUPES - UFBA
PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO DE DDS 46,XY

Nome: _____ Reg: _____

Data de nascimento: ___/___/___ Data 1ª consulta: ___/___/___ Mud. Reg. Civil _____

Sexo de criação: () Fem () Mas Consanguinidade: () sim () não Cariótipo: _____

Motivo de encaminhamento: _____

Procedência: () Capital () Interior Suspeita diagnóstica: _____

Descrição da genitália (inicial)

Falus = _____ Gônadas palpáveis () não () sim, unilateral () sim, bilaterais

Nº orifícios: _____ Localização das gônadas _____ Útero: () sim () não

Formação labioescrotal () fusionadas () parcialmente fusionadas

Idade na última consulta ___/___/___

Cirurgias:

Data: ___/___/___ P. Cirúrgico: _____

Anatomia patológica: _____

Data: ___/___/___ P. Cirúrgico: _____

Anatomia patológica: _____

Terapia de reposição hormonal: () sim () não Idade de início: _____

Ajuste psicológico: () sim () não Vida sexual: () sim () não

Histórico Familiar: () sim () não

ANEXO 1

PROTOCOLO DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA



Universidade Federal da Bahia
Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos
Rua Augusto Viana, s/n - Canela - CEP: 40.110-060 – Salvador - Bahia
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP
Tel.: (71) 3339-6394 FAX: (71) 3339-6228

FORMULÁRIO DE APROVAÇÃO
PROT. CEP - 024/2007

O Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos avaliou o Projeto abaixo descrito.

Título do Projeto de Pesquisa: Pseudohermafroditismo masculino: aspectos genéticos, psicológicos, sociais e perspectivas de tratamento visando a adequação psicosssexual e os direitos humanos.

Pesquisador Responsável: Luciana Mattos Barros Oliveira

Data do Parecer: 10 de julho 2007.

Parecer: Projeto Aprovado

Atenciosamente,

Mania Cristina T. Cangussu
Dr.^a Mania Cristina Teixeira Cangussu
Coordenadora do CEP/Com-HUPES