

Anomalias do desenvolvimento sexual

Abnormalities of sexual development

Mauri José Piazza¹

RESUMO

As anormalidades da diferenciação sexual são infrequentes na prática clínica. A caracterização de uma ampla variedade de síndromes tem sido muitas vezes confusa, necessitando, com relativa frequência, a consulta de múltiplos livros e uso constante de referências para uma correta compreensão. O presente artigo tem a proposta de revisar as entidades mais frequentes, seus métodos diagnósticos e sua conveniente orientação.

Palavras-chave:

Anomalias Congênitas
Anomalias Urogenitais
Genética Médica

ABSTRACT

Abnormal sexual differentiation is not frequently seen in an individual clinician's practice. The categories of many syndromes in this area require special and constant references to review many papers and books to understand these abnormalities. In this paper, the most frequent syndromes are described, and their diagnostic methods and proposals for correct orientation are provided.

Keywords:

Congenital abnormalities
Uro-genital abnormalities
Genetics medical

1. Professor Titular de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná - Curitiba - PR - **Endereço para correspondência:** Rua Padre Agostinho 1923 - ap. 701 - Curitiba - PR - CEP: 80710-000 - **e-mail:** mauripiazza@hotmail.com.

A caracterização exata de anormalidades da diferenciação sexual é um requerimento necessário na prática clínica. Sua exata compreensão torna-se necessária voltada principalmente para um diagnóstico preciso e conveniente orientação terapêutica. São diversas as entidades e, entre estas, as mais importantes serão caracterizadas nesta revisão

DISGENESIAS GONADAIS

Gônada disgenética é aquela gônada que não se desenvolveu completamente ou teve diferenciação apenas parcial. Estas gônadas são encontradas em indivíduos:

- Somaticamente masculinos, como na Síndrome de Klinefelter (47XXY)
- Somaticamente femininos, como na Disgenesia Gônado-Somática (DGS), na Síndrome de Turner (ST) e afins e na Disgenesia Gonadal Pura (DGP);
- Somaticamente com ambiguidade genital, como na Disgenesia Gonadal Mista (DGM), dita também disgenesia gonadal assimétrica.

Tanto a DGS quanto a DGP apresentam-se clinicamente com retardo do desenvolvimento puberal total ou parcial e sem, ou com poucos, caracteres sexuais secundários desenvolvidos. A etiologia das disgenesias gonadais está relacionada com anomalias dos cromossomos sexuais na grande maioria dos casos. Podendo-se encontrar uma grande multiplicidade de cariótipos, sendo os mais frequentes: 45, X, 46, XX/45, X, 45, X/46, XY ou outros mosaicismos na DGS; 46, XX ou 46, XY (Síndrome de Swyer) na DGP; 45, X/46, XY na DGM.

As gônadas disgenéticas têm como características serem compostas por uma estria de tecido conjuntivo, vasos e restos embrionários do hilo gonadal. Tais gônadas habitualmente são desprovidas de células germinativas-gametas e, conseqüentemente, inexistente produção hormonal. Na DGP é essencial a caracterização do cariótipo, pois embora na sua maioria seja 46, XX, naquelas com o cariótipo 46, XY ou nos mosaicismos que contenham um fragmento do cromossomo Y, há maior risco (25 a 30%) para o desenvolvimento das neoplasias gonadais, tais como gonadoblastomas, disgerminomas ou tumores do seio endodérmico.¹

Na DGM ou assimétrica,² coexistem de um lado uma gônada disgenética e do outro, um testículo. Como consequência disto, há do lado da gônada disgenética o desenvolvimento de estruturas Mullerianas e, do outro lado, pela presença do testículo e do fator inibidor de Muller (AMH), há inibição na formação destas estruturas. Os genitais externos se apresentam com graus variáveis de masculinização e poderão variar desde genitais externos masculinos, ambíguos com diferentes graus de hipos-

padia ou mesmo completamente femininos. A gônada disgenética deverá ser retirada e a terapêutica hormonal complementar dependerá da orientação sexual previamente estabelecida.

Em síntese, os protocolos terapêuticos recomendados nas disgenesias gonadais constam basicamente da reposição hormonal com associação estro-progestogênica para permitir perfeito desenvolvimento sexual. Quanto à ressecção cirúrgica das gônadas disgenéticas, esta é necessária quando existir maior risco para a ocorrência de neoplasias.

FALÊNCIA/INSUFICIÊNCIA OVARIANA PREMATURA (FOP, IOP)

Constitui-se na interrupção precoce da função ovariana antes dos 40 anos de idade, com conseqüentes manifestações clínicas de hipostrogenismo e níveis elevados de gonadotrofinas (FSH, LH) e níveis plasmáticos baixos do AMH. Como fatores causais encontram-se os genéticos, imunológicos-autoimunes, tóxico-ambientais (drogas quimioterápicas, tipo alquilantes) e procedimentos cirúrgicos ou radioterápicos. Entre as possíveis causas genéticas, têm destaque as ligadas a:

- Ausência de um cromossomo X (45, X)
- Mutações no cromossomo X frágil (tipo Xq27.3 ou Xq26-q28)
- Trisomia do X (47, XXX)
- Autossômicas com erros enzimáticos: Galactosemia, deficiência da enzima 17-hidroxilase
- Translocações no braço longo do cromossomo X (Xq13-26)

Com a instalação do quadro clínico, na FOP estarão presentes todas as manifestações do hipostrogenismo, acrescidas de distúrbios cardiovasculares, urogenitais, metabólicos e cerebrais. Deste modo, as alterações degenerativas ocorrerão precocemente com sensível piora das condições de vida. Outro ponto essencial, e frequentemente necessário, é avaliar o potencial reprodutivo destas pacientes, pois tratando-se de pacientes jovens há que se determinar a existência ou não de células germinativas nos ovários.

A avaliação através das dosagens hormonais, como a do FSH e do AMH, permite aferir de modo indireto tal possibilidade, mas somente com a biópsia ovariana será possível estimar o prognóstico definitivo. Inexistindo folículos ovarianos nestas pacientes desejosas de gestar, há a possibilidade de fertilização *in vitro* com o emprego de oócitos de doadoras ou, mesmo, apesar dos resultados precários, do transplante de tecido ovariano *in situ* ou mesmo heterotópico. Tendo sido confirmado o diagnóstico da FOP há que se iniciar de imediato a reposição com a combinação estrogênios-progestogênios, conforme esquemas clássicos de substituição hormonal.

PSEUDO-HERMAFRODITISMO FEMININO

Nesta entidade, os fetos geneticamente femininos sofrem um acentuado estímulo de androgenização com graus variáveis de soldadura lábio-escrotal nos genitais externos e do crescimento fático. Embora afete os genitais externos induzindo quadros de ambiguidade sexual, os genitais internos mantêm-se femininos.

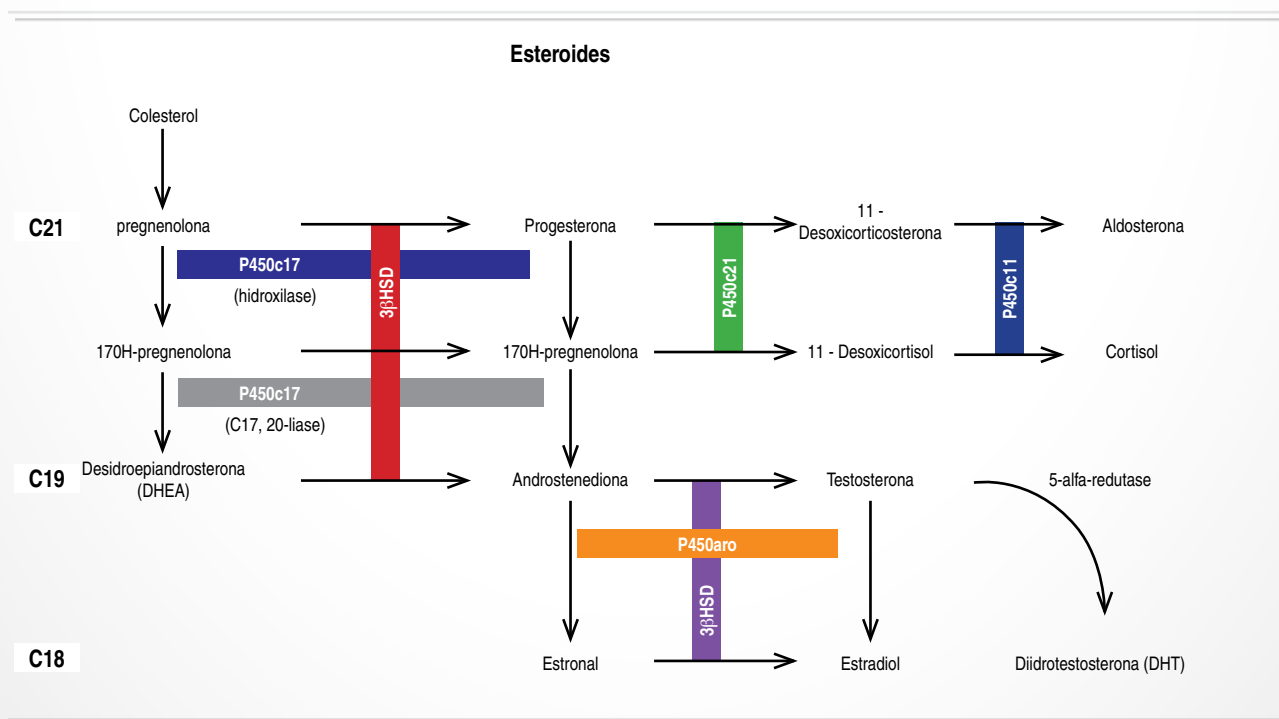
A origem dos androgênios é, na maioria dos casos, da suprarrenal fetal, podendo ser raramente produzidos por tumores virilizantes materno ou fetal ou, ainda, por ingesta irregular de substância "símile" aos androgênios pela mãe durante a gestação. Sua manifestação clínica poderá ocorrer na vida intrauterina ou mais tardiamente, na presença de hiperplasia virilizante das suprarrenais (HVSR) devido a um erro enzimático com déficit na produção dos glicocorticoides (cortisol) e um desvio da esteroidogênese para a síntese de androgênios. A forma mais frequente deste erro enzimático é o déficit da enzima 21-hidroxilase (P450c21) (95% dos casos), sendo esta anormalidade herdada de forma autossômica recessiva.

Os genes responsáveis pela síntese da 21-hidroxilase, designados de CYP21A e CYP21B, acham-se localizados no cromossomo 6. Menos frequentemente (5% dos casos), a enzima 11-beta-hidroxilase (P450c11) poderá também ser deficiente. Raramente as enzimas 3-beta-hidroxisteroide-desidrogenase e 17-alfa-hidroxilase são insuficientes. Estes casos são responsáveis por

alta mortalidade neonatal, hipernatremia, hipocalemia, hipertensão arterial e retardo puberal (Figura 1). O diagnóstico precoce destas alterações permitirá uma orientação sexual adequada e, deste modo, propiciará um desenvolvimento puberal normal e mesmo uma normal perspectiva reprodutora. A terapêutica da HVSR direciona-se ao uso de corticosteroides administrados precocemente e ininterruptamente para reduzir a produção dos precursores androgênicos. A correção cirúrgica das anormalidades anatômicas deverá ser realizada nos primeiros anos de vida para que não se desenvolvam problemas psicológicos devido à anormalidade dos genitais externos.

Logo que confirmada a gestação, a gestante deverá ser imediatamente tratada com dexametasona na dose de 20ug/Kg/dia em 3 doses diárias. É importante que se inicie a terapia antes da 8ª semana de gravidez. Na 11-12ª semana deve-se proceder a biópsia de vilo coriônico para estudo do sexo fetal e do gene CYP21. Se o sexo fetal for feminino e o teste pelo PCR do alelo for positivo, o feto será afetado e a dexametasona deve ser administrada à mãe e mantida até o final da gestação. Havendo suspeita de possível recorrência, o diagnóstico pré-natal da HVSR poderá ser realizado quando o casal já teve previamente um filho afetado ou serem heterozigotos para a mutação do CYP.²¹ Lembrar que esta doença é autossômica recessiva e a chance de ocorrer repetição numa nova gravidez é de 25%.

Figura 1 - Hiperplasia Virilizante das suprarrenais. Diferentes Erros Enzimáticos na Esteroidogênese.



PSEUDO-HERMAFRODITISMO MASCULINO

É a entidade em que os indivíduos são geneticamente masculinos, portadores de testículos, mas que sofreram uma androgenização parcial ou mesmo ausente nos genitais externos. O desenvolvimento dos genitais externos depende basicamente da conversão da testosterona em dihidrotestosterona (DHT) pela ação da enzima 5-alfa-redutase. Assim quando há ausência da DHT, a masculinização dos genitais externos não ocorre e o feto terá os genitais externos "abertos" com uma vagina em fundo cego, e clitóris e lábios menores e maiores normais.

As causas mais comuns deste pseudo-hermafroditismo são:

- Desordens na produção da testosterona p/erros enzimáticos
- Déficits na 20, 22 desmolase/17-alfa-hidroxilase/3 beta hidroesteróide desidrogenase
- Desordens nos locais de ação androgênica por insensibilidade androgênica
- Desordens no metabolismo da testosterona por déficit da 5 alfa-redutase

Consequentemente, estes pacientes não apresentam estruturas Mullerianas, os genitais externos são ambíguos ou femininos e os testículos acham-se no canal inguinal ou no retroperitônio. Em indivíduos 46, XY portando gônadas disgenéticas (Síndrome de Swyer), sendo as gônadas rudimentos testiculares, poderá haver o desenvolvimento de estruturas Mullerianas e um maior risco ao surgimento de neoplasias nestas gônadas.

A síndrome de insensibilidade androgênica (Síndrome de Morris) é uma doença hereditária em que ocorre uma total ou parcial insensibilidade aos androgênios produzidos pelos testículos na vida fetal. Estudos têm demonstrado que esta síndrome seria de transmissão materna aos homens e que teria caráter recessivo ligado ao X ou herança autossômica ligada ao sexo masculino. O gene para o receptor dos androgênios está localizado próximo ao centrômero, no braço longo do cromossomo X (entre o Xq11-Xq13). Como esta insensibilidade androgênica poderá ser total ou parcial, as manifestações clínicas ocorrerão na época puberal.

Na forma completa, há ausência dos fluxos menstruais e inexistem pelos axilares-pubianos, mas os caracteres sexuais secundários, como as mamas e o aspecto trófico dos genitais externos, são normais, com a vagina relativamente curta em fundo cego. Na forma incompleta, há uma grande variabilidade clínica com ginecomastia, genitais ambíguos e graus diversos de pilificação axilar-pubiano e facial.

A terapêutica dependerá do grau de virilização. Na forma completa, após o desenvolvimento puberal pleno, os testículos

deverão ser extirpados cirurgicamente, pois após os 25 anos de idade há a possibilidade de ocorrerem neoplasias em 25% destes pacientes. Nas outras formas de déficit androgênico, a orientação e a correção das anomalias irão depender da orientação sexual anteriormente estabelecida.

HERMAFRODITISMO VERDADEIRO

É a ocorrência do desenvolvimento de testículos e dos ovários ou ovotestis no mesmo indivíduo. Embora possa ocorrer em certas espécies de animais, sua ocorrência nos humanos é rara. Sua etiologia é incerta e o quimerismo genético com padrão cromossômico de 46, XX/46, XY pode ser a justificativa, embora o cariótipo 46, XX seja o mais frequente.

Os tecidos testicular e ovariano poderão estar localizados no mesmo lado da pélvis, em lados opostos ou constituindo uma aparente estrutura única como 1 ou 2 ovotestis, sendo este o mais comum. Nos genitais internos, os sistemas ductais que se desenvolvem dependerão do tecido gonadal mais próximo e o útero, quando presente, poderá apresentar diferentes anomalias. Os genitais externos, pela ação da DHT, poderão ter aspecto ambíguo e, na fase de adolescência há, com frequência, o aparecimento das mamas e até a ocorrência de fluxos menstruais.

A(s) proposta(s) terapêutica(s) visa(rão) exclusivamente assegurar a estes pacientes uma perfeita adequação entre os achados anormais e seu sexo de criação e o psicossocial. Com tais medidas, as estruturas contraditórias deverão ser ressecadas e as anomalias corrigidas para permitir, se possível, uma conveniente vida sexual e/ou reprodutiva.

ANOMALIAS MULLERIANAS

Constituem um grande grupo de anormalidades de ocorrência infrequente na população geral, mas extremamente importante tendo em vista suas possíveis implicações menstruais, hormonais e reprodutivas. Diversas classificações foram propostas, mas a organizada em 1988 pela AFS (American Fertility Society)³ permite uma análise destas anormalidades baseada na compreensão da sua embriologia (Figura 2).

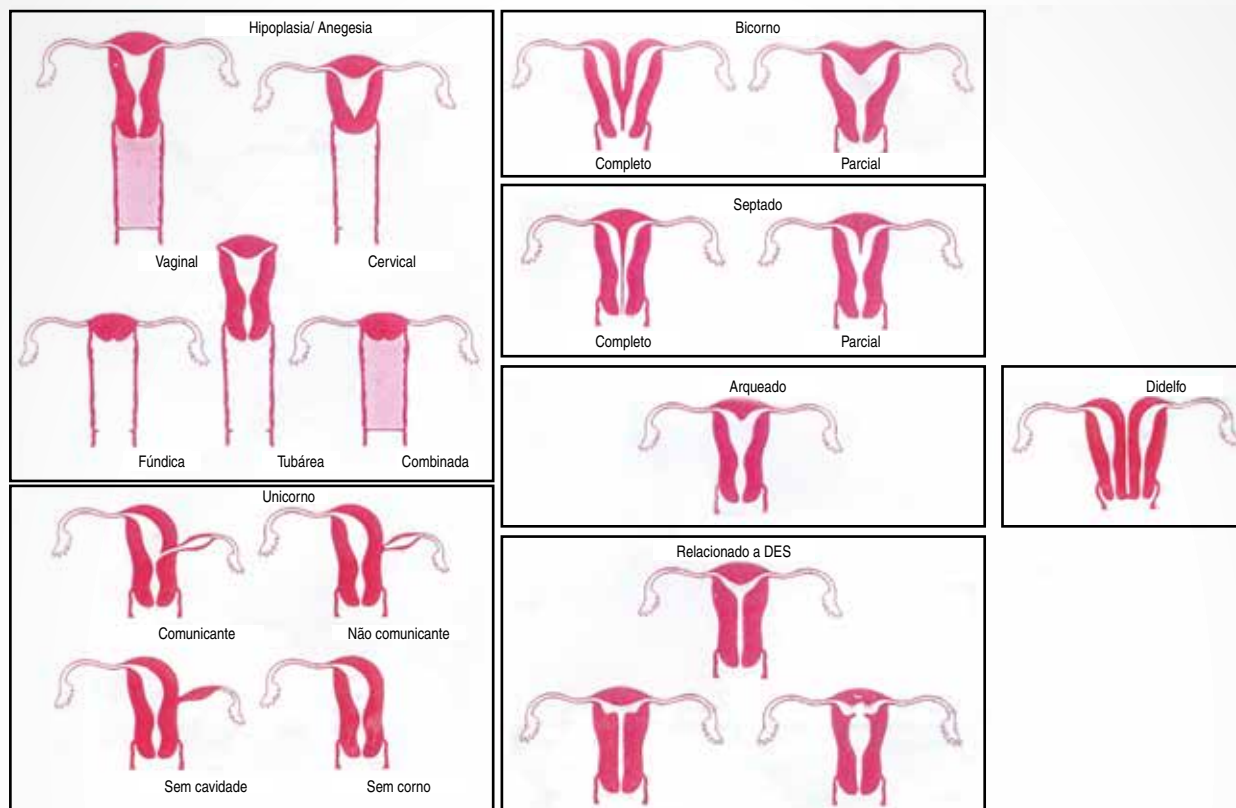
Esta classificação está assim disposta:

Classe I. Agenesia ou hipoplasia das estruturas Mullerianas: vagina, colo uterino, fundo uterino, tubas, anomalias combinadas

Classe II. Útero unicorno único, corno rudimentar acessório com ou sem cavitação.



Figura 2- Classificação da AFS (American Fertility Society) das diversas Anomalias Mullerianas.



Classe III. Útero didelfo com septo vaginal longitudinal ou com septo vaginal oblíquo

Classe IV. Útero bicorno completo ou parcial

Classe V. Útero septado completo ou parcial

Classe VI. Útero arqueado

Classe VII. Anormalidades devidas ao DES (Dietilestilbestrol), útero em T.

A maioria das anomalias congênitas no aparelho genital feminino é de etiologia desconhecida, sendo habitualmente casos isolados. A ocorrência simultânea destas anormalidades associadas a defeitos múltiplos em outros órgãos tem mostrado, por sua vez, que existem implicações genéticas com vários fatores gênicos envolvidos. Entre estas mutações gênicas conhecidas temos:

- Gene Homeobox A (HOXA 13). Os genes da família HOXA são essenciais para o desenvolvimento das estruturas Mullerianas. É um tipo de anomalia de origem genética autossômica dominante em que se associam anomalias esqueléticas múltiplas, principalmente nas mãos e nos pés. As anomalias genitais são do tipo multiplicidade com déficits

de fusão das estruturas Mullerianas.^{4,5} O gene HOXA 13 localiza-se no braço curto do cromossomo 7, entre os loci 14-15. O gene HOXA 9 é importante para o desenvolvimento das tubas, o HOXA 10 e o 11 têm ações no útero-endométrio e no segmento inferior do útero e cervix e o HOXA 13 na ectocervice e no terço superior da vagina.

- *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene* (CFTR). Esta mutação gênica é capaz de induzir a fibrose cística. Apresenta uma alta letalidade, sendo também indutora de múltiplas doenças com fenótipos variáveis. Além das manifestações pulmonares poderão suceder nos homens anomalias Wolffianas e nas mulheres anomalias Mullerianas.⁶
- Tumor de Wilms 1 gene (WT 1). O nefroblastoma de Wilms é induzido por um gene localizado no cromossomo 11p13, deletado em pacientes com esta neoplasia. Esta alteração pode ser acompanhada de retardo mental, malformações genitais e hipoplasia-agenesia da íris. A expressão precoce do gene WT1 é necessária para o desenvolvimento das estruturas Mullerianas. Na ocorrência de mutações deste gene, haverá uma ação inapropriada do AMH, causando regressão parcial dos ductos Mullerianos.⁷
- Hormônio antimulleriano (AMH). A deficiência do seu sinal, ou mesmo ausência do receptor do AMH8, resultará na



persistência dos ductos Mullerianos nos homens. Sua inapropriada expressão gênica poderá resultar na regressão anormal dos ductos Mullerianos em mulheres, gerando assim quadros de agenesia/hipoplasia. Este gene acha-se localizado no cromossomo 19 com sub-bandas 13.2 e 13.3 e tem a capacidade de codificar uma glicoproteína produzida nas células de Sertoli testicular. Nos fetos femininos, sua existência induz uma diminuição da atividade da enzima aromatase nas células da granulosa dos ovários.

AGENESIA ÚTERO-VAGINAL

Sua ocorrência é de 1 em 4500 a 5000 mulheres, mas a etiologia não está perfeitamente definida. Já foi descrita associada a erros enzimáticos, como a galactose 1 fosfato-uridiltransferase (GALT), quando a exposição excessiva à galactose seria responsável pelo desenvolvimento anormal da vagina. Perda da função gênica do gene Wnt4 ou alterações dos genes HOXA 9 e HOXA 13 foram também correlacionados com esta anormalidade Mulleriana. Os genes Wnt4 e Wnt5a codificam fatores de crescimento para os rins, suprarrenais e todo o aparelho genital feminino e podem estar envolvidas no aparecimento desta agenesia.

DEFEITOS NA FUSÃO DAS ESTRUTURAS MULLERIANAS

Estes defeitos de fusão compreendem um amplo grupo de variantes clínicas e estão evidenciados nas classes 2-3-4 e 5 da classificação da AFS/ASRM (American Fertility Society / American Society of Reproductive Medicine), tendo sido caracterizados como sendo provavelmente de etiologia poligênica ou multifatorial como os da trissomia 13 e 18 e nas síndromes de Meckel- Fraser-Robert e síndrome de Bardet-Bied.

PERSISTÊNCIA DOS SEPTOS LONGITUDINAL E TRANSVERSO DA VAGINA

Alteração de ocorrência esporádica e etiologia desconhecida. Na síndrome de Mckusik-Kaufman, em que o septo vaginal transversal ocorre associado à polidactilia e malformações cardíacas, foi evidenciado que o gene responsável encontra-se no cromossomo 20, especificamente no locus 20p12. Há hidro-metrocolpos associados à insuficiência renal. A persistência do septo vaginal longitudinal tem como causa a proliferação e a manutenção do mesoderma. Duas síndromes genéticas, como a síndrome de Edwards-Gale autossômica dominante e a síndrome de Johanson-Blizzard autossômica recessiva, estão relacionadas a esta alteração.

ANOMALIAS INDUZIDAS POR FATORES AMBIENTAIS

A exposição a certos agentes teratogênicos poderá induzir várias malformações. A talidomida, que atua induzindo efeitos anormais no mesoderma e consequente anomalia nos membros tipo focomelia, é capaz de induzir também anormalidade nos aparelhos urinário e cardiocirculatório por desregular a expressão de genes nestes locais.

O dietilestilbestrol (DES), um estrogênio sintético, não esteroide, anteriormente empregado para a prevenção de abortamentos de repetição e da pré-eclâmpsia, foi capaz de induzir nas filhas destas usuárias uma maior ocorrência de adenose e de adenocarcinoma de células claras da vagina.⁹ Também neste grupo de pacientes foi evidenciado maior ocorrência de anormalidades uterinas¹⁰ descritas como útero em T ou com quadros de hipoplasia uterina, anormalidades das tubas e do colo uterino. O exato mecanismo teratogênico do DES não é bem conhecido, mas acredita-se que o mesmo interfira e exerça mudanças na expressão de genes da família HOXA, principalmente HOXA¹⁰ e HOXA.¹¹

LEITURAS SUPLEMENTARES:

1. Page DC. Hypothesis: a Y-chromosome gene causes gonadoblastoma in poorly dysgenetic gonads. *Development* 1987;101(suppl):151-155
2. Alvarez-Nava F, Gonzalez S, Soto S, Pineda L, Morales-Machin A. Mixed gonadal dysgenesis: a syndrome of broad clinical, cytogenetics and histopathologic spectrum. *Genet Couns* 1999;10(3):233-243
3. The American Fertility Society classification of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, mullerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 1988;49(6):944-955
4. Mortlock DP, Innis JW. Mutations of HOXA 13 in hand-foot-genital syndrome. *Nature Genet* 1997;15(2):179-180
5. Lahwani S, Wu HH, Reindollar RH, Gray MR. HOXA 10 mutations in congenital absence of uterus and vagina. *Fertil Steril* 2008;89(2):325-330
6. Dork T, Dworniczak B, Aulehla-Scholz C, Wiczorek D, Bohm I et al. Distinct spectrum of CFTR gene-mutations in congenital absence of vas deferens. *Hum Genet* 1997;100(3-4):365-377
7. Reddy JC, Licht JD. The WT 1 Wilms' tumor suppressor gene: how much do we really know? *Biochim Biophys Acta* 1996;1287(2-3):1-28
8. Rey R. Anti-Mullerian hormone in disorders of sex determination and differentiation. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49(1):26-36
9. Mitendorf R. Teratogen update: carcinogenesis and teratogenesis associated with exposure to diethylstilbestrol in utero. *Teratology* 1995;51(6):435-445
10. Senekjian EK, Potkul RK, Frey K, Herbst AL. Infertility among daughters either exposed or not exposed to diethylstilbestrol. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(3):493-498