

# Aspectos Genéticos da Determinação e da Diferenciação Sexuais



Profa. Dra. Ester Silveira Ramos  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto  
Universidade de São Paulo  
esramos@fmrp.usp.br

- Sexo genético
- Sexo gonadal
- Genitália interna
- Genitália externa
- Caracteres sexuais secundários

**Biológico**

- Sexo de criação
- Sexo civil
- Identificação e Comportamento

**Psicossocial**



**Bruce Jenner**



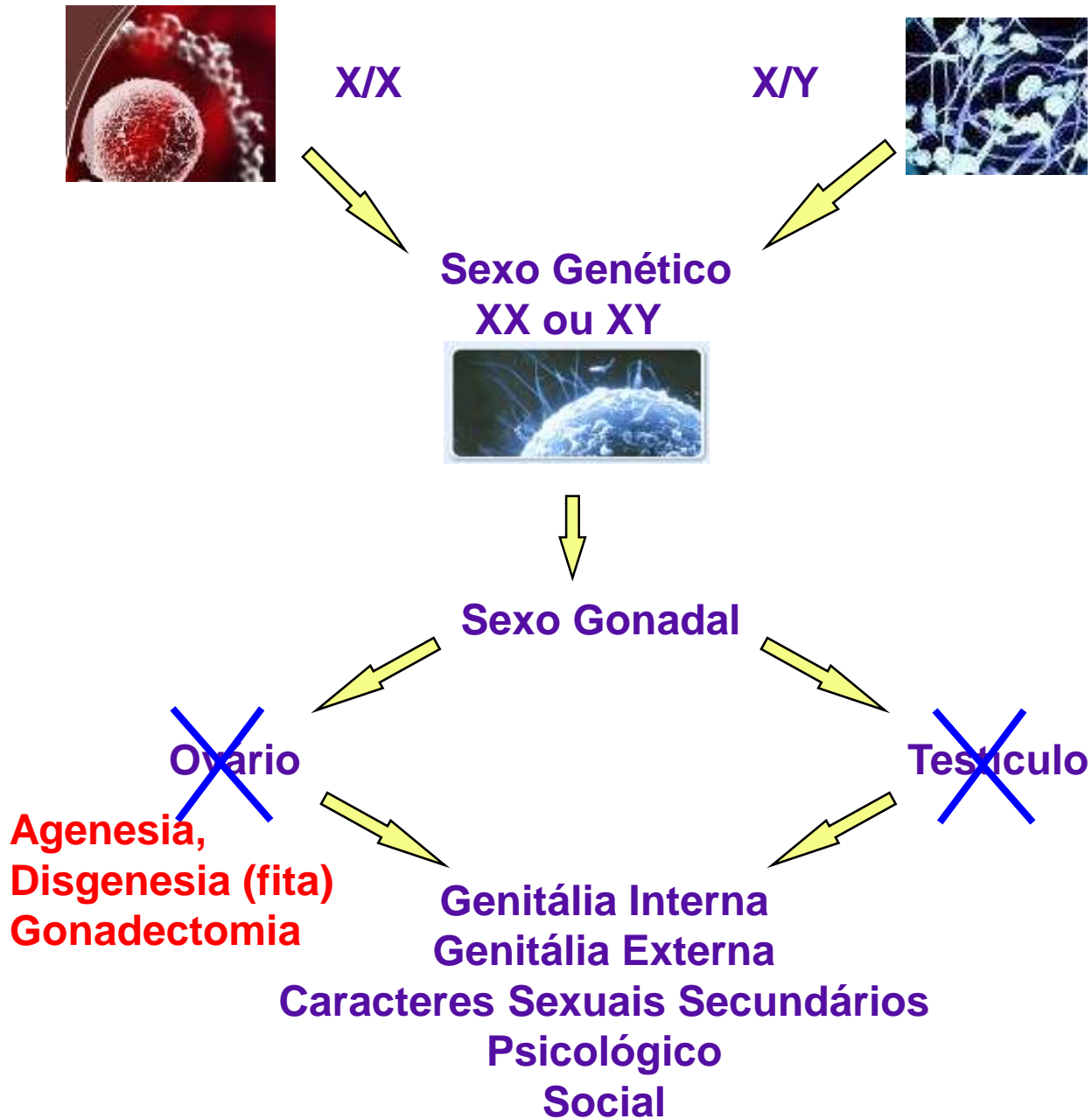
# *EMEDDS*

## Equipe Multidisciplinar de Estudos dos Defeitos do Desenvolvimento Sexual do HCFMRP-USP

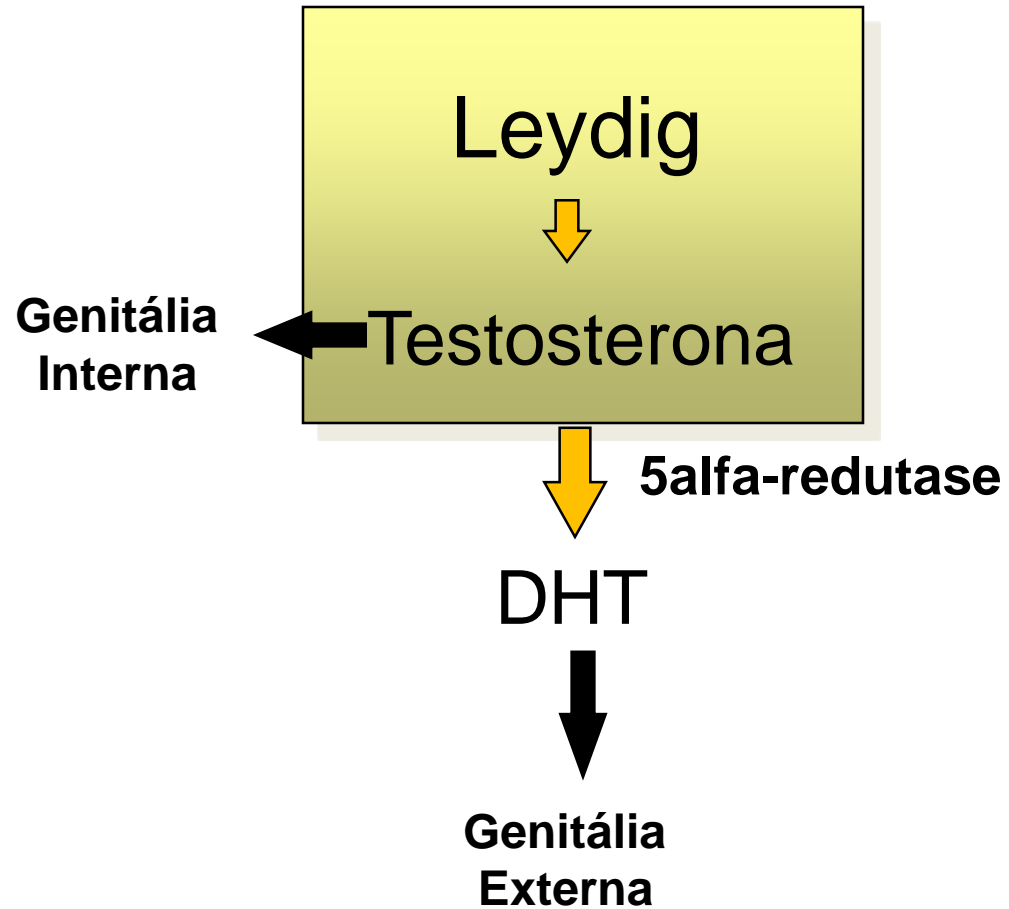
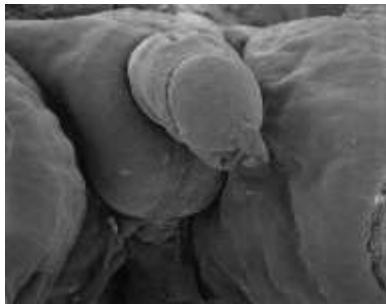
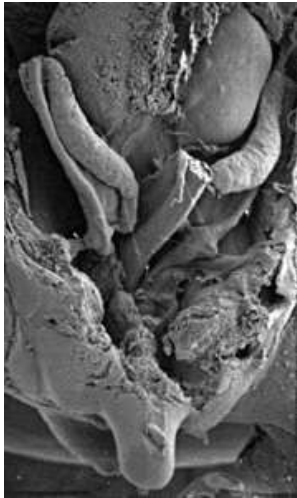
- Assessoria Jurídica
- Cirurgia Pediátrica
- Endocrinologia
- Enfermagem
- Genética
- Ginecologia
- Patologia
- Pediatria
- Psicologia
- Radiologia
- Serviço Social
- Urologia

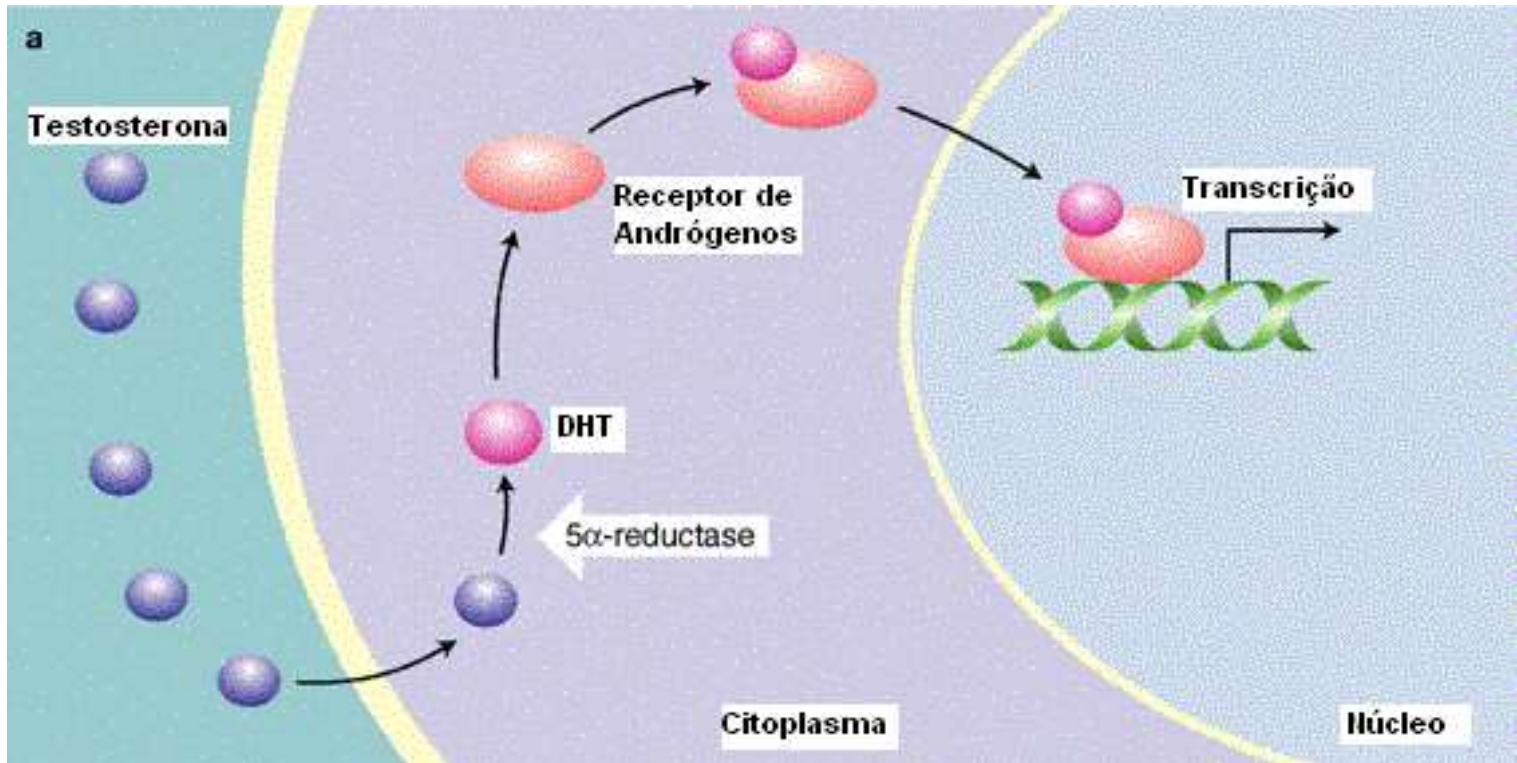
*DSD = Disorders of Sex Development*



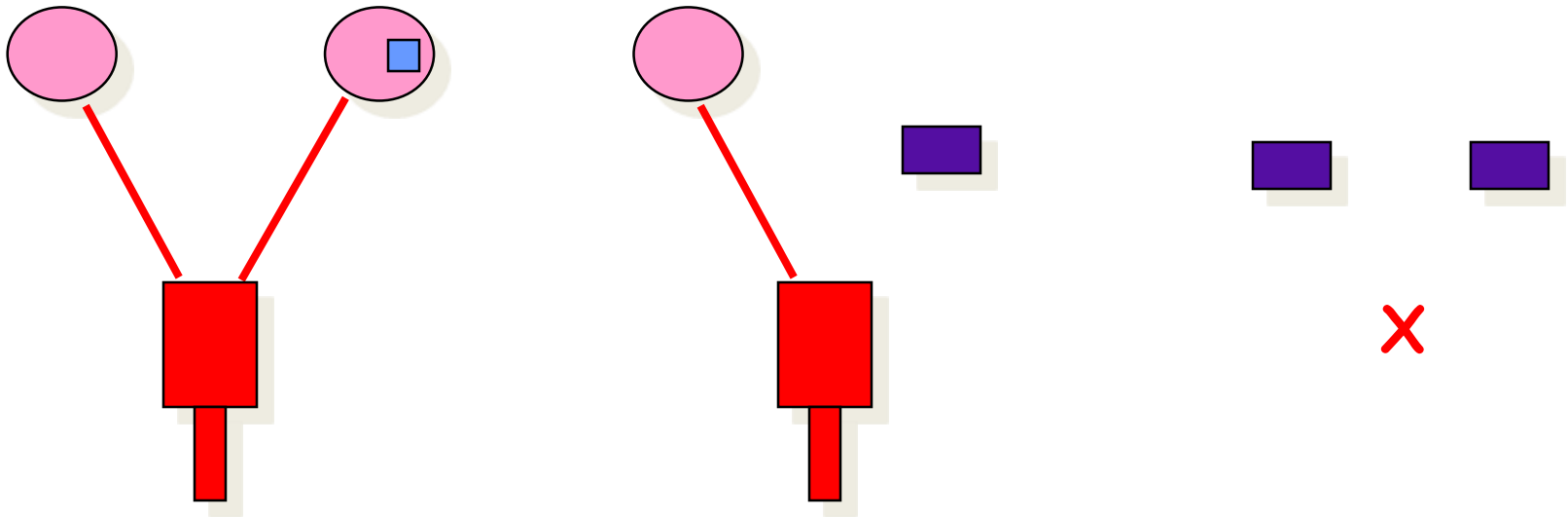


# Testículo



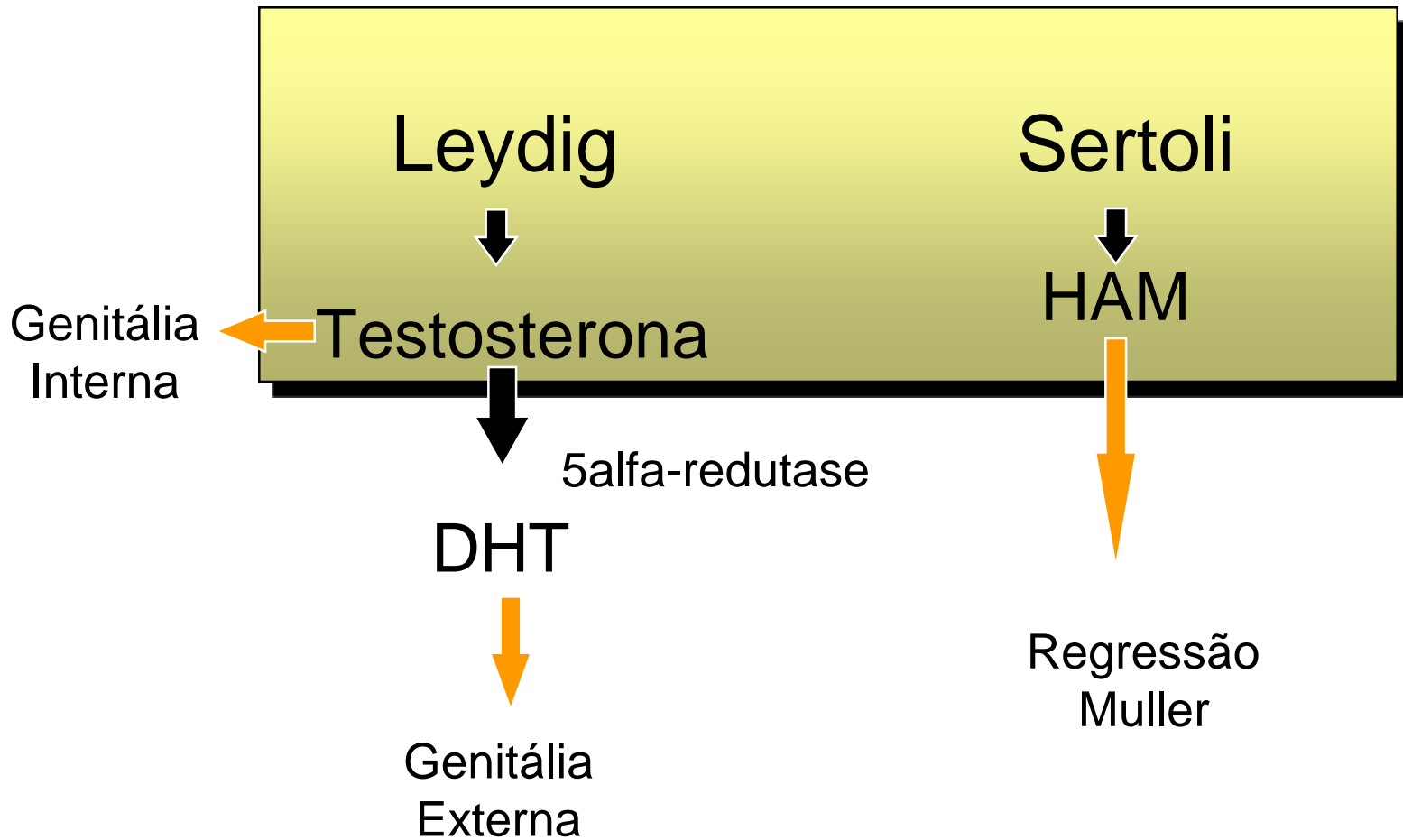


# Jost, 1947





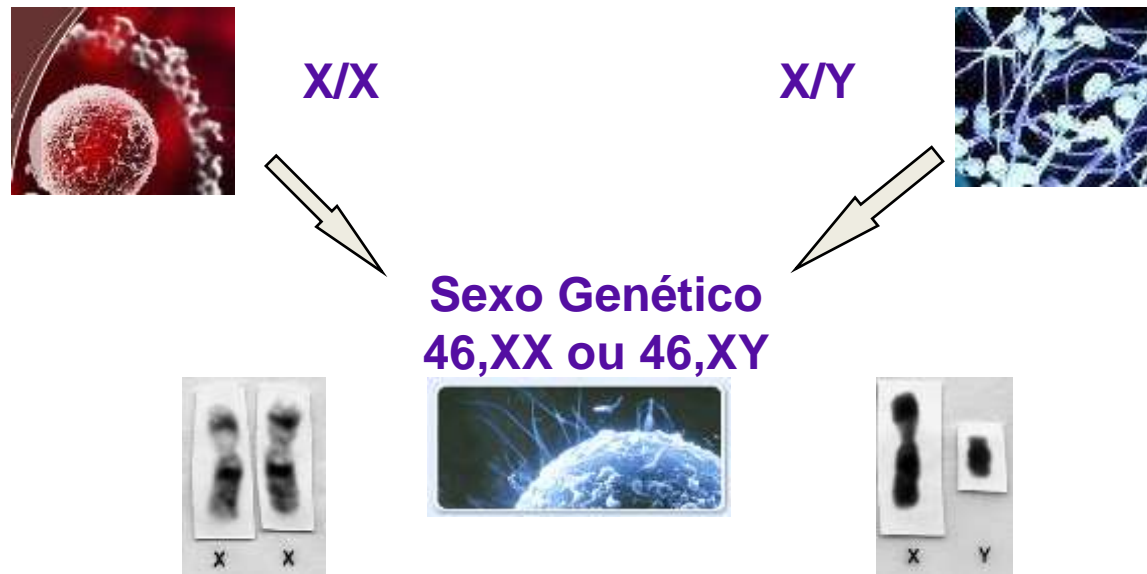
# Testículo



# Classificação

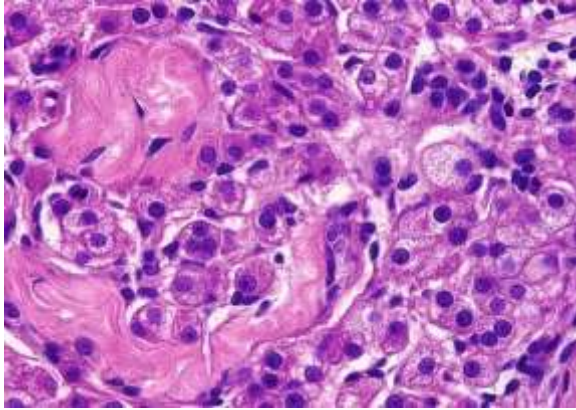
- I. Alterações do sexo genético (cromossômico)
- II. Alterações do sexo gonadal
- III. Alterações do sexo fenotípico

# I. Alterações do Sexo Genético (Cromossômico)

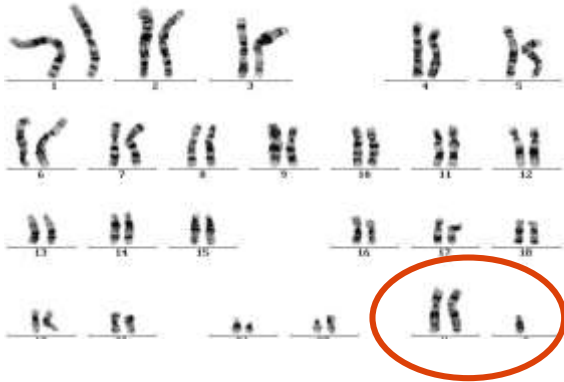


- S. Klinefelter
- S. Turner
- Disgenesia Gonadal Mista

# Síndrome de Klinefelter



- Hipogonadismo hipergonadotrófico;
- Testículos pequenos, azoospermia;
- Cariótipo mais comum: 47,XXY
- Outros cariótipos: 47,XXY/46,XY;  
48,XXXYY; 48,XXYY



Hipotálamo



Hipófise

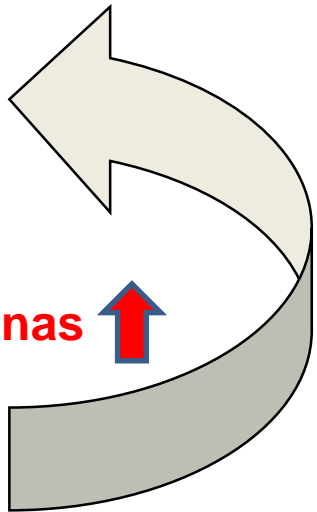
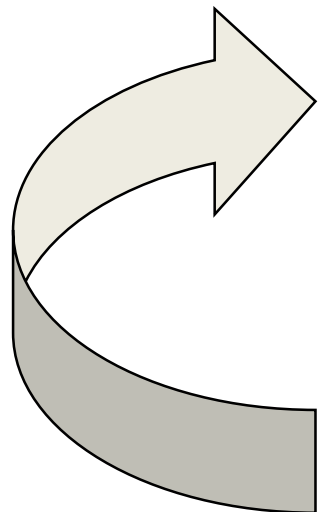


Gonadotrofinas



Gônadas

Hipogonadismo  
Hipergonadotrófico

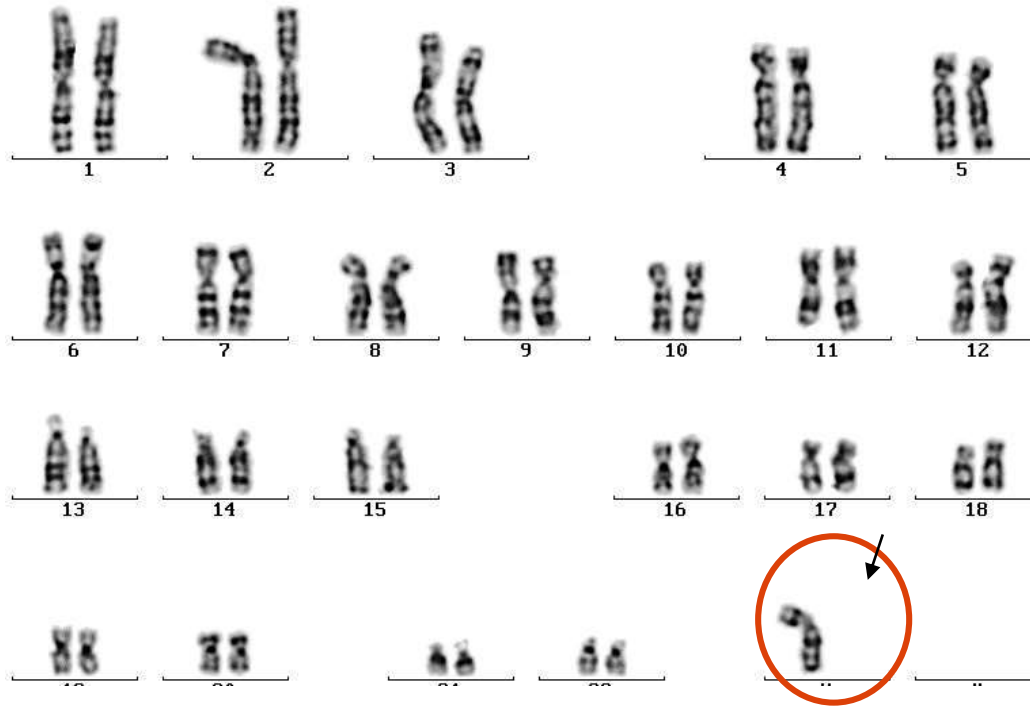


# Síndrome de Turner

- Incidência de 1:2.500-3.000 RN, sexo feminino
- Fenótipo
- Cariótipo

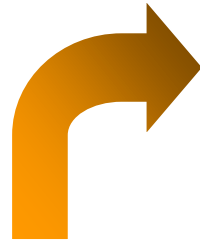


**Gravidez**



**Cariótipo 45,X**





99%

45,X Puros



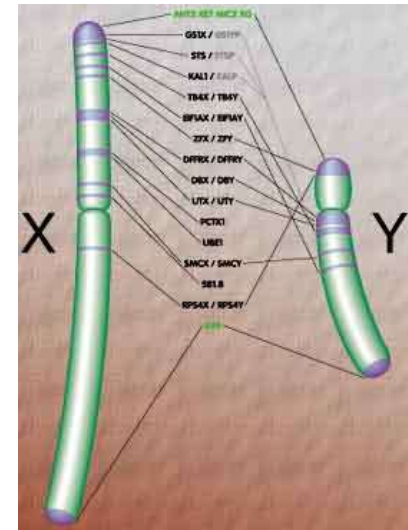
45,X



1%

Mosaicos  
45,X/46,XX  
ou  
45,X/46,XY

# Inativação do Cromossomo X (humanos)





**Mosaicos**  
**45,X/46,XX**

**ou**

**45,X/46,XY**

# Fenótipo – Genitália Externa

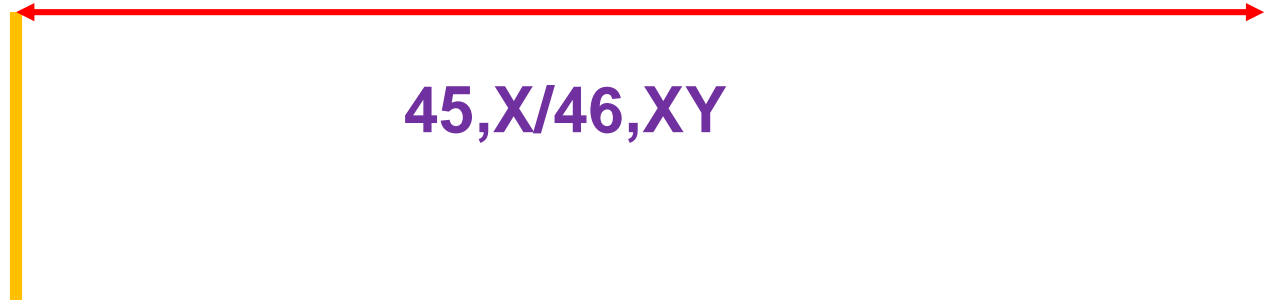
**Genitália Feminina**

**Ambígua**

**Masculina**

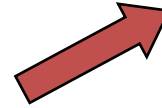
**45,X/46,XX  
S. Turner**

**45,X/46,XY**



# Disgenesia Gonadal Mista (Clássica)

- Cariótipo 45,X/46,XY



- Assimetria gonadal (fita+testículo)

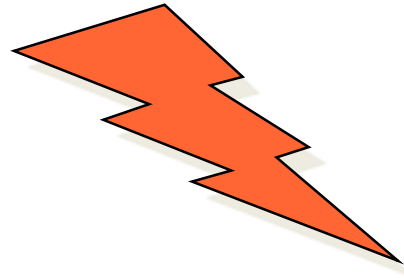
- Genitália ambígua



**Disgenesia Gonadal e/ou linhagem 45,X**

**+**

**Cromossomo Y**



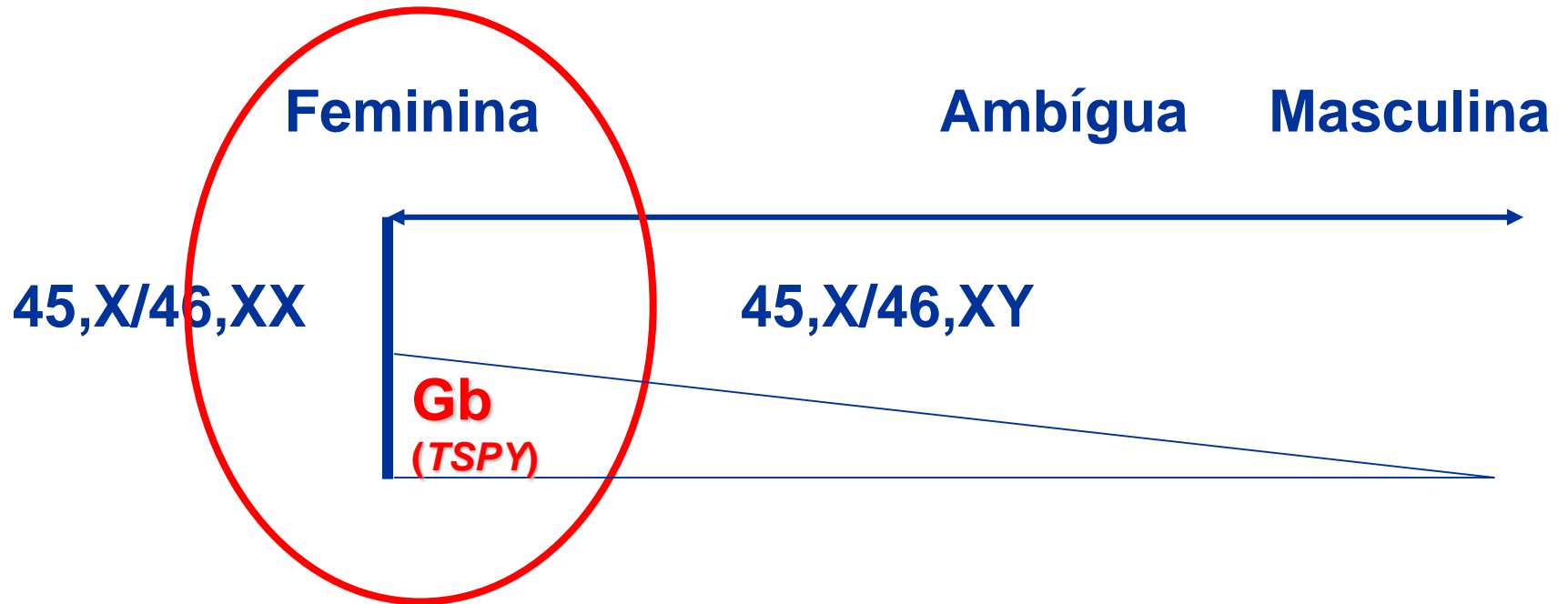
**Gonadoblastoma**



**Disgerminoma**



# Fenótipo



# Pacientes com Linhagem 45,X e Genitália Feminina

45,X/46,XX  Reposição hormonal (s/n)



45,X/46,XY  Gonadectomia profilática  
Reposição hormonal



# Pacientes com Linhagem 45,X e Genitália Feminina

45,X/46,XX → Reposição hormonal (s/n)

45,X



45,X/46,XY → Gonadectomia profilática  
Reposição hormonal

# Pacientes com Linhagem 45,X e Genitália Feminina

45,X



Reposição hormonal  
Seguimento anual

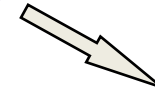
## II. Alterações do Sexo Gonadal



**Sexo Genético**



**Ovário**



**Testículo**

- **Hermafroditismo verdadeiro**
- **Homem XX**
- **Disgenesia Gonadal Completa XY**

# Hermafroditismo Verdadeiro

## DDS ovotesticular

- Diagnóstico Histopatológico

Tecido Feminino + Tecido Masculino

Testículo - Ovário

Ovoteste - Ovário

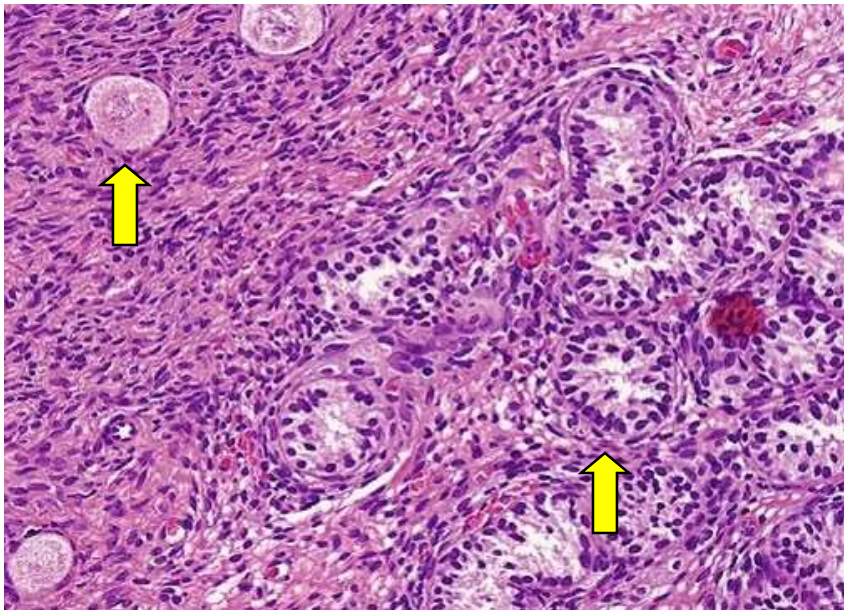
Testículo - Ovoteste

Ovoteste - Ovoteste

- Cariótipo – maioria 46,XX

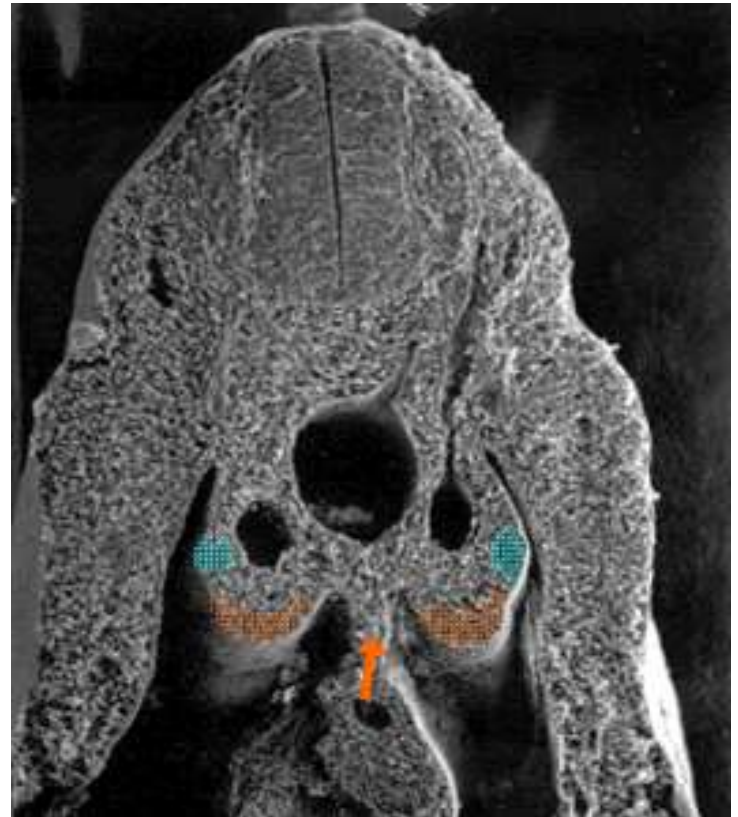
# Hermafroditismo Verdadeiro

## DDS ovotesticular



### Ovoteste

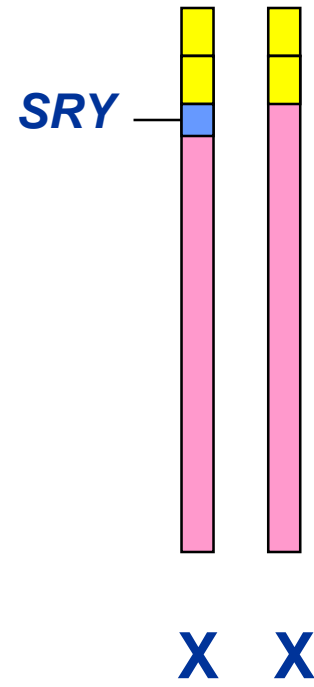
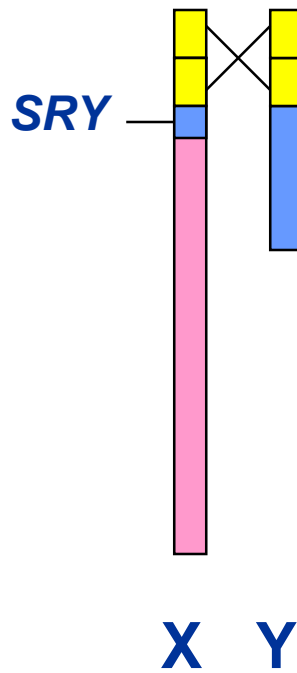
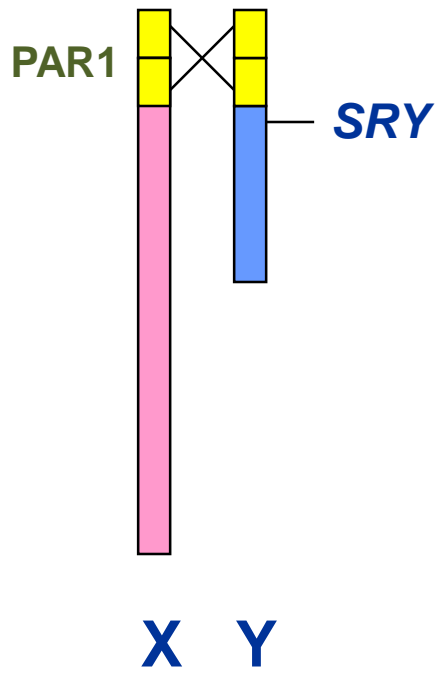
Tec ov (folículos) + Tec test



# Homem XX

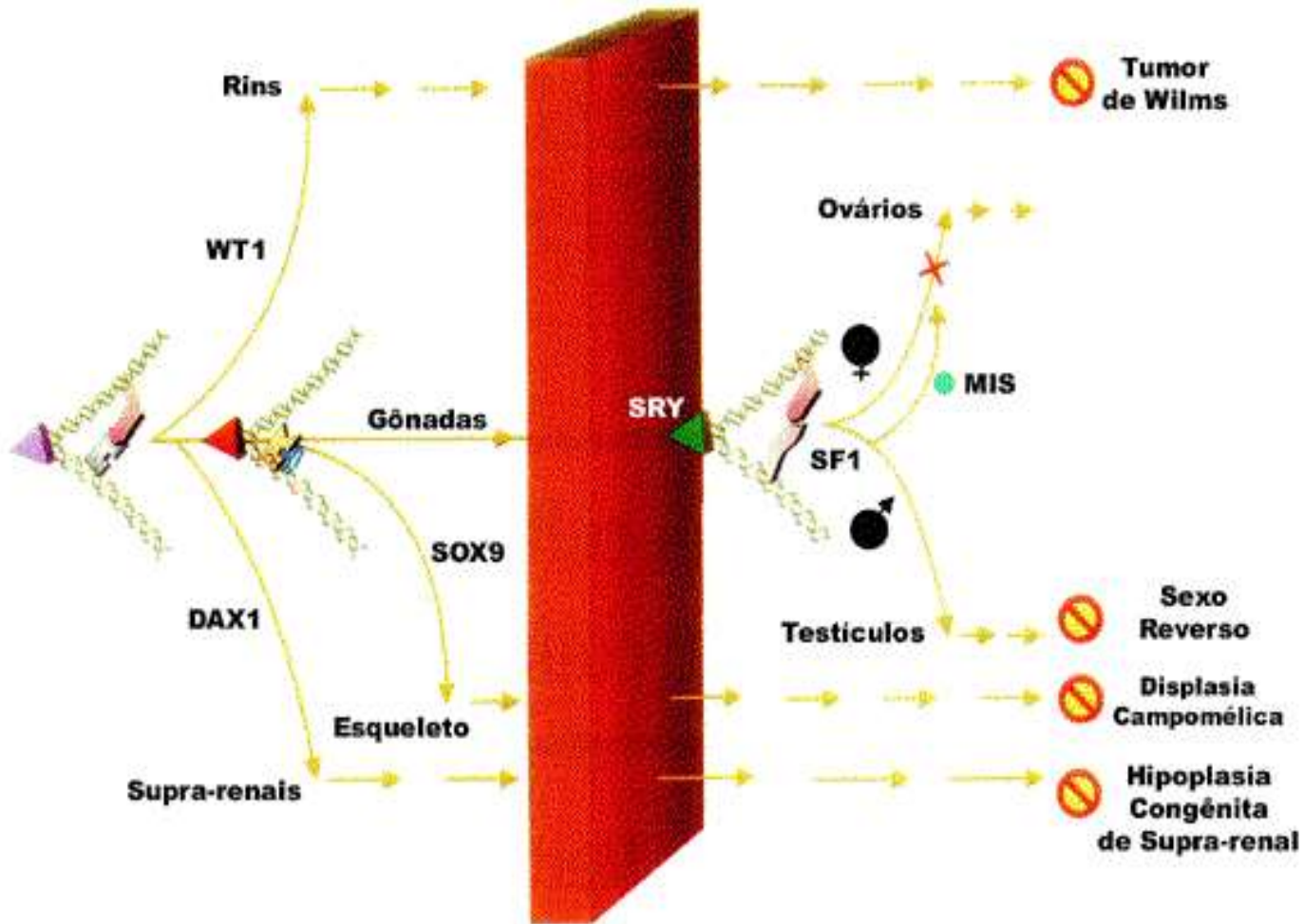
## DDS testicular 46,XX

- Fenótipo: altura, genitália  
\*Testículos
- Cariótipo: 46,XX

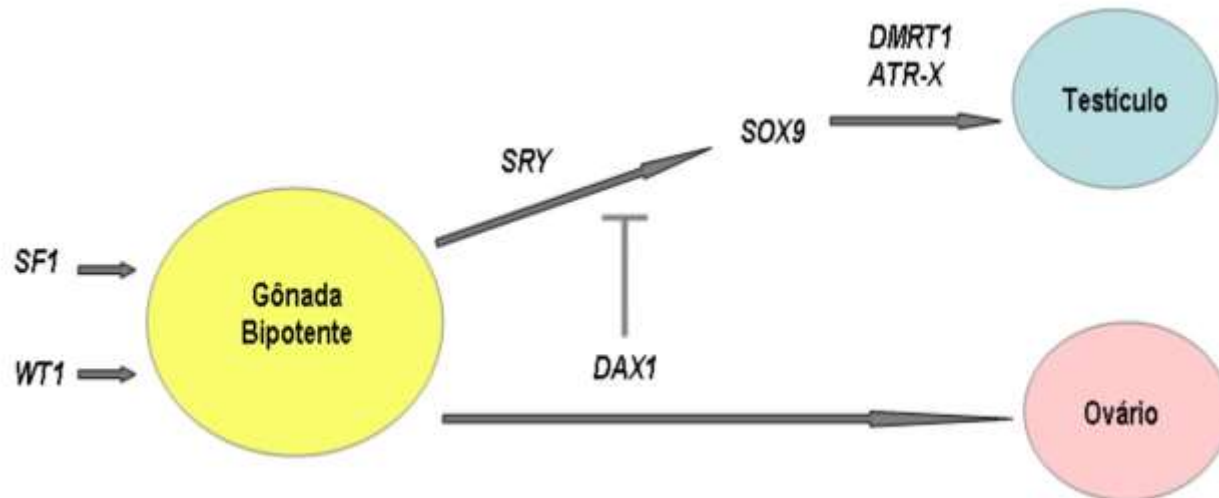


**80-90% Homens XX**  
**10% HV XX**

# Cascata Regulatória







## III. Alterações do Sexo Fenotípico

- Enzima

  - Hiperplasia adrenal congênita

  - Deficiência de 5alfa-redutase

- Receptor

  - Síndrome de Insensibilidade aos Andrógenos

- Malformativo

  - Agenesia mulleriana

  - Agenesia de pênis

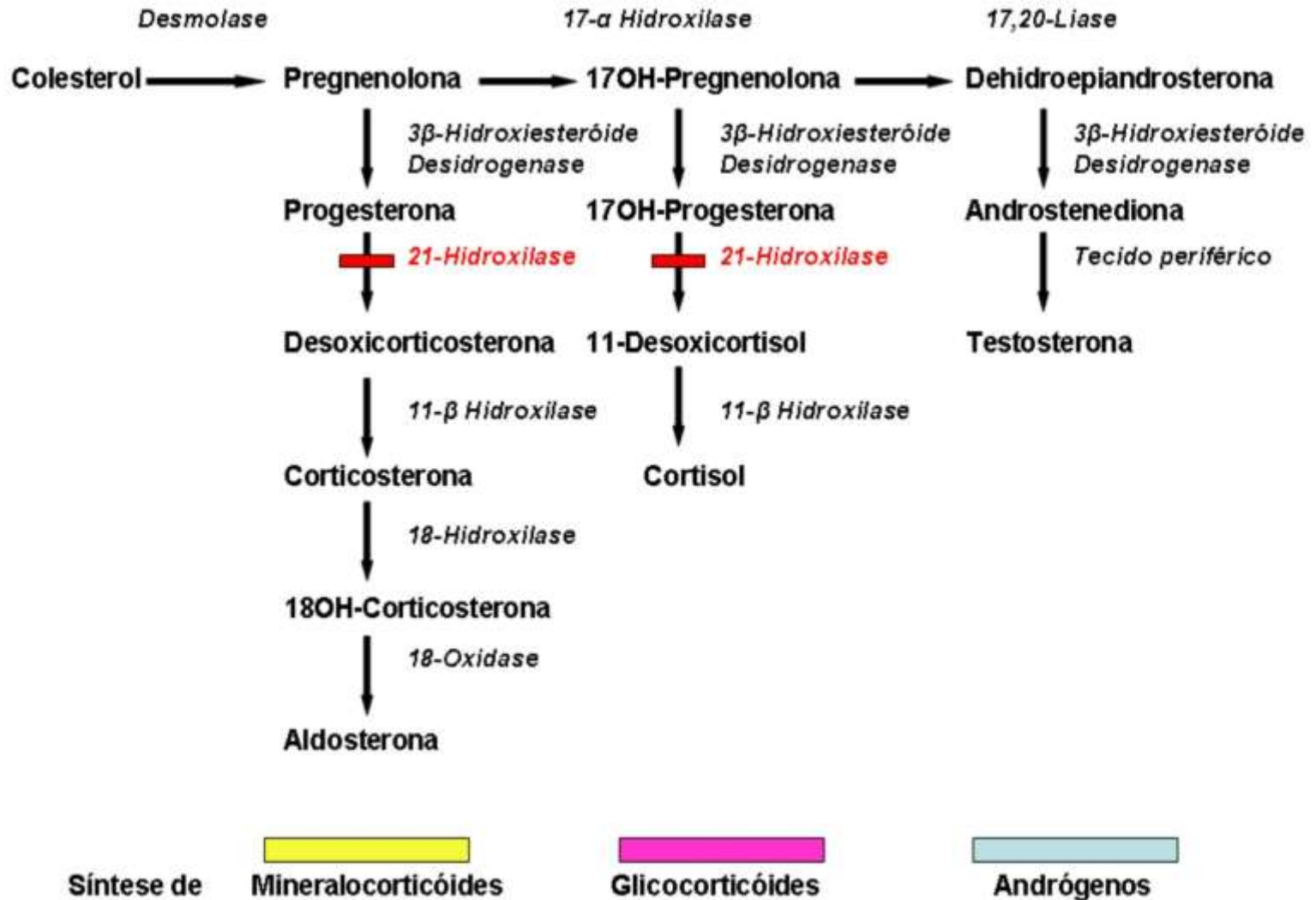
  - Extrofia de bexiga/cloaca

- Hipogonadismo hipogonadotrófico

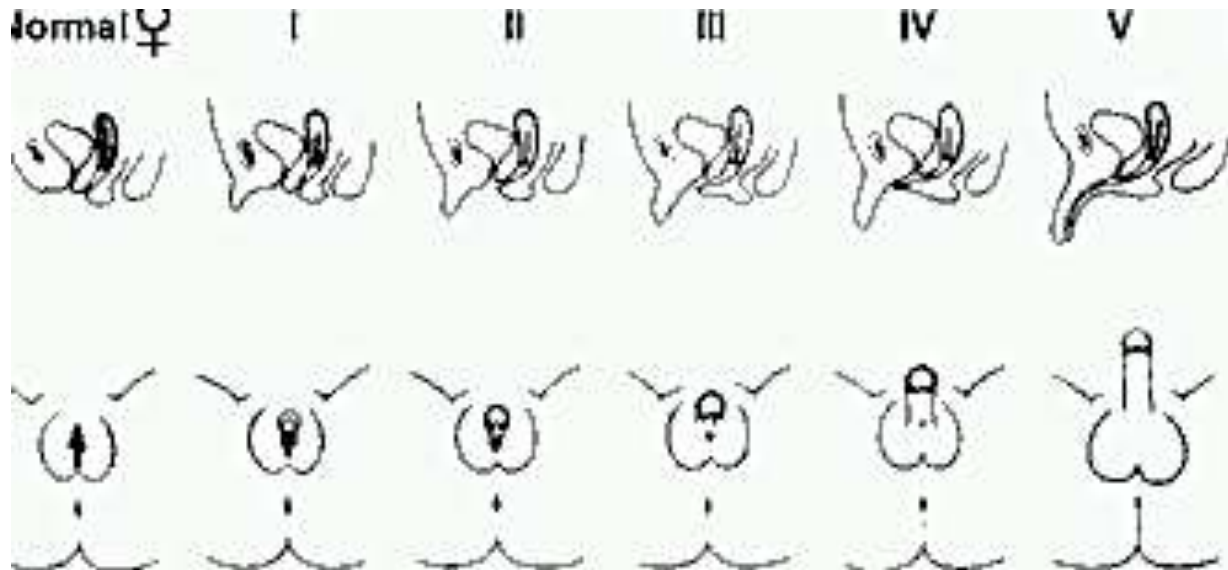
- Disrupção (teratógenos)

- ...

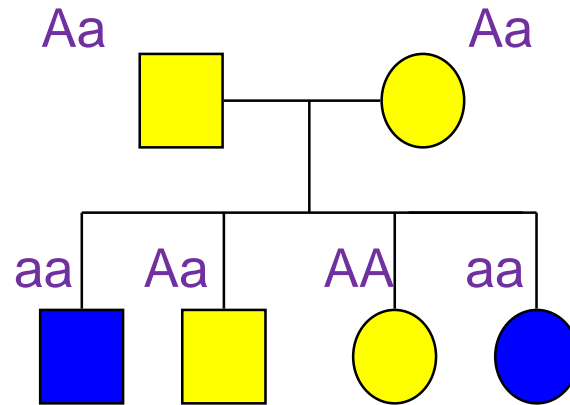
# Hiperplasia adrenal congênita (HAC)



# HAC



# HAC (gene *CYP21*)



**Os meninos não apresentam genitália ambígua na deficiência da 21-Hidroxilase**



Tratamento

# Tratamento Pré-Natal (irmãs)

Paciente 1  
Sem tratamento

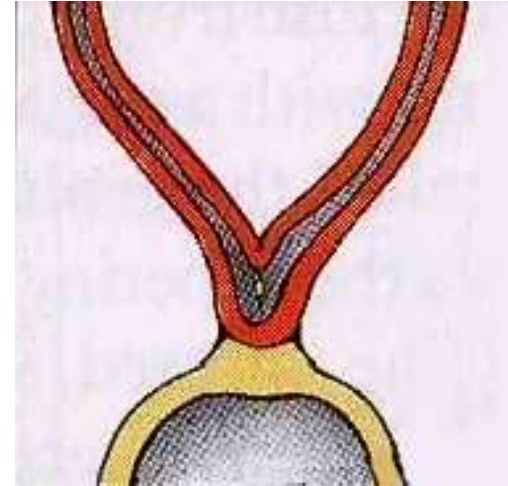


Paciente 2  
Com tratamento

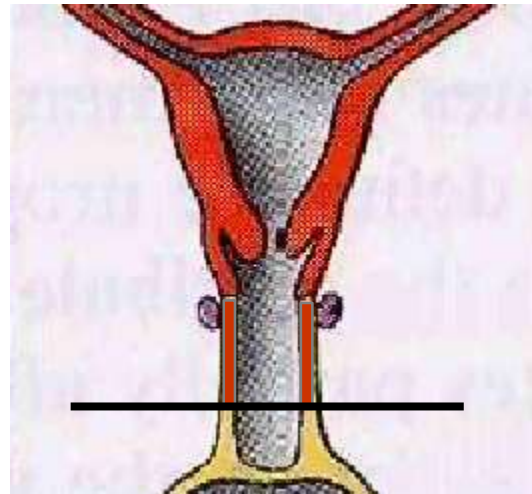
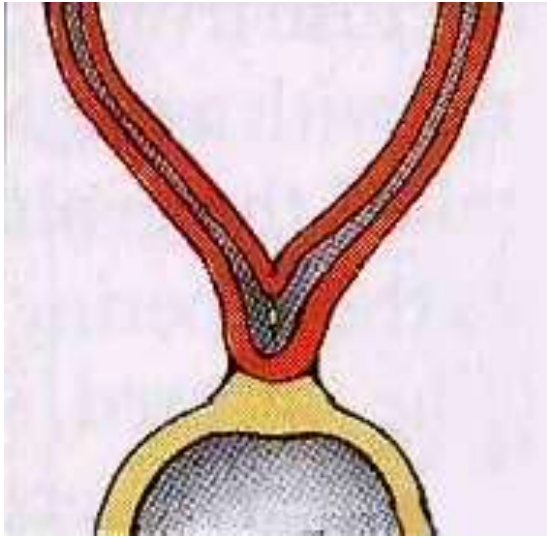


# Aplasia Mülleriana

(Agenesia Mülleriana, Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser)



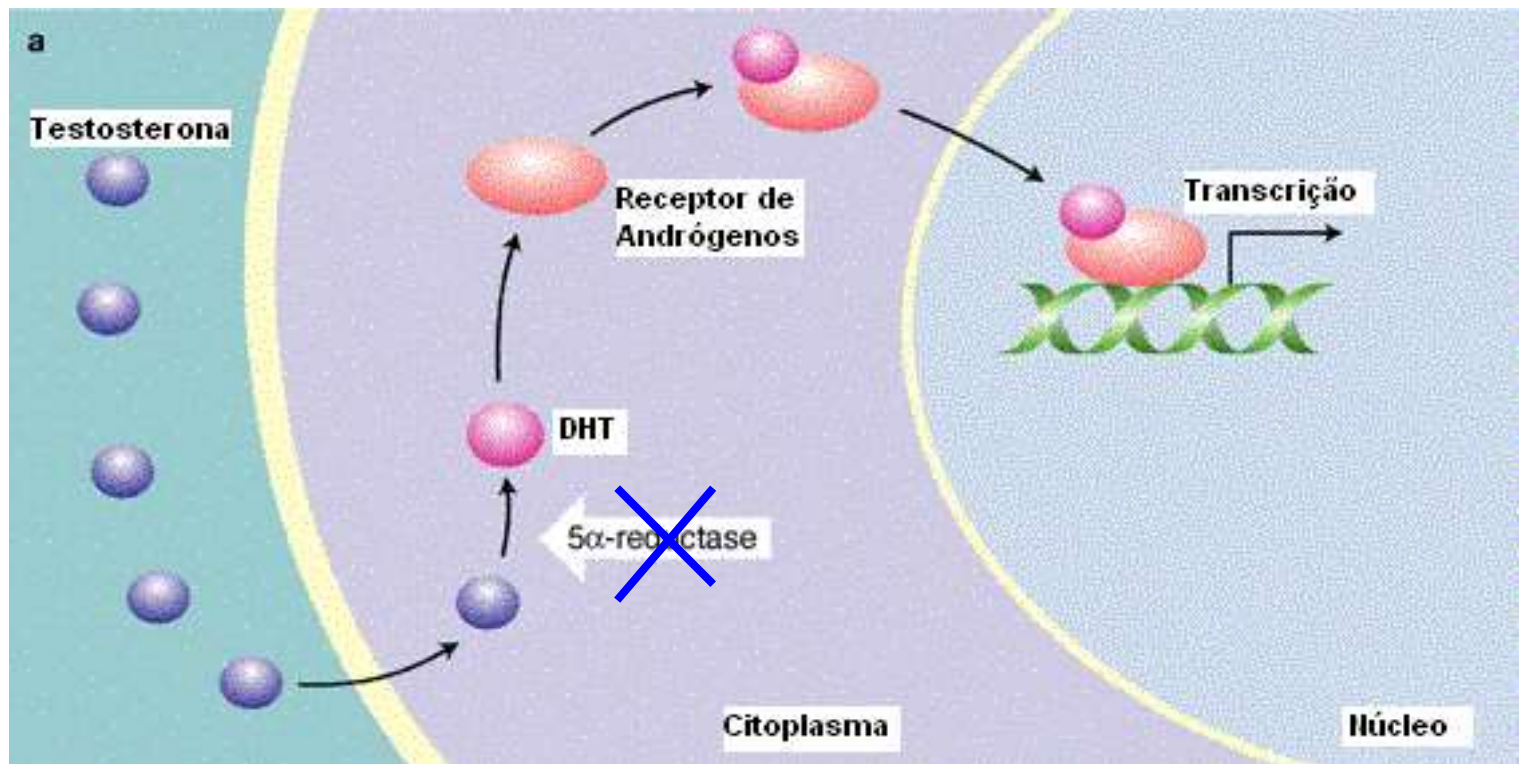


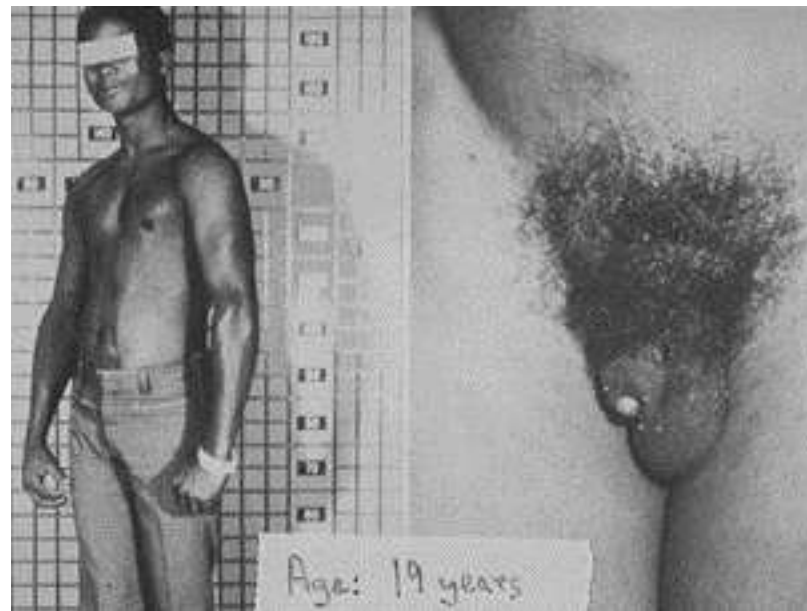


# Aplasia Mülleriana

- Cariótipo 46,XX
- Ovários normais (não precisa – reposição hormonal)
- Genitália Externa Feminina
- Mama e pelos
- Ausência dos derivados müllerianos
- Neovaginoplastia (se necessário)

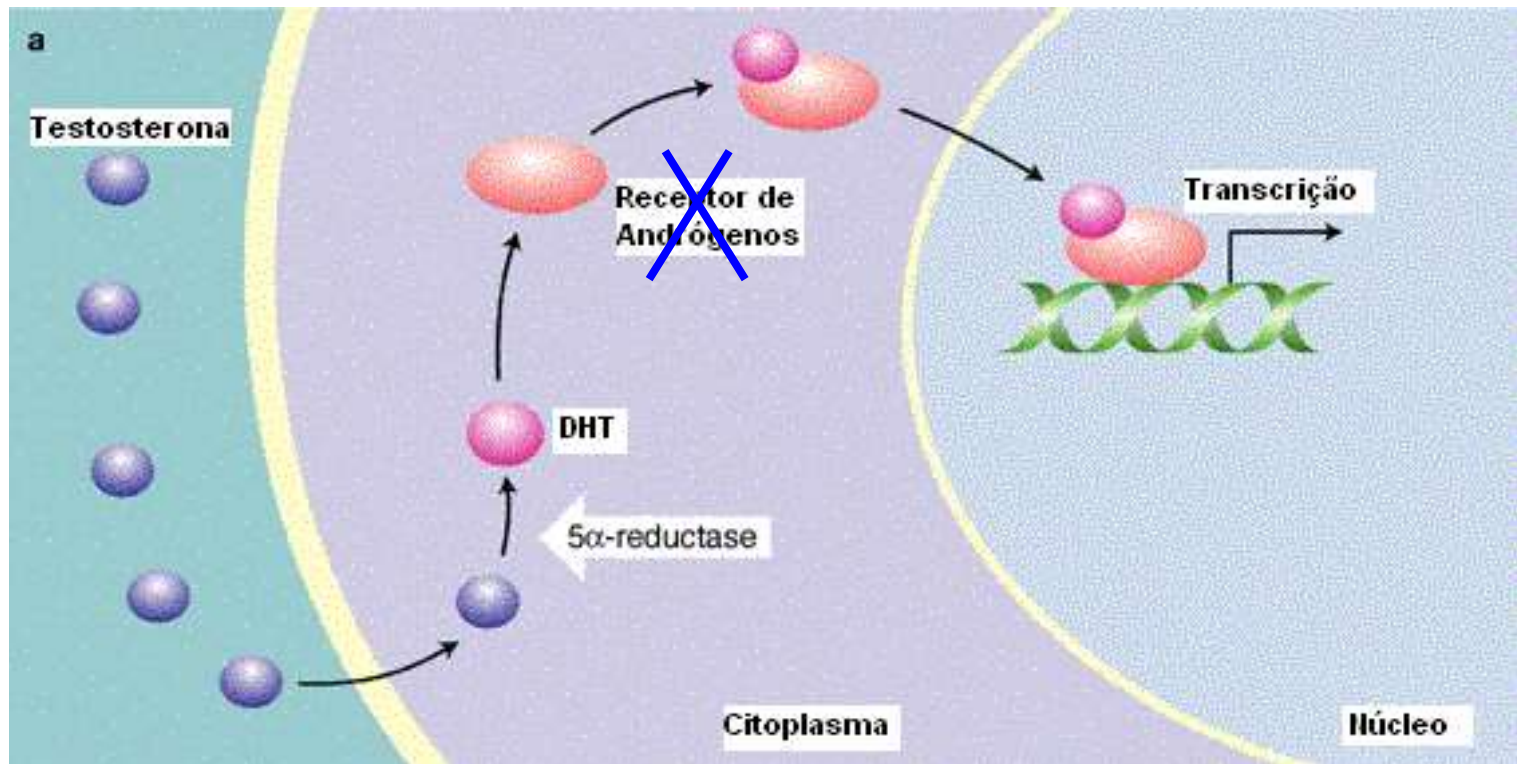
# Deficiência de 5alfa-redutase (DDS XY sem alteração gonadal)





# Síndrome de Insensibilidade aos Andrógenos (SIA)

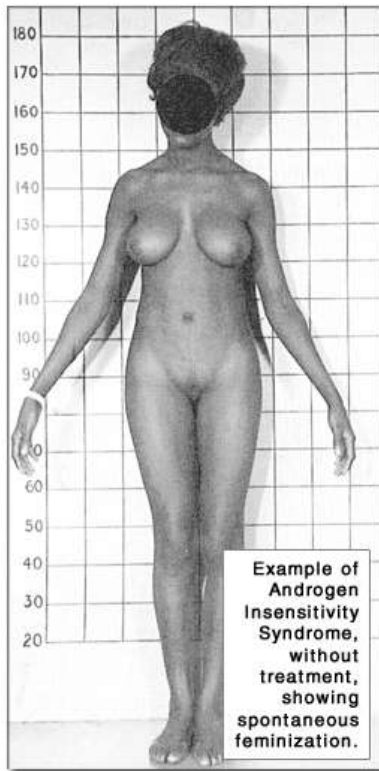
(DDS XY sem alteração gonadal)



Formas: completa, parcial e leve

# SIA Completa

(S. de Morris, Feminização Testicular Completa)



- Herança LXR (gene *AR*)
- Cariótipo 46,XY
- Estatura
- Testículo – bilateral
- Ausência dos derivados müllerianos
- Diminuição da pilificação
- Presença de mamas (aromatase)
- Diagn. difer. – Aplasia mülleriana

# SIA

## Completa X Parcial

- Genitália Externa Feminina

- Neovaginoplastia

- Gonadectomia após puberdade

- Reposição hormonal

- Genitália Externa Ambígua

- Plástica da Genitália Externa

- Neovaginoplastia

- Gonadectomia ao diagnóstico

- Reposição hormonal



Hipotálamo

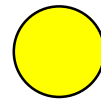
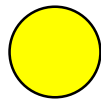


Hipófise



Gonad~~X~~rofinas

Gônadas



Hipogonadismo  
Hipogonadotrófico



# Síndrome de Prader-Willi



- Hipotonia
- Deficiência intelectual
- Obesidade
- Braquidactilia
- Hipogonadismo

# Medicina Esportiva



*Over 3000 women athletes underwent gender verification.*





Tiffany, a atleta trans que se destaca na Superliga feminina.

O regulamento da [Federação Internacional de Voleibol \(FIVB\)](#), em conformidade com diretrizes aprovadas pelo Comitê Olímpico Internacional (COI) em 2015, **permite a participação de transexuais em competições oficiais. Não há sequer a exigência da cirurgia de mudança de sexo.** No caso das mulheres trans, é preciso comprovar um **nível de testosterona** abaixo de 10 nanomols por litro de sangue para competir na categoria feminina. A atleta só pode defender uma equipe após manter esse índice por pelo menos 12 meses consecutivos e, depois de estreiar, deve passar por monitoramento frequente do nível de testosterona. Aos 33 anos, Tiffany cumpre os requisitos. Ela concluiu o processo de transição de gênero em 2015 e atualmente registra em torno de 0,2 nanomol de testosterona por litro de sangue.

# Bibliografia

**Consensus Statement on Management of Intersex Disorders.**  
PA Lee et al. Pediatrics 2006;118:488-500

**Citogenética Clínica: Distúrbios dos Autossomos e dos Cromossomos Sexuais.** *In:* Thompson e Thompson - Genética Médica.

**RAMOS, E. S. Estados intersexuais.** *In:* Reis, R. M.; Junqueira, F. R. R.; Rosa-e-Silva, A. C. J. S. (Org.). Ginecologia da infância e adolescência. Ginecologia da infância e adolescência. 1ªed. Porto Alegre: Artmed, 2012, p. 95-117.