

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



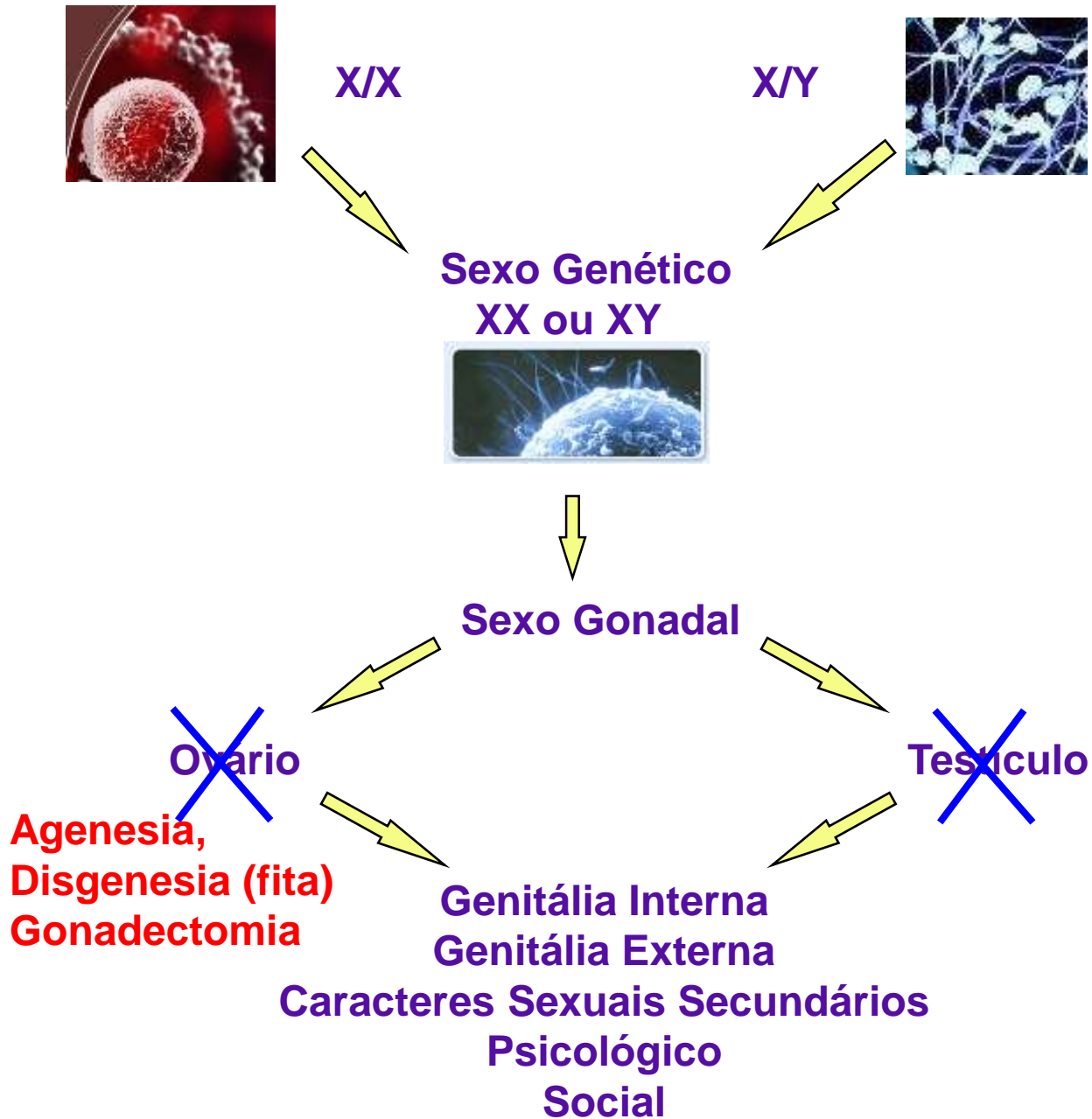
EMEDDS

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

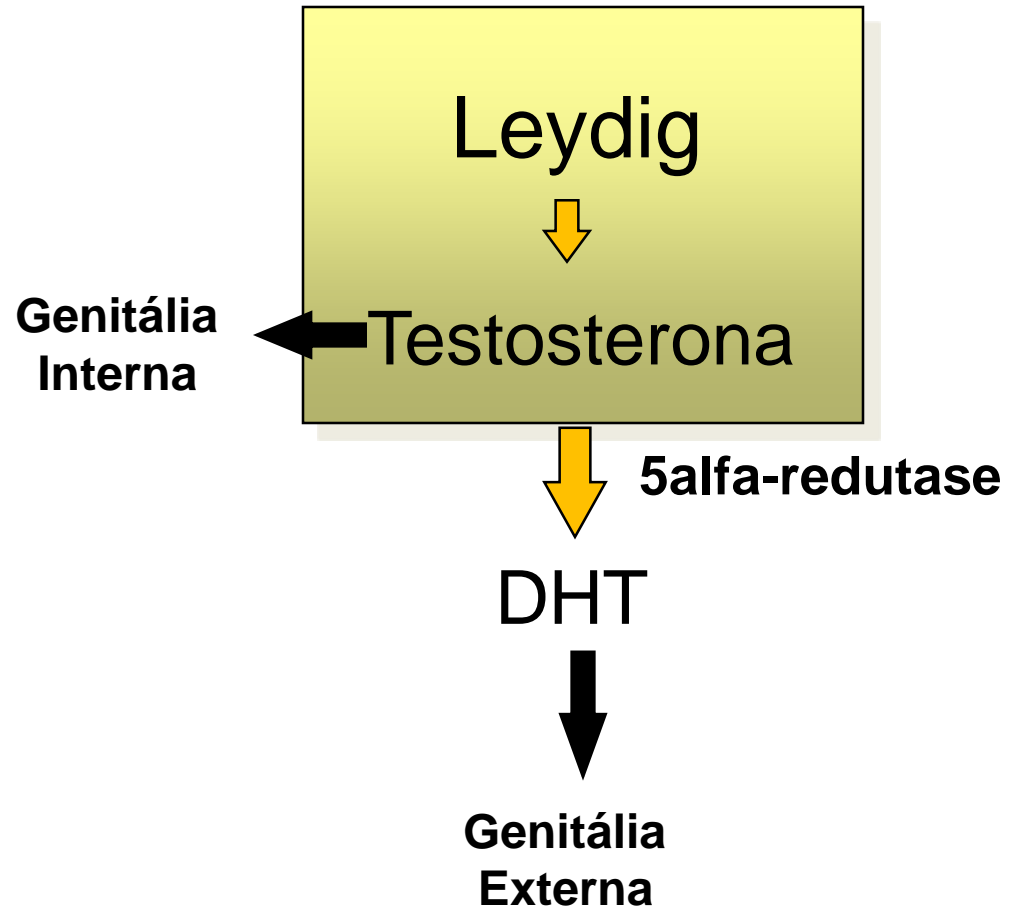
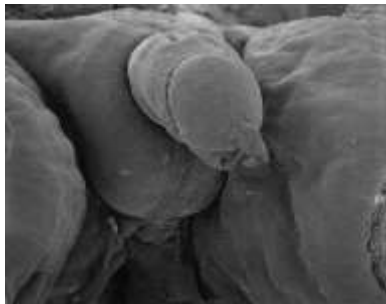
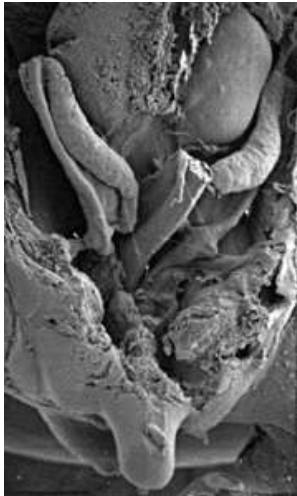
- Assessoria Jurídica
- Cirurgia Pediátrica
- Endocrinologia
- Enfermagem
- Genética
- Ginecologia
- Patologia
- Pediatria
- Psicologia
- Radiologia
- Serviço Social
- Urologia

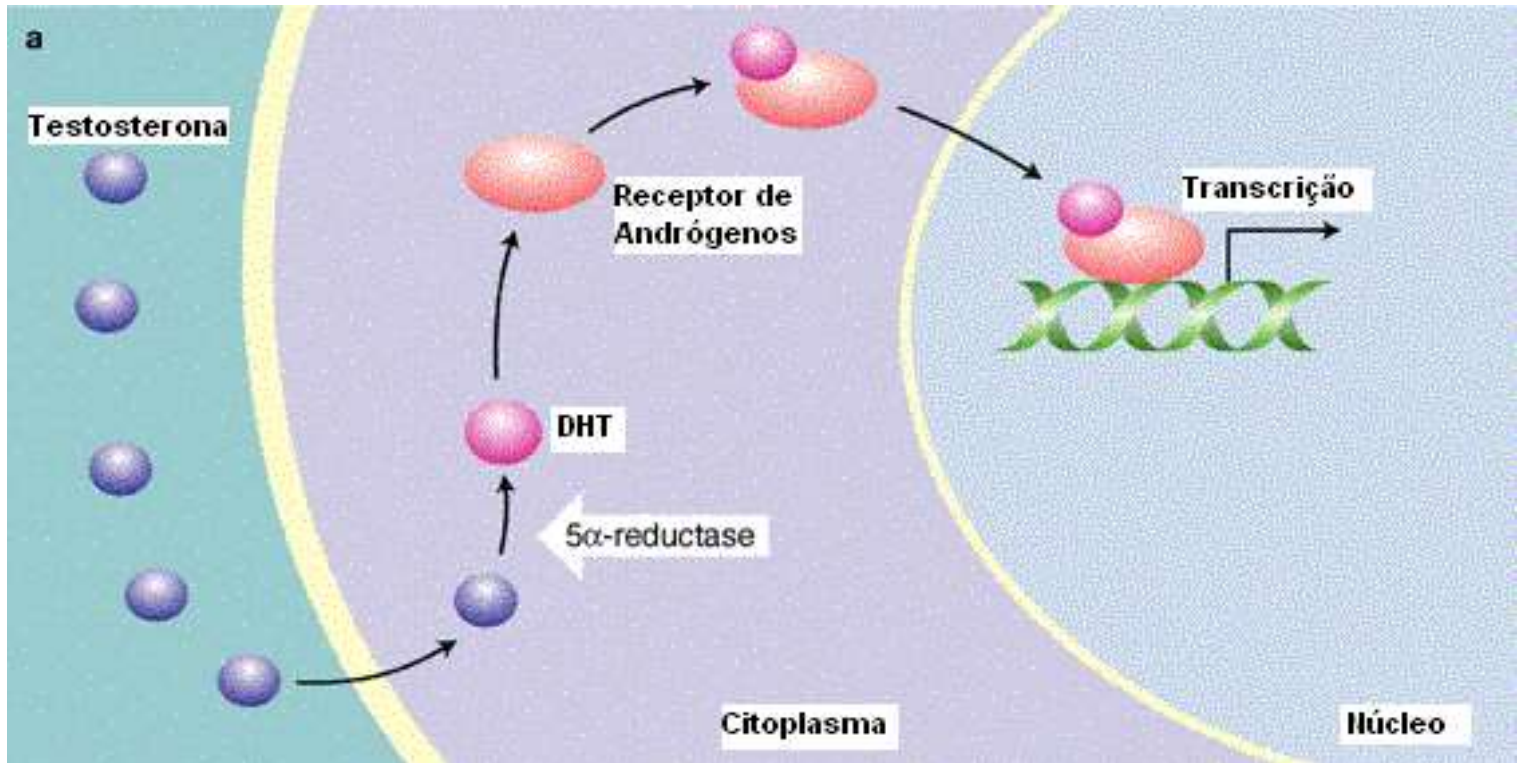
DSD = *Disorders of Sex Development*



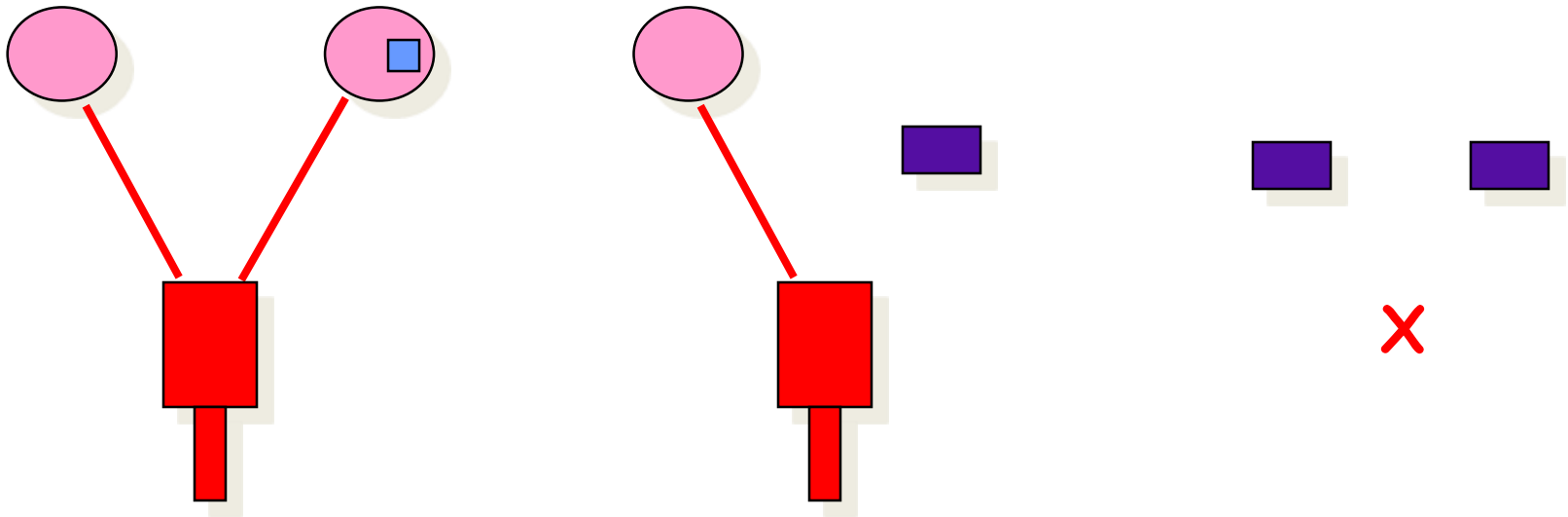


Testículo

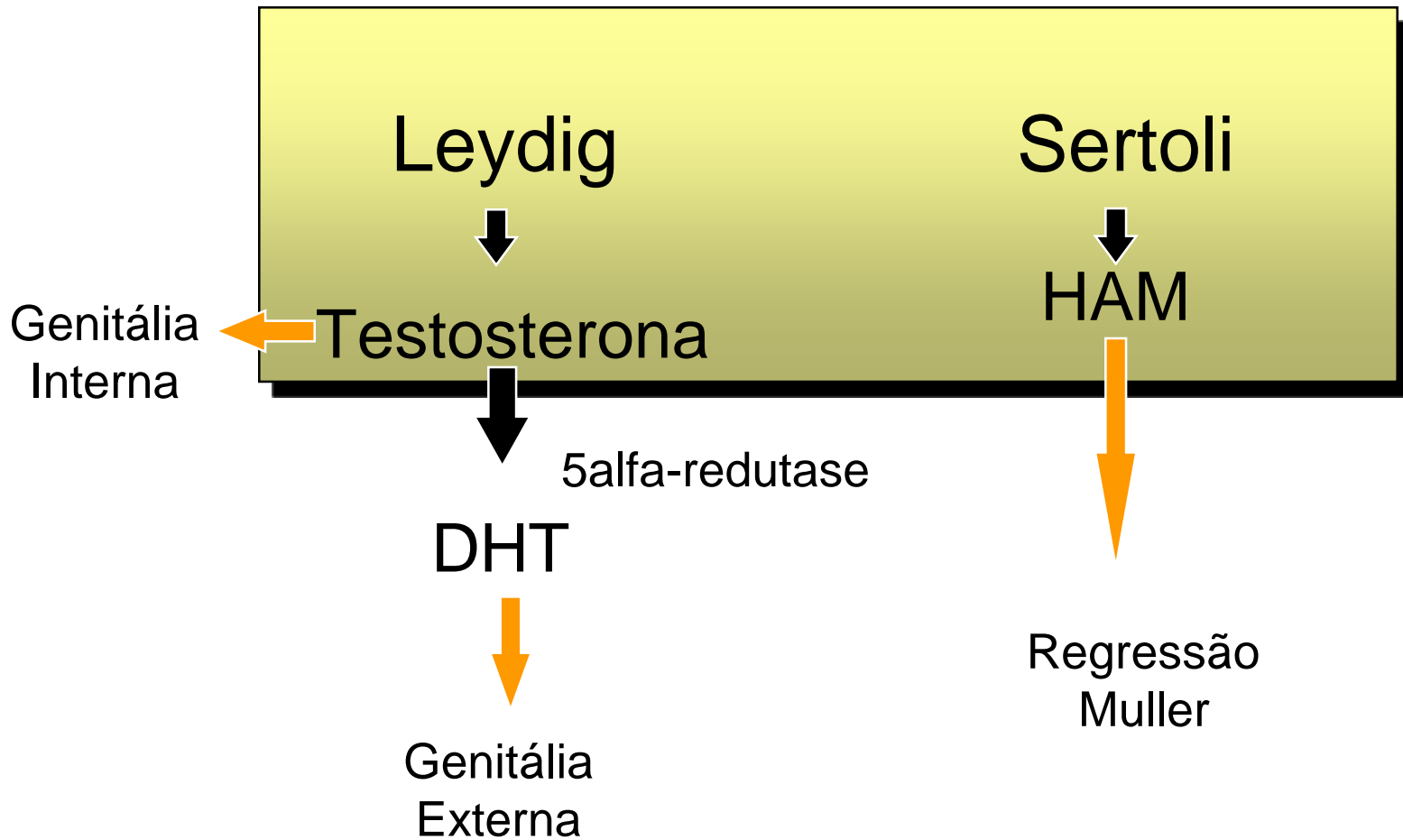




Jost, 1947



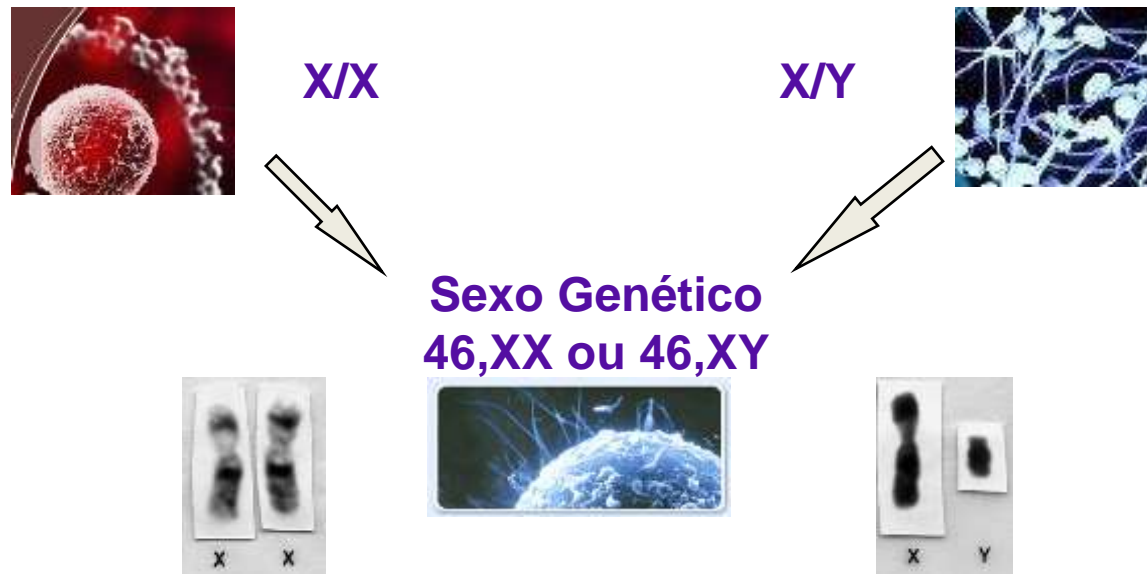
Testículo



Classificação

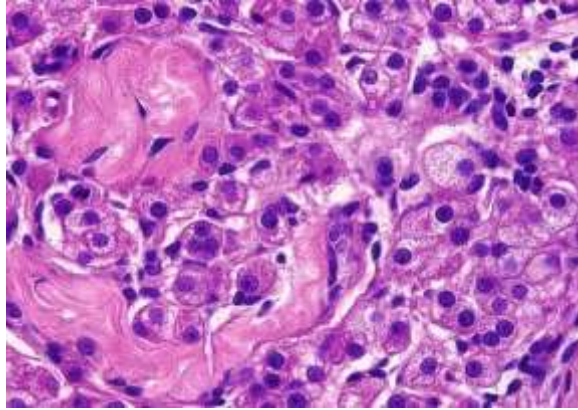
- I. Alterações do sexo genético (cromossômico)
- II. Alterações do sexo gonadal
- III. Alterações do sexo fenotípico

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

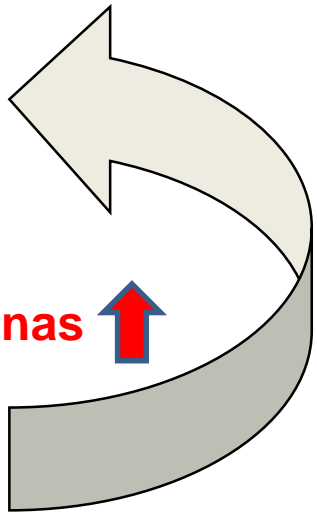
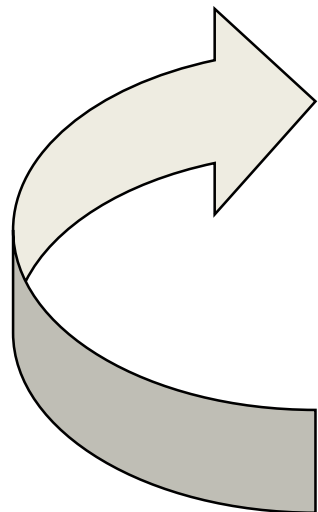


Gonadotrofinas



Gônadas

Hipogonadismo
Hipergonadotrófico

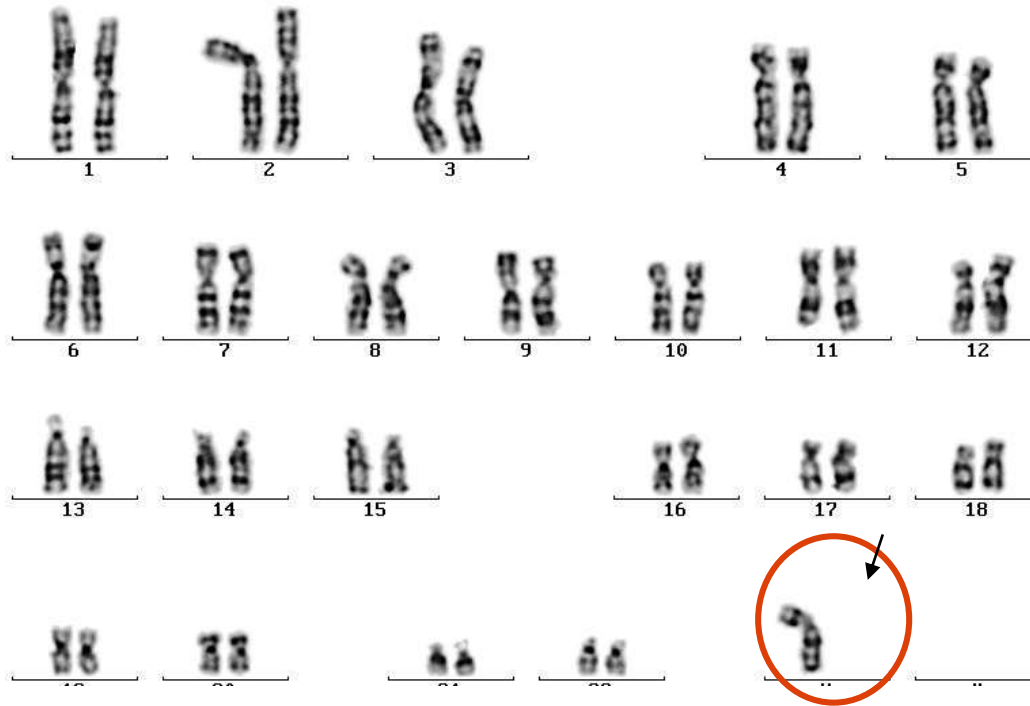


Síndrome de Turner

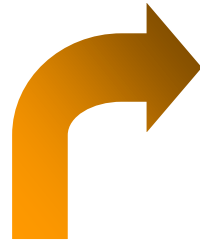
- Incidência de 1:2.500-3.000 RN, sexo feminino
- Fenótipo
- Cariótipo



Gravidez



Cariótipo 45,X

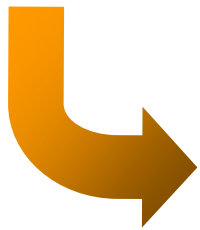


99%

45,X Puros



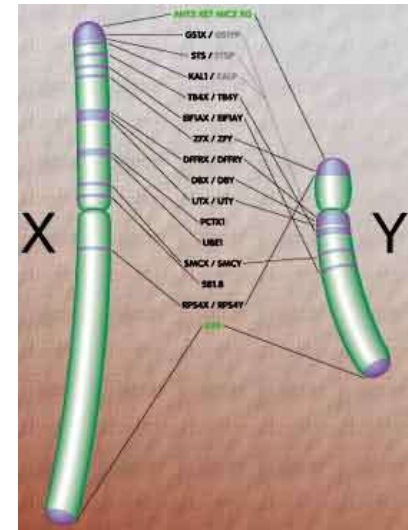
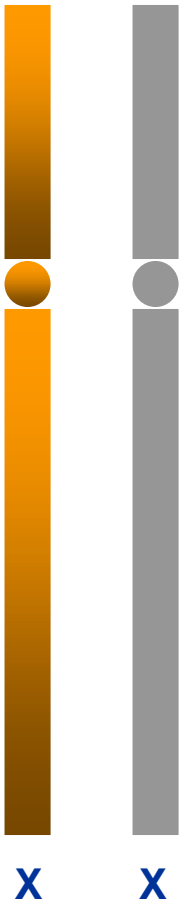
45,X



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

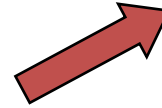
**45,X/46,XX
S. Turner**

45,X/46,XY



Disgenesia Gonadal Mista (Clássica)

- Cariótipo 45,X/46,XY



- Assimetria gonadal (fita+testículo)

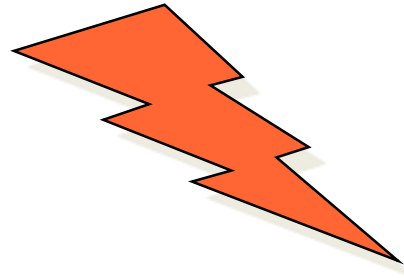
- Genitália ambígua



Disgenesia Gonadal e/ou linhagem 45,X

+

Cromossomo Y



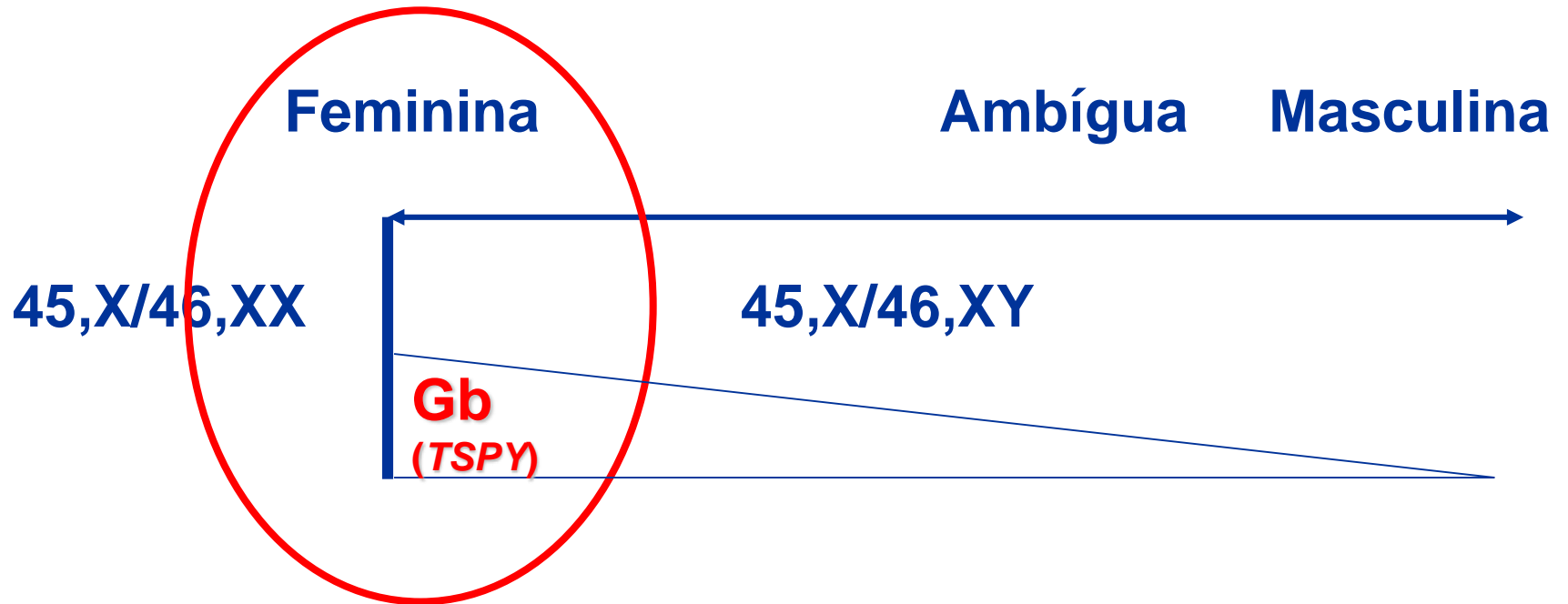
Gonadoblastoma



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

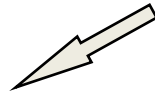


Reposição hormonal
Seguimento anual

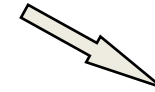
II. Alterações do Sexo Gonadal



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

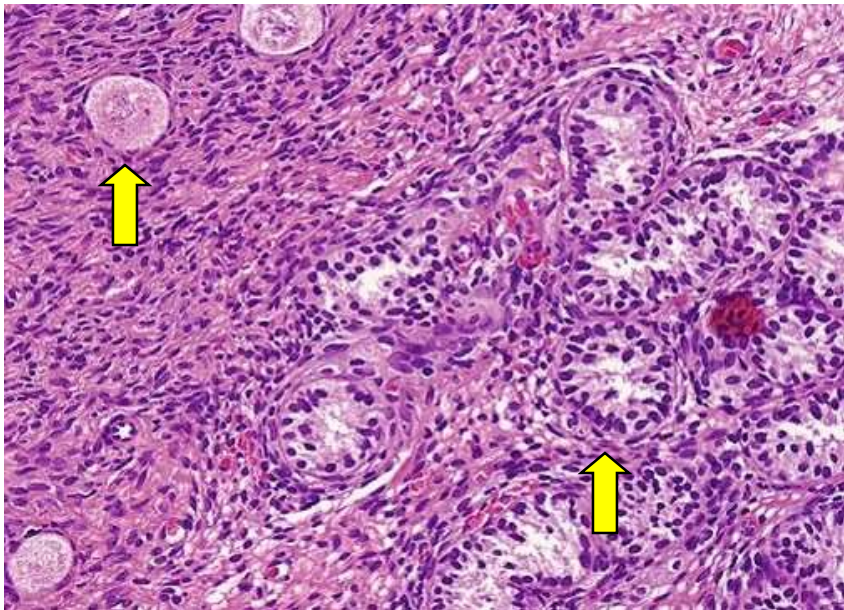
Testículo - Ovoteste

Ovoteste - Ovoteste

- Cariótipo – maioria 46,XX

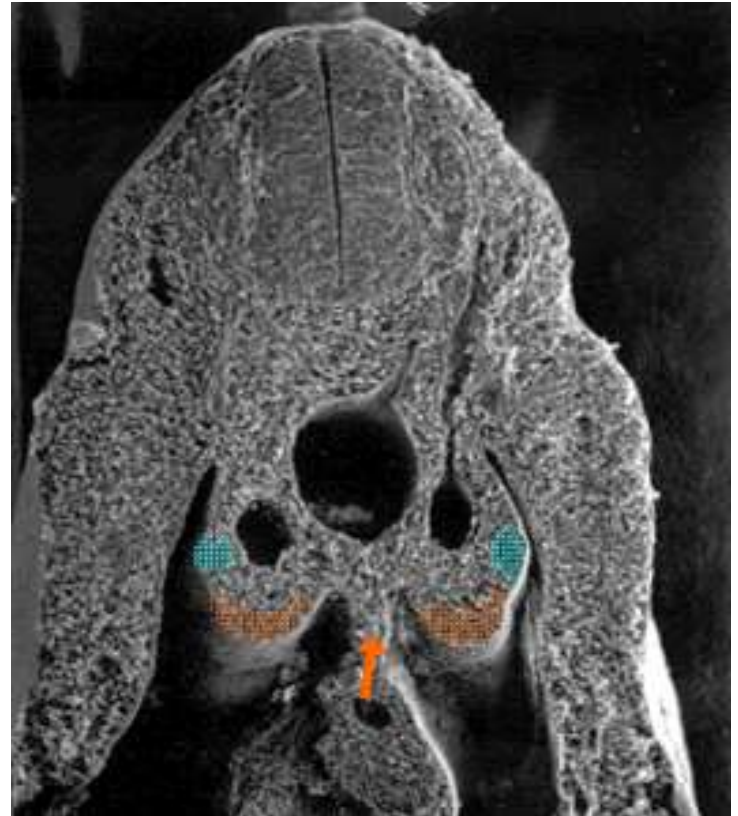
Hermafroditismo Verdadeiro

DDS ovotesticular



Ovoteste

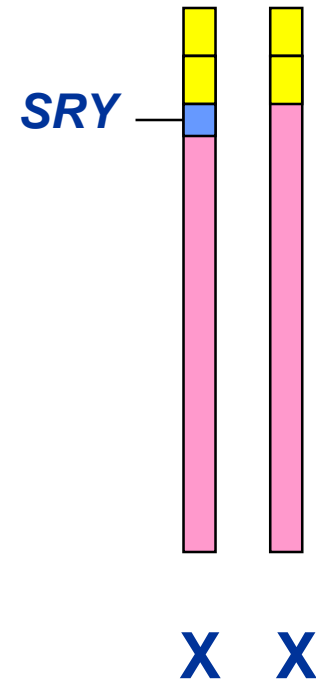
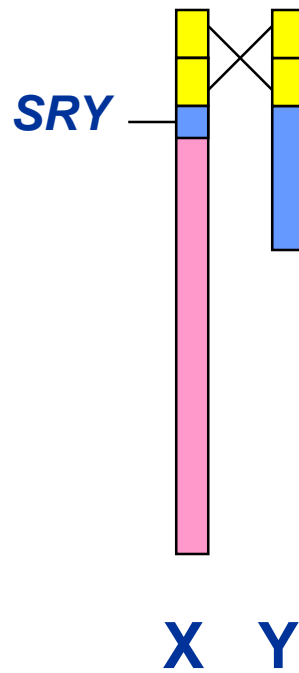
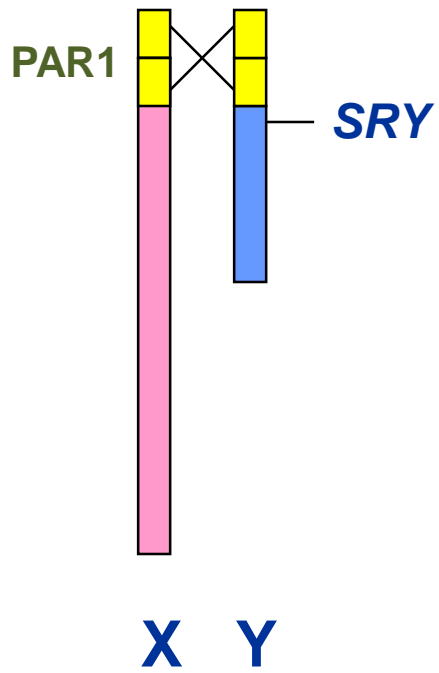
Tec ov (folículos) + Tec test



Homem XX

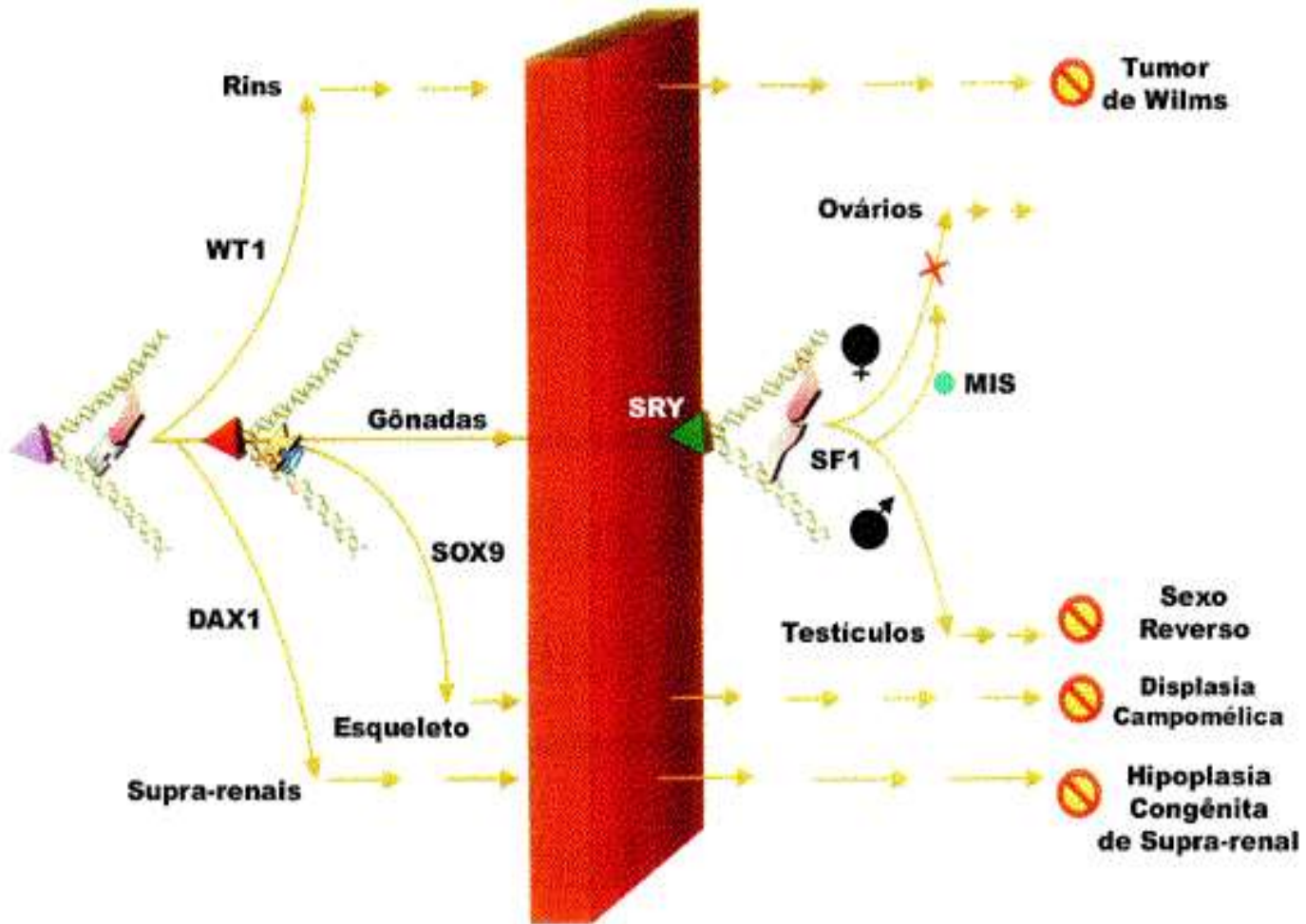
DDS testicular 46,XX

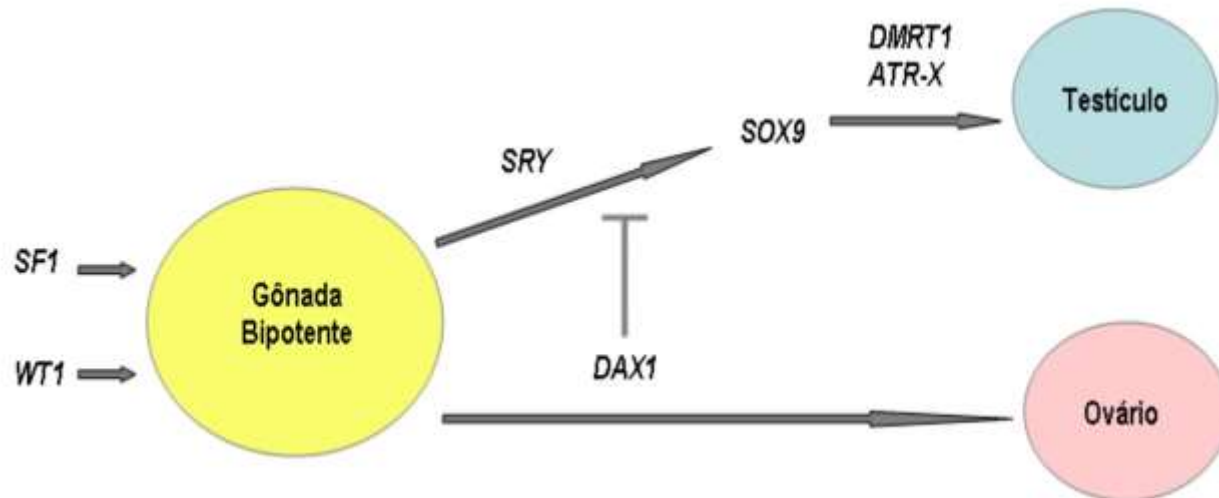
- Fenótipo: altura, genitália
*Testículos
- Cariótipo: 46,XX



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

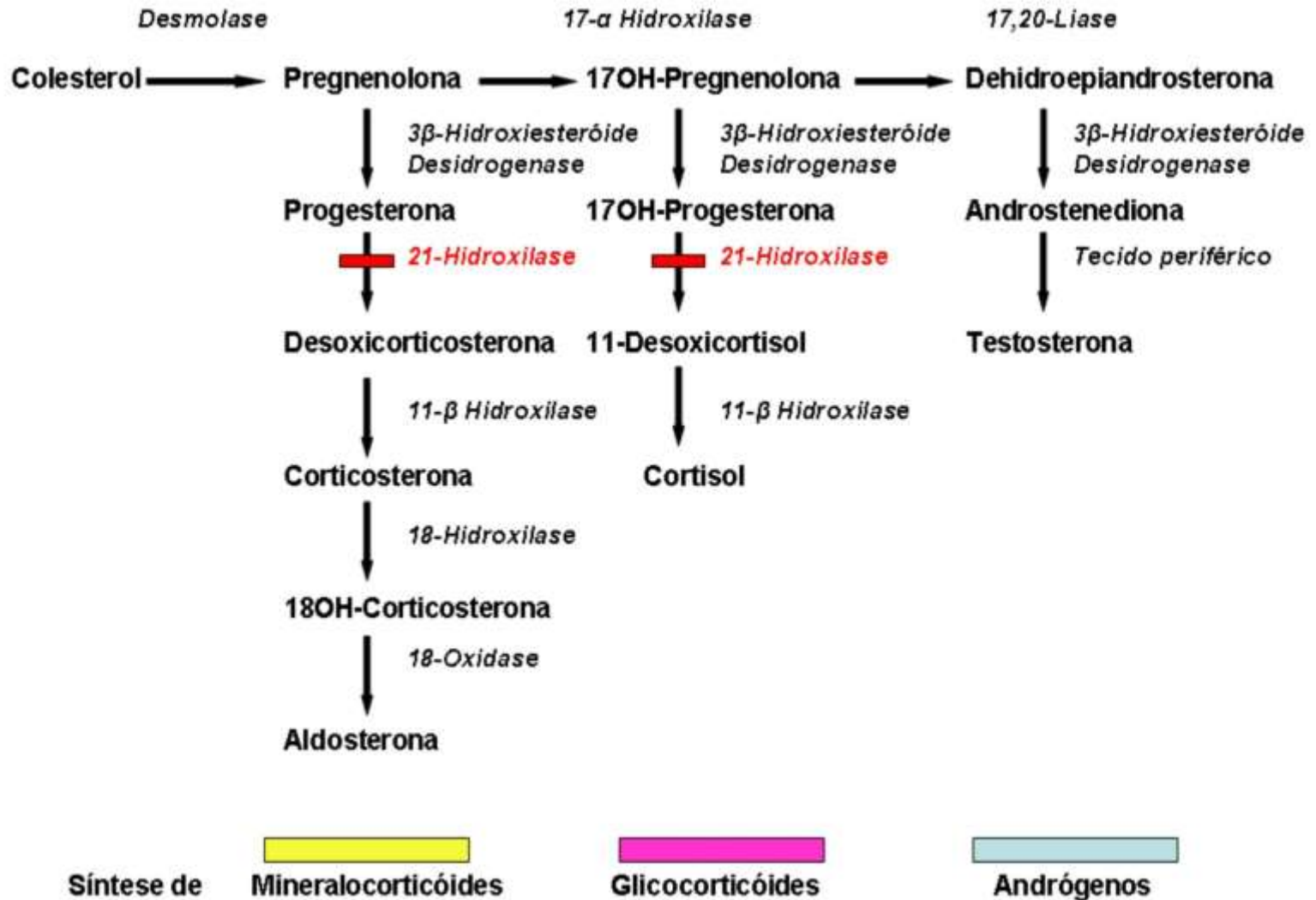
 - Extrofia de bexiga/cloaca

- Hipogonadismo hipogonadotrófico

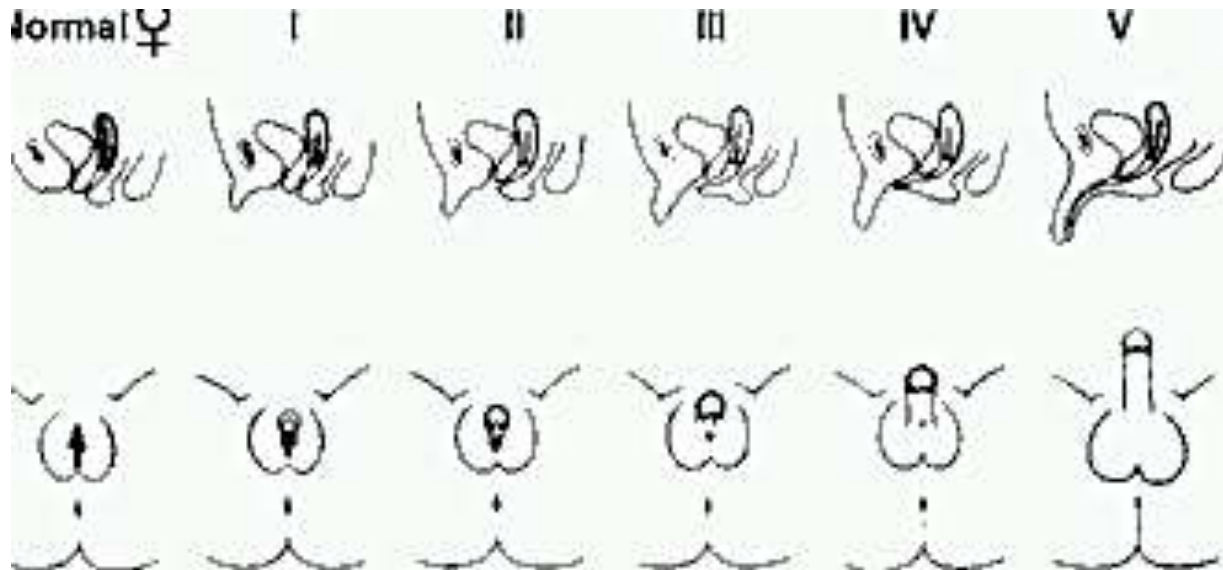
- Disrupção (teratógenos)

- ...

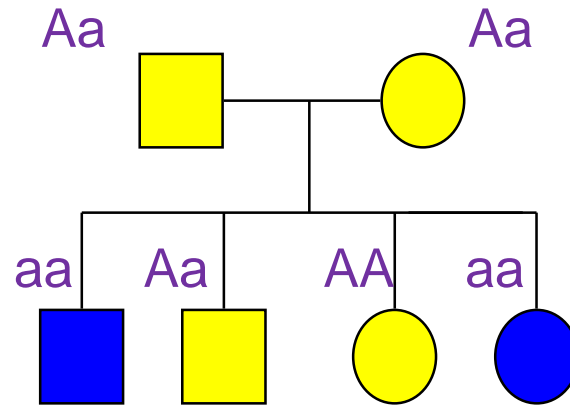
Hiperplasia adrenal congênita (HAC)



HAC



HAC (gene *CYP21*)



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



Tratamento

Tratamento Pré-Natal (irmãs)

Paciente 1
Sem tratamento

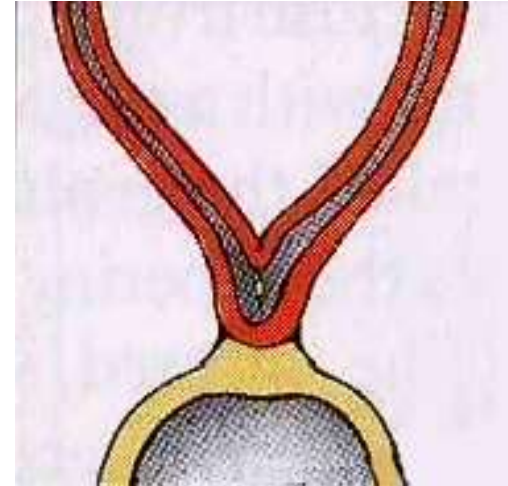


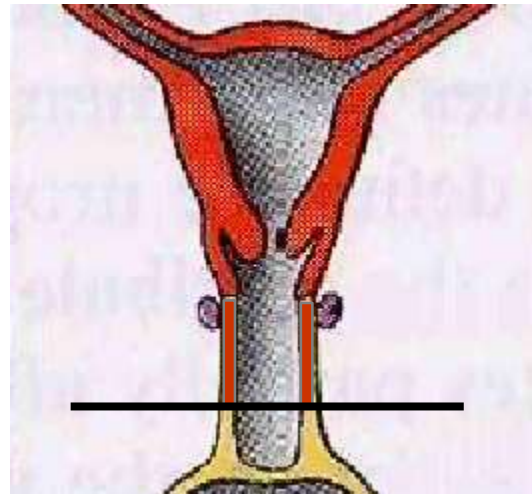
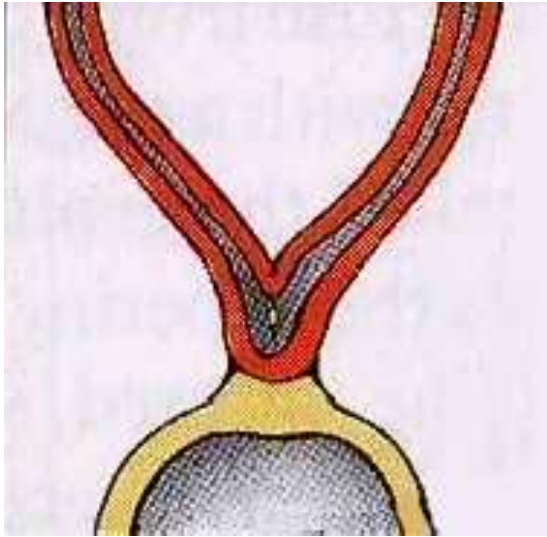
Paciente 2
Com tratamento



Aplasia Mülleriana

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

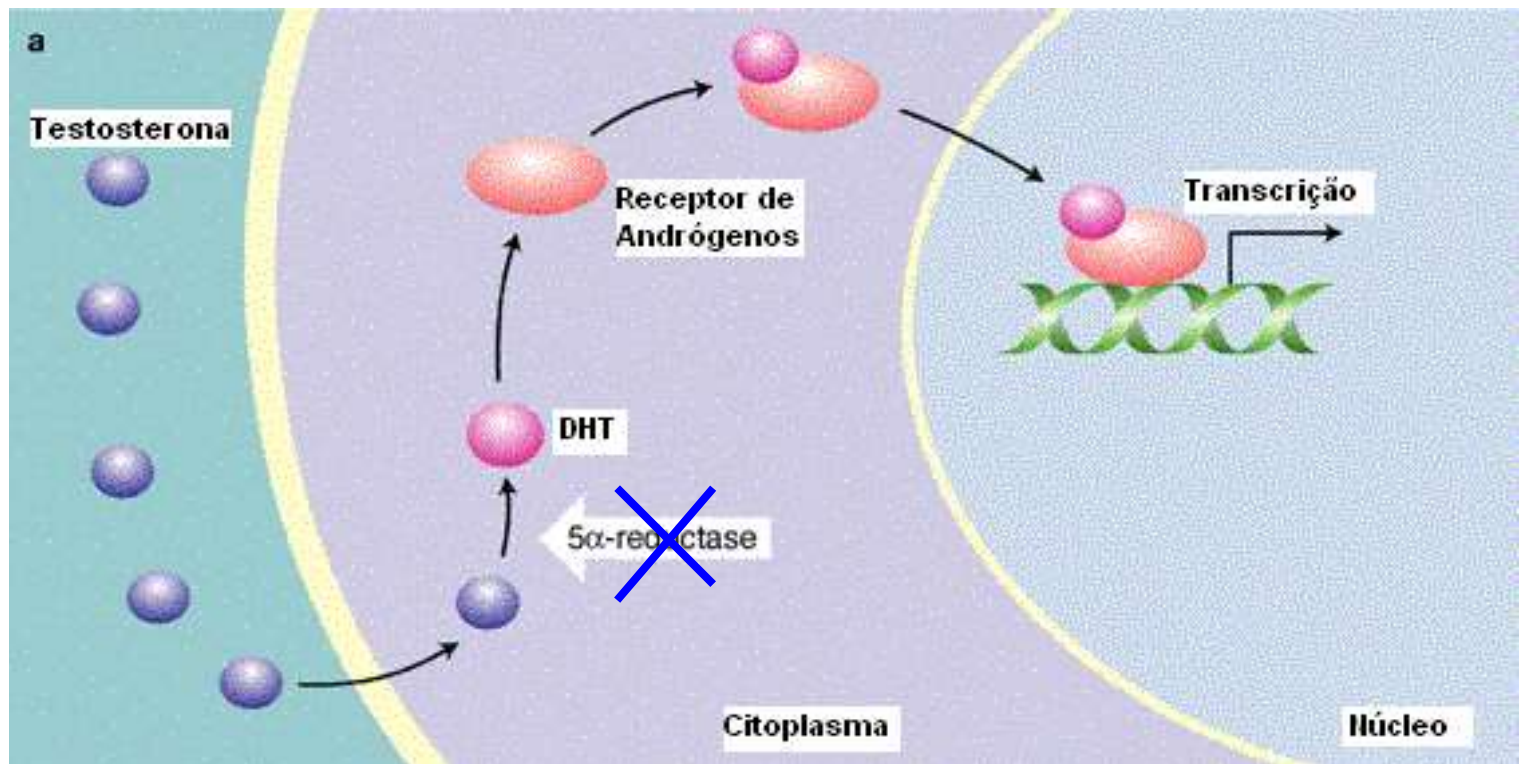




Aplasia Mülleriana

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

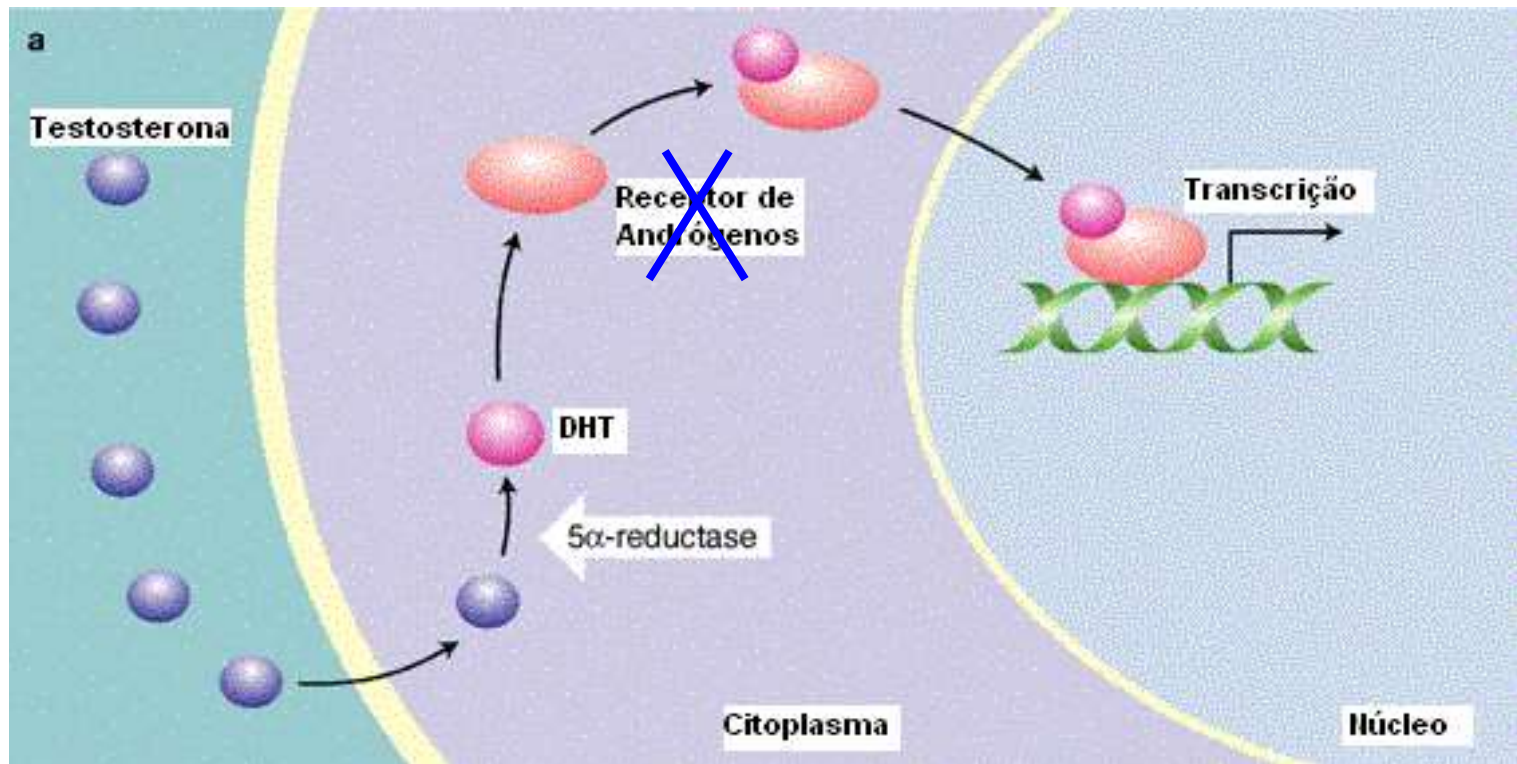
Deficiência de 5alfa-redutase (DDS XY sem alteração gonadal)





Síndrome de Insensibilidade aos Andrógenos (SIA)

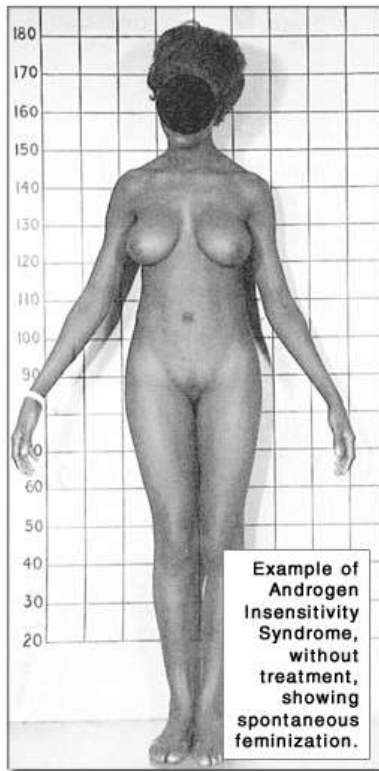
(DDS XY sem alteração gonadal)



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

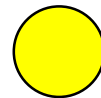
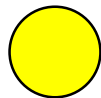


Hipófise



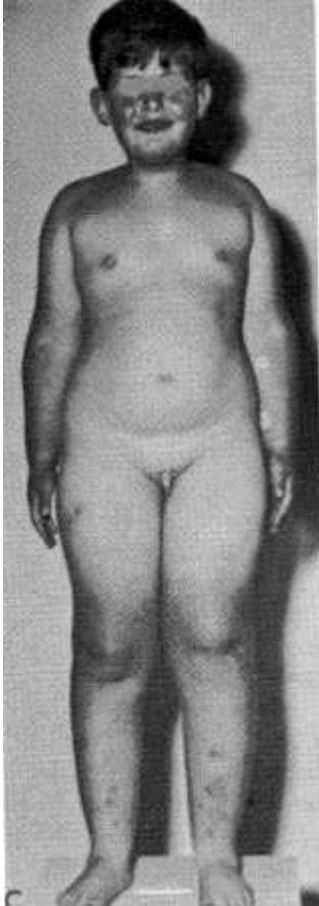
Gonad~~X~~rofinas

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.