

## 12.

### *Diferenciação Sexual*

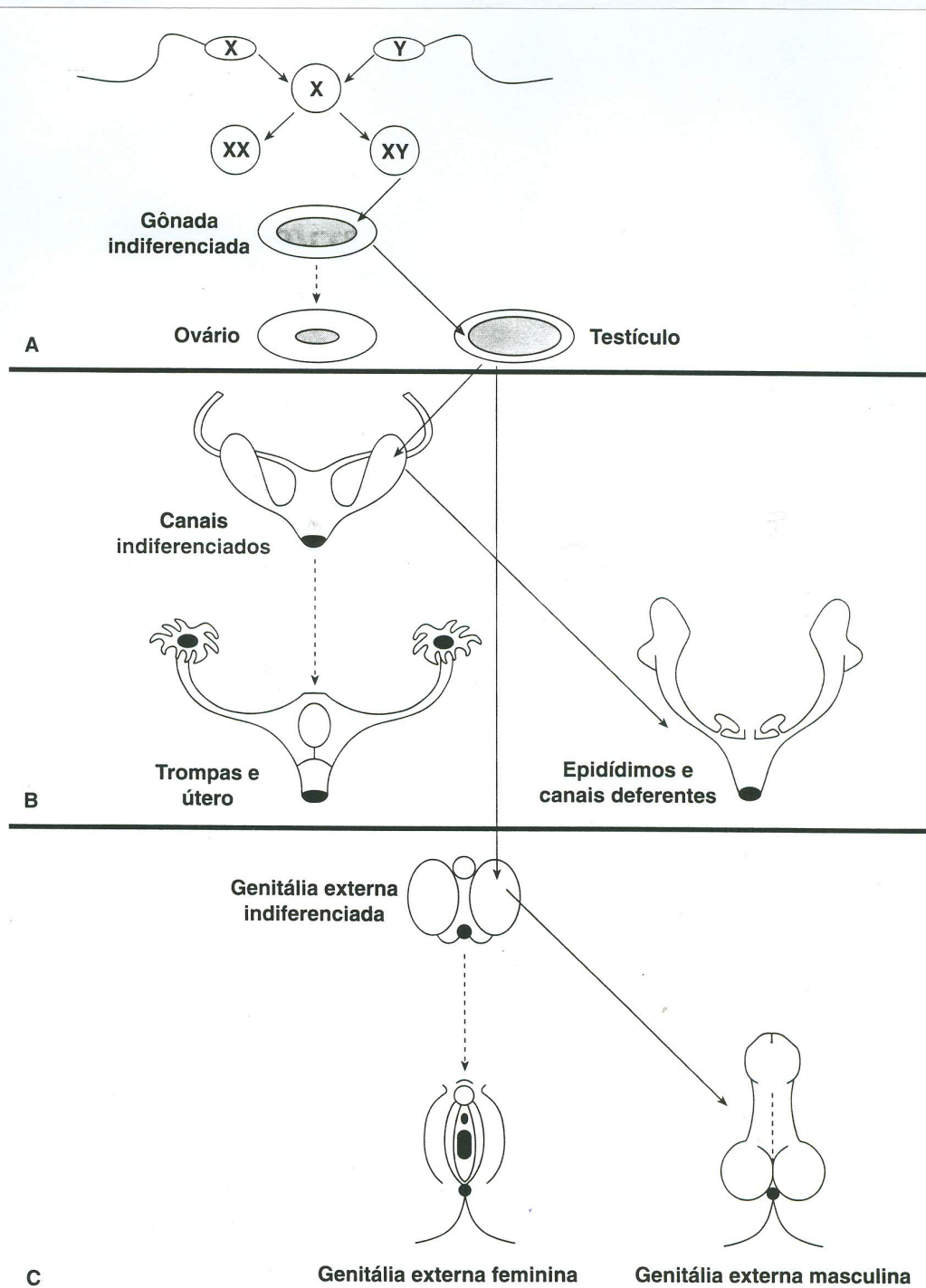
As alterações fenotípicas observadas nos pacientes com síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter e outras anomalias do desenvolvimento sexual podem ser mais facilmente entendidas quando se conhecem os mecanismos básicos da diferenciação sexual normal (FIGURA 12.1).

Como resultado da meiose, formam-se dois tipos de espermatozoides: uns com 22 autossomos + 1 cromossomo X e outros com 22 autossomos + 1 cromossomo Y. Os últimos originam o zigoto com 44 autossomos + XY e os espermatozoides com X dão origem a zigotos com 44 autossomos + 2 X. O sexo cromossômico da criança é determinado, portanto, na fecundação.

No início da vida intra-uterina, o embrião, tanto XX como XY, é morfologicamente neutro, isto é, nem masculino nem feminino. A diferenciação sexual inicia-se com o crescimento de uma crista em cada um dos mesonefros (órgãos que servem como rins temporários ao embrião). Estas cristas são conhecidas como "cristas gonadais" e é delas que se originam as células somáticas das futuras gônadas, ovários ou testículos. Essas células mesonéfricas secretarão hormônios e fornecerão sustentação às células germinativas. Estas, destinadas a formar os gametas por meiose, surgem no epiblasto próximo à alantóide. Algumas delas migram, através do mesentério dorsal, até atingirem e invadirem as cristas gonadais.

Na 6ª semana de gestação, as gônadas têm duas partes: o córtex, que formará o ovário e a medula, origem do testículo. Além disto, dois pares de ductos estão presentes no embrião neutro: os canais paramesonéfricos, ou de Müller, e os mesonéfricos, ou de Wolff. O seio urogenital, que incluirá as aberturas dos canais urinário e genital, e a futura genitália externa estão ainda tão primitivos que podem evoluir para um ou outro tipo sexual.

Conforme o cariótipo, a gônada do embrião se desenvolve no sentido de ovário ou testículo, que caracterizam o sexo gonadal. Na ausência de cromossomo Y, a gônada diferencia-se em ovário: o córtex desenvolve-se, a medula regride e as ovogônias se localizam dentro dos folículos. As ovogônias derivam das células germinativas primitivas após uma série de cerca de 30 mitoses. A partir do final do 3º mês de vida intra-uterina, as ovogônias entram em meiose I. Aos 5 meses de gestação o feto feminino tem cerca de  $6,8 \times 10^6$  células germinativas, mas muitas ovogônias degeneram antes do nascimento: as meninas nascem com cerca de  $2 \times 10^6$  ovócitos I que, na puberdade, já são menos de 200.000 e apenas uns 400 chegam à fase de ovócito II ou a óvulo ao longo dos anos férteis das mulheres.



**FIGURA 12.1** – Embriogênese do aparelho reprodutor na espécie humana. **A)** Na presença dos genes do cromossomo Y, as gônadas indiferenciadas, comuns a ambos os sexos, se diferenciam em testículos. **B)** Sob a ação dos andrógenos produzidos pelos testículos recém-formados, os canais mesonéfricos originam a genitália interna masculina. **C)** Também sob a ação dos andrógenos produzidos pelos testículos, desenvolve-se a genitália externa masculina. Na ausência dos genes do cromossomo Y, o desenvolvimento é, sem necessidade de indução, no sentido feminino.



Para a formação de testículo, sob a influência do produto do gene *SRY*, desenvolve-se a porção medular da gônada indiferenciada e o córtex praticamente desaparece. Na presença de um cromossomo Y íntegro, o tecido medular forma túbulos seminíferos e células de Leydig que, sob o estímulo da gonadotrofina coriônica placentária, tornam-se aptas a secretar andrógenos. As espermatogônias, derivadas das células germinativas primordiais, após umas 200 mitoses sucessivas, formam as paredes dos túbulos seminíferos juntamente com as células de Sertoli (de sustentação).

As células de Leydig dos testículos fetais produzem andrógeno, que estimula os ductos de Wolff a formar vasos deferentes, epidídimos e vesícula seminal, enquanto as células de Sertoli produzem uma substância que suprime o desenvolvimento dos ductos de Müller.

Se o embrião não possui testículos, os ductos de Wolff regridem e os de Müller se desenvolvem, dando origem à genitália interna feminina (trompas de Falópio, útero e terço superior da vagina).

O próximo passo no desenvolvimento é a conversão da genitália externa indiferenciada à forma masculina ou feminina: se houver testículos produzindo andrógenos, a diferenciação será no sentido masculino. Em caso contrário, no feminino.

A produção de hormônios pelas gônadas é responsável, na puberdade, pelo desenvolvimento das características sexuais secundárias. O fenótipo masculino depende, portanto, do cromossomo Y, pois o desenvolvimento embrionário orienta-se para o fenótipo feminino na ausência de testículos.

---

Além do gene *SRY* devem existir outros, no próprio Y, no X e nos autossômicos. Em 1993, foi localizado no braço longo do cromossomo 17 um gene relacionado com reversão sexual em 21 mulheres e 2 intersexuados de cariótipo 46,XY.

A ausência, mesmo parcial, do segundo cromossomo sexual resulta na síndrome de Turner. O excesso de cromossomos X associado ao cromossomo Y resulta em síndrome de Klinefelter. Mas o excesso de cromossomo X sem o Y pode resultar em fenótipo praticamente normal, como na *síndrome do poli-X*, mulheres portadoras de três, quatro ou até cinco cromossomos X. As primeiras (síndrome do triplo-X com cariótipo 47,XXX) não apresentam geralmente anormalidade alguma; apenas em alguns casos ocorre amenorréia secundária ou retardo mental, o que se evidencia por uma maior frequência da síndrome entre retardados mentais institucionalizados, que é de 5/1.000 contra 1/1.000 entre recém-nascidos do sexo feminino.

Essas mulheres são férteis e não têm risco aumentado de vir a ter crianças com cariótipo 47,XXX ou 47,XXY; de fato, as progênes de tais mulheres têm se mostrado cariotipicamente normais.

As pacientes com quatro cromossomos X (cariótipo 48,XXXX) apresentam comumente retardo mental e distúrbios da reprodução, enquanto os poucos casos conhecidos de síndrome do penta-X (cariótipo 49,XXXXX) apresentam retardo mental grave, deficiência de crescimento e várias anomalias somáticas associadas, como defeitos cardíacos e esqueléticos.

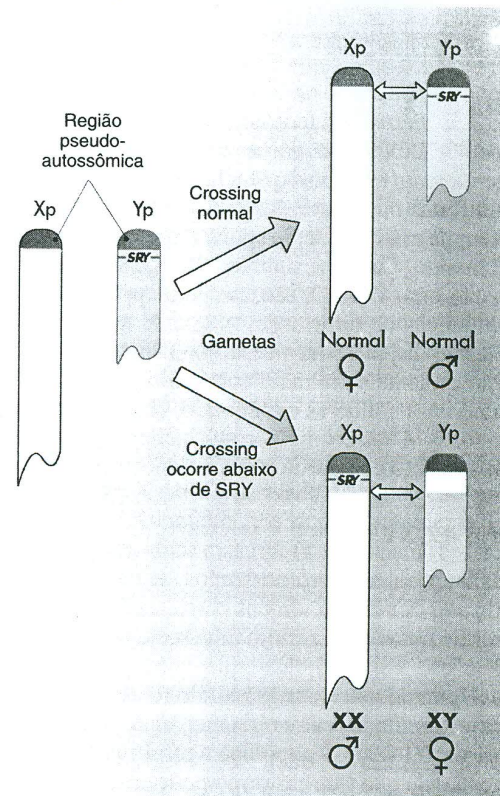


## COMENTÁRIO CLÍNICO 6.2

## HOMENS XX, MULHERES XY E A BASE GENÉTICA DA DETERMINAÇÃO DO SEXO

Durante a meiose normal no homem, o crossing ocorre entre a ponta do braço curto do cromossomo Y e a ponta do braço curto do cromossomo X. Estas regiões dos cromossomos X e Y contêm seqüências de DNA altamente similares. Como este crossing se assemelha ao comportamento dos autossomos durante a meiose, a parte distal do cromossomo Y é conhecida como **região pseudo-autossômica** (Fig. 6.13). Seu tamanho é de aproximadamente 2,5 Mb. Na região justacentromérica da região pseudo-autossômica está um gene conhecido como *SRY* (região determinante do sexo do Y). Este gene, que se expressa no desenvolvimento embrionário, codifica um produto que interage com outros genes para iniciar o desenvolvimento do embrião indiferenciado em um homem (p. ex., diferenciação das células de Sertoli, secreção da substância inibidora mulleriana etc.). Como foi mencionado no Cap. 2, o produto do gene *SRY* é um membro da família HMG de fatores de transcrição com dobramento do DNA. Dobrando o DNA, a proteína é tida como promovendo as interações DNA-DNA que disparam eventos na cascata de desenvolvimento levando à diferenciação masculina. Quando o gene *SRY* é inserido experimentalmente em um embrião feminino de camundongo, é produzido um camundongo masculino. As mutações de *SRY* podem produzir indivíduos com um cariótipo XY, mas um fenótipo feminino. Assim, existem boas evidências de que o gene *SRY* é o iniciador da diferenciação sexual masculina no embrião. As mutações em outro membro desta família de genes, *SOX9*, podem produzir reversão de sexo (mulheres XY) e displasia campomélica (malformações dos ossos e cartilagens). [www](http://www)

Aproximadamente 1/20.000 se apresentam com uma condição similar à síndrome de Klinefelter, mas a avaliação cromossômica mostra que eles têm um cariótipo *feminino* normal (46,XX). Foi demonstrado que estes homens XX têm um cromossomo X que inclui o gene *SRY*. Isto é explicado como um resultado de um crossing defeituoso entre os cromossomos X e Y durante a meiose masculina, de tal modo que o gene *SRY*, ao invés de ficar no cromossomo Y, é transferido para o cromossomo X (ver Fig. 6.13). A prole que herda este cromossomo X de seu pai conseqüentemente tem um fenótipo masculino. Contrariamente, deve ser óbvio



**FIG. 6.13** Os braços distais dos cromossomos X e Y trocam material durante a meiose no homem. A região do cromossomo Y na qual ocorre este crossing é chamada de região pseudo-autossômica. O gene *SRY*, que dispara o processo que leva à diferenciação gonadal masculina, está situado fora da região pseudo-autossômica. Ocasionalmente, o crossing ocorre no lado centromérico do gene *SRY*, fazendo com que ele fique em um cromossomo X e não no cromossomo Y. A prole que recebe este cromossomo X será um homem XX e a prole que recebe o cromossomo Y será uma mulher XY.

vio que a prole que herde um cromossomo Y sem o gene *SRY* seria uma mulher XY. Estas mulheres têm gônadas em fita, em vez de ovários, e caracteres sexuais secundários pouco desenvolvidos.