Ambiguidade Genital, Hipospádia e Criptorquidia

Sonir R. Antonini

Livre-Docente - Professor Associado
Endocrinologia da Criança e do Adolescente
Departamento de Puericultura e Pediatria

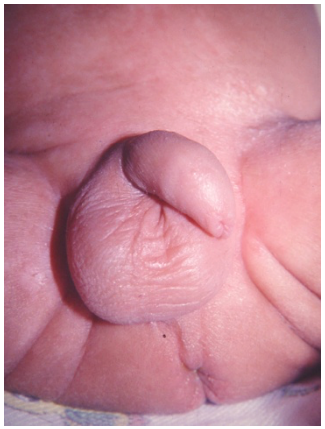
antonini@fmrp.usp.br

É Menino ou Menina ?

Menino ou Menina ?

GENITÁLIA EXTERNA

MASCULINA TÍPICA



GENITÁLIA EXTERNA

FEMININA TÍPICA

Por que é importante um médico ter noções básicas sobre a diferenciação sexual e as condições anormais que podem estar envolvidas nesse processo?

Entrada do Congresso Mundial de Endocrinologia Pediátrica
Milão- Itália, Setembro de 2013

Distúrbio da Diferenciação Sexual (DDS)

Definição

Condição congênita em que o desenvolvimento do sexo cromossômico, do sexo gonadal ou do sexo anatômico (genital interno e/ou externo) é atípico.

Consenso de Chicago, 2006

Hughes IA et al.
Arch Dis Child 2006

Menino ou Menina ?

Paciente 1

Paciente 2

Definição Ambiguidade Genital:

Critérios de Danish

•Em uma genitália aparentemente feminina:

-Gônadas palpáveis

-Clitoromegalia (> 0,6 cm de diâmetro)

-Algum grau de fusão das saliências labioescrotais

-Presença de massa inguinal

Definição Ambiguidade Genital:

Critérios de Danish

Em uma genitália aparentemente masculina:

-Gônadas não palpáveis

-Gônadas pequenas (maior diâmetro < 0,8 cm)

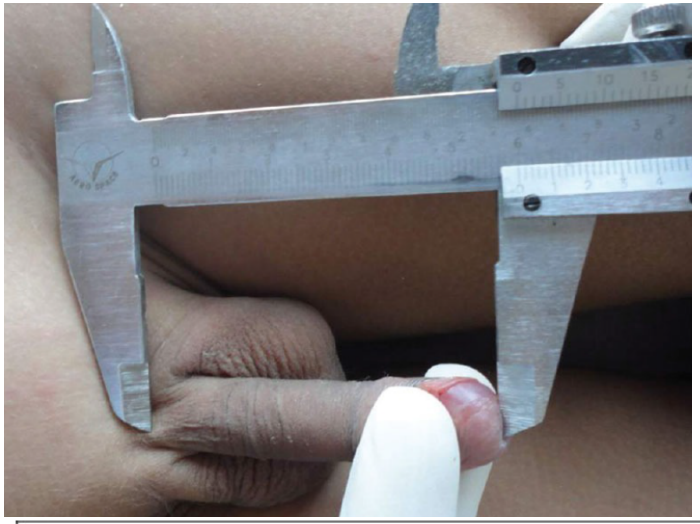
-Hipospádia

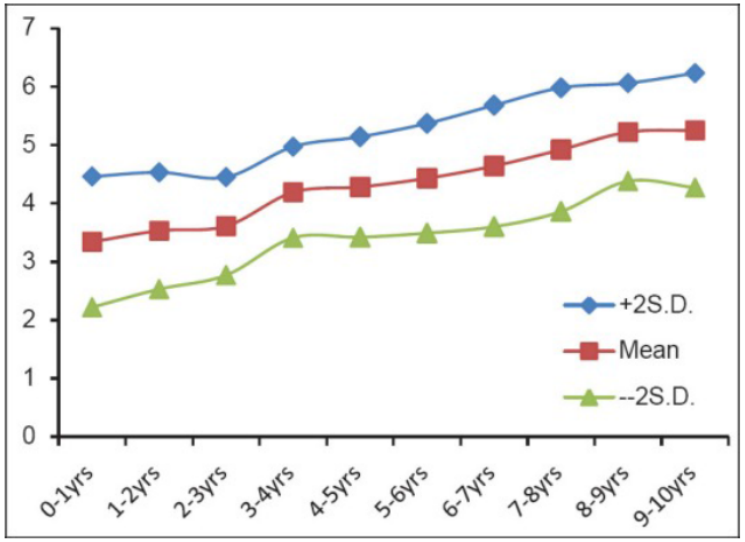
-Micropênis (< -2,5 DP)

-Presença de massa inguinal

MICROPÊNIS

Definição: Comprimento peniano (tracionado) menor que 2,5 DP





Correlation of penile length (cm) with age (years)

Indian J Urol. 2015 Apr-Jun; 31(2): 106–110.

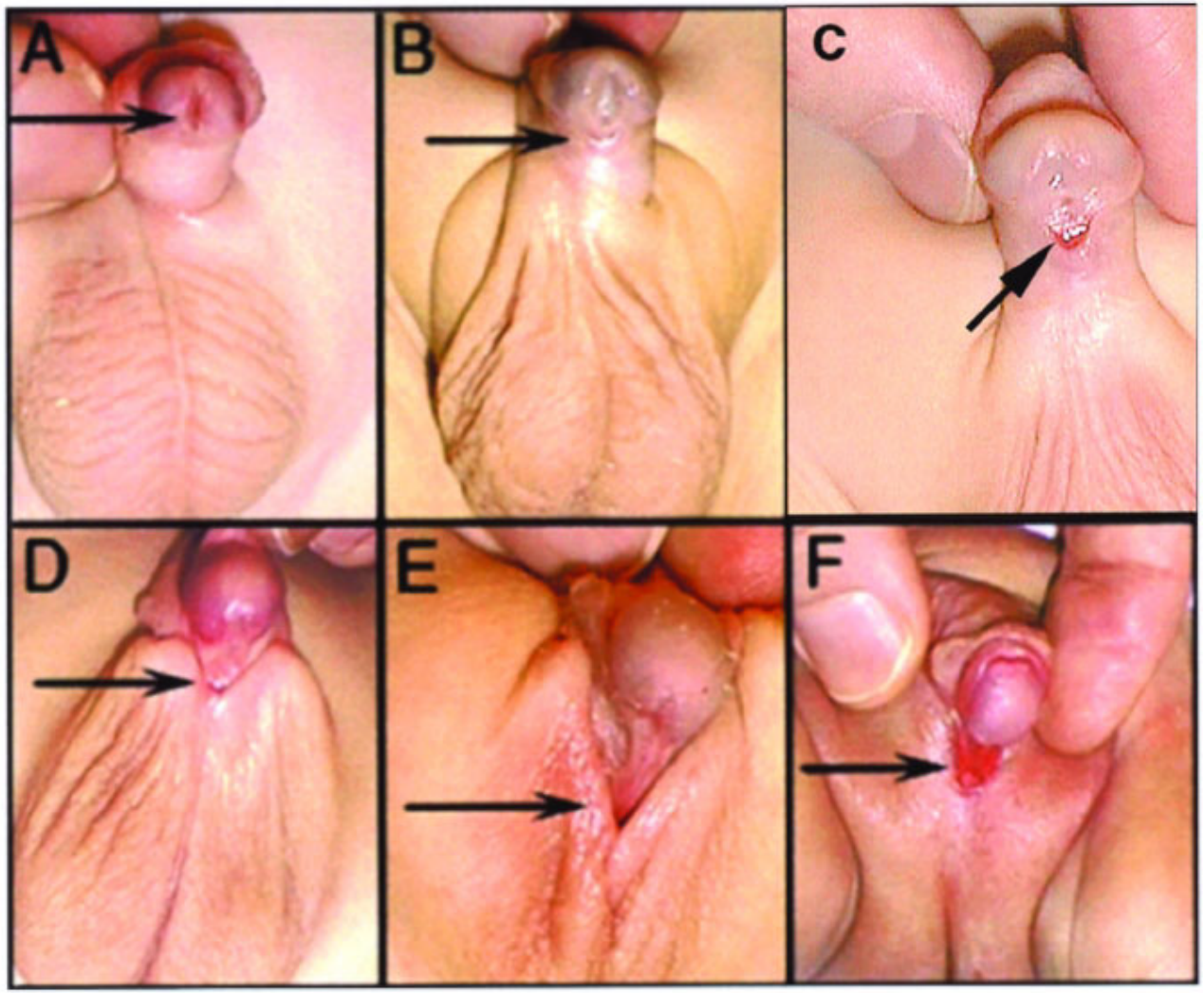
Comprimento do Pênis tracionado (cm)

Idade	Média ± DP	Média - 2DP
Feto 30sem	2,5 ± 0,4	1,5
Feto 34sem	3,0 ± 0,4	2,0
Feto a termo	3,5 ± 0,4	2,5
até 5 meses	3,9 ± 0,8	2,5
6-12 meses	4,3 ± 0,8	2,5
1-2 anos	4,7 ± 0,8	2,6
2-3 anos	5,1 ± 0,9	2,9
3-4 anos	5,5 ± 0,9	3,3
4-5 anos	5,7 ± 0,9	3,5
5-6 anos	6,0 ± 0,9	3,8
6-7 anos	6,1 ± 0,9	3,9
7-8 anos	6,2 ± 1,0	3,7
8-9 anos	6,3 ± 1,0	3,8
9-10 anos	6,3 ± 1,0	3,8
10-11 anos	6,4 ± 1,1	3,7
Adultos	13,3 ± 1,6	9,3

Ref: Lee PA, Mazur T, Danish R ET AL. Micropenis I: Criteria, etiologies and classification. Johns Hopkins Med J 146:156, 1980.
Retirado de Monte O, Longui CA. Endocrinologia para o Pediatra - Apêndice, 3ª Ed 2008.

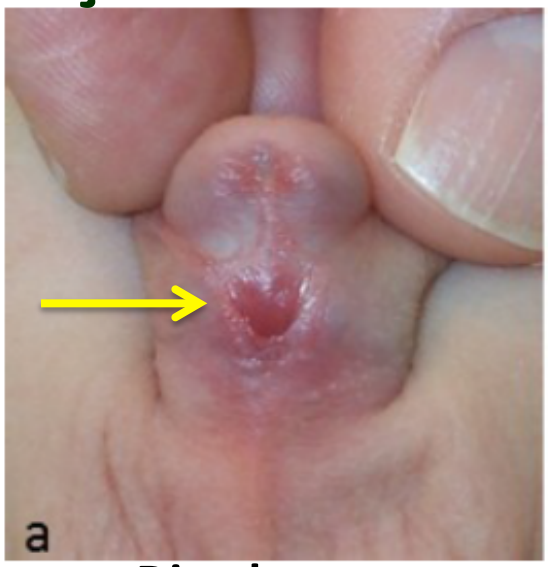
HIPOSPÁDIAS

A possibilidade de doenca endócrina e/ou genética deve ser investigada em Todo paciente com hipospádia



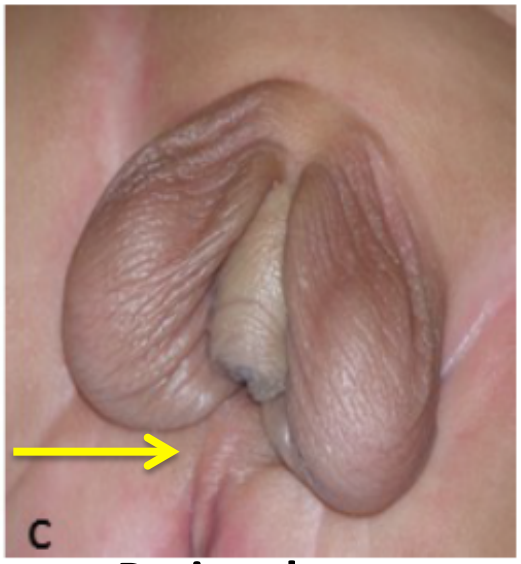
HIPOSPÁDIAS

CLASSIFICAÇÃO



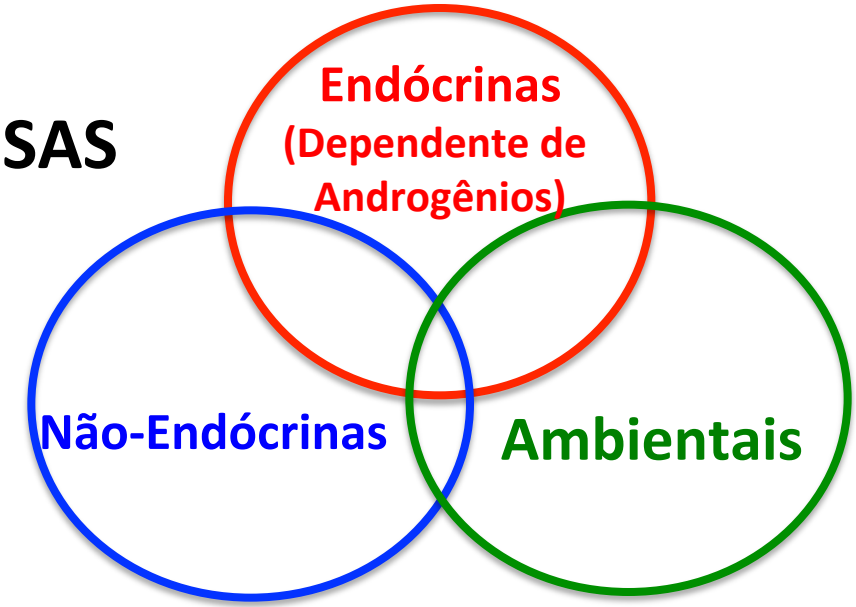
Distal

Escrotal

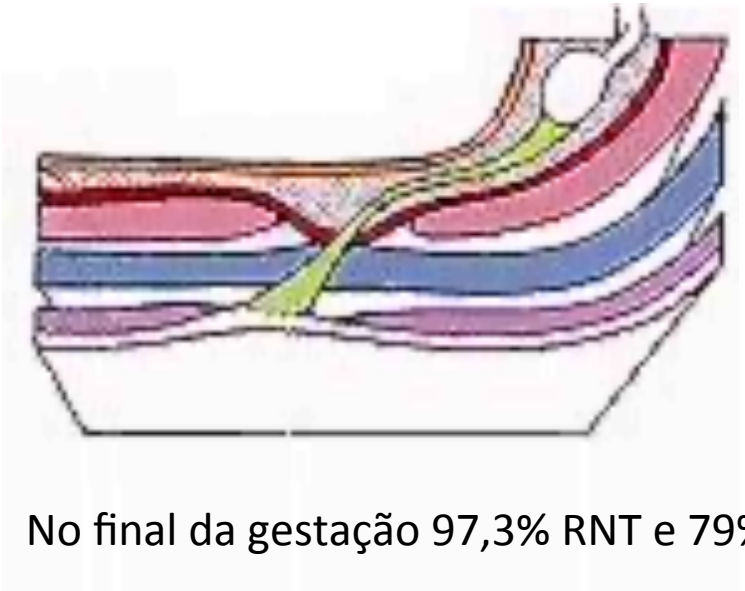


Perineal

CAUSAS



CRIPTORQUIDIA



Migração Testicular:

- Fatores Não-hormonais:

  (INSL3 / GREAT) e Mecânicos

- Fatores Hormonais:

  Testosterona

- No final da gestação 97,3% RNT e 79% dos RNPT completaram essa migração.
- Com 9 meses de idade 99,2% dos lactentes apresentam os testículos na bolsa escrotal.
- ¾ dos testículos criptorquídicos são inguinais.
- Alterações histológicas secundárias (infertilidade e neoplasia) à criptorquidia ocorrem após 12 meses.
- Criptorquidia é indicativo de possível DDS e deve ser investigada e tratada desdo o nascimento.
- Um RN com genitália externa totalmente masculina porém com testículos não-palpáveis deve ser considerado com possível intersexo?

DETERMINAÇÃO SEXUAL

- **Depende do sexo genético**
- **Interação de vários genes:**

Cromossomos sexuais e Autossomos.

DETERMINAÇÃO SEXUAL

- **Depende do sexo genético**
- **Interação de vários genes:**

Cromossomos sexuais e Autossomos.

DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

- **Desenvolvimento gonadal**
- **Diferenciação da genitália interna**
- **Diferenciação da genitália externa**

APARELHO REPRODUTOR: ORIGEM

Gônadas

• Origem em estrutura embrionária comum

(bipotencial até a 7ª semana de gestação).

Estruturas Genitais Internas

• Origem a partir de 2 estruturas embrionárias distintas porém presentes em todos os embriões. Uma progride e a outra involui.

• AMH e androgênios

Estruturas Genitais Externas

• Origem em estrutura embrionária comum (bi potencial).

•

• Presença e ação de androgênios.

GÔNADAS DIFERENCIADAS

1. Células Germinativas

2. Células de Suporte

   Testículo: Sertoli

   Ovário: Granulosa

3. Células Esteroidogênicas

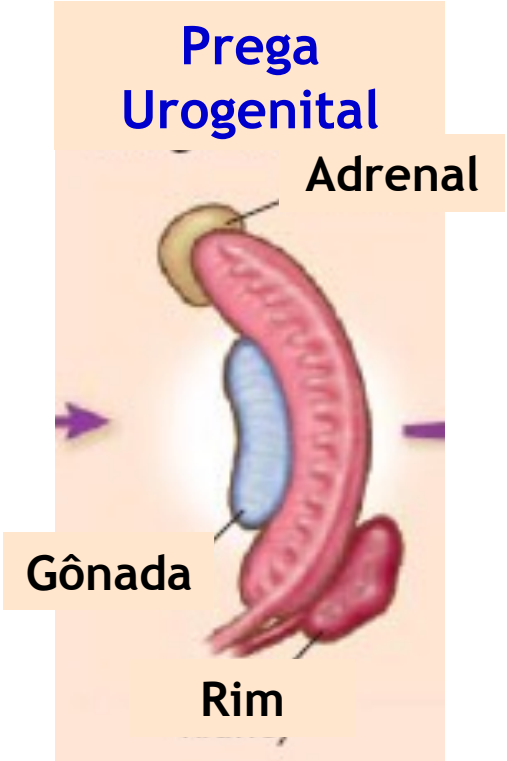
   Testículo: Leydig

   Ovário: Teca

4. Tecido conjuntivo

DESENVOLVIMENTO GONADAL

- Início: 4ª a 5ª semana
- Epitélio celômico.
- Dentro do sistema urogenital, próximo aos rins.
- Em íntimo contato com os mesonéfrons.



FATORES ENVOLVIDOS NA

DETERMINAÇÃO E DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

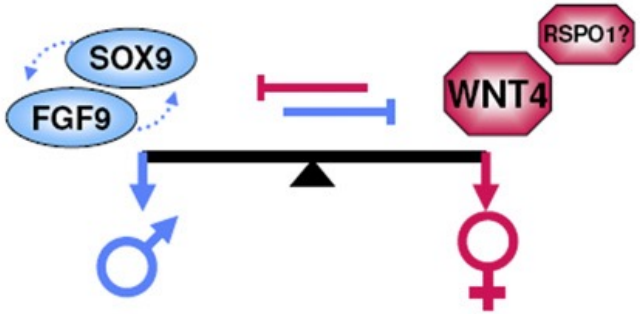
DIFERENCIAÇÃO GONADAL

Prega urogenital

Epitélio celômico

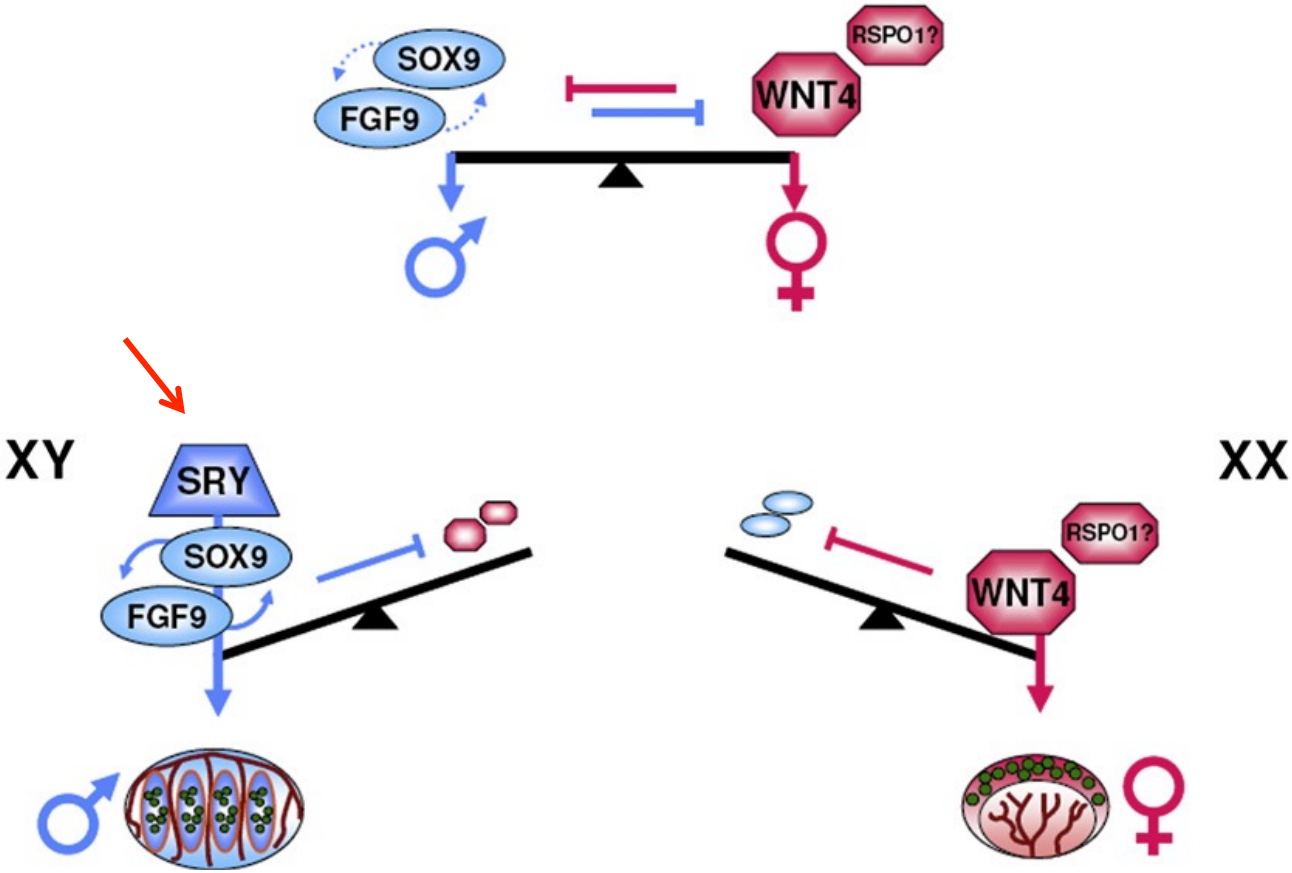
WT-1
EMX2
LIM1
SF1

Gônada bi-potencial

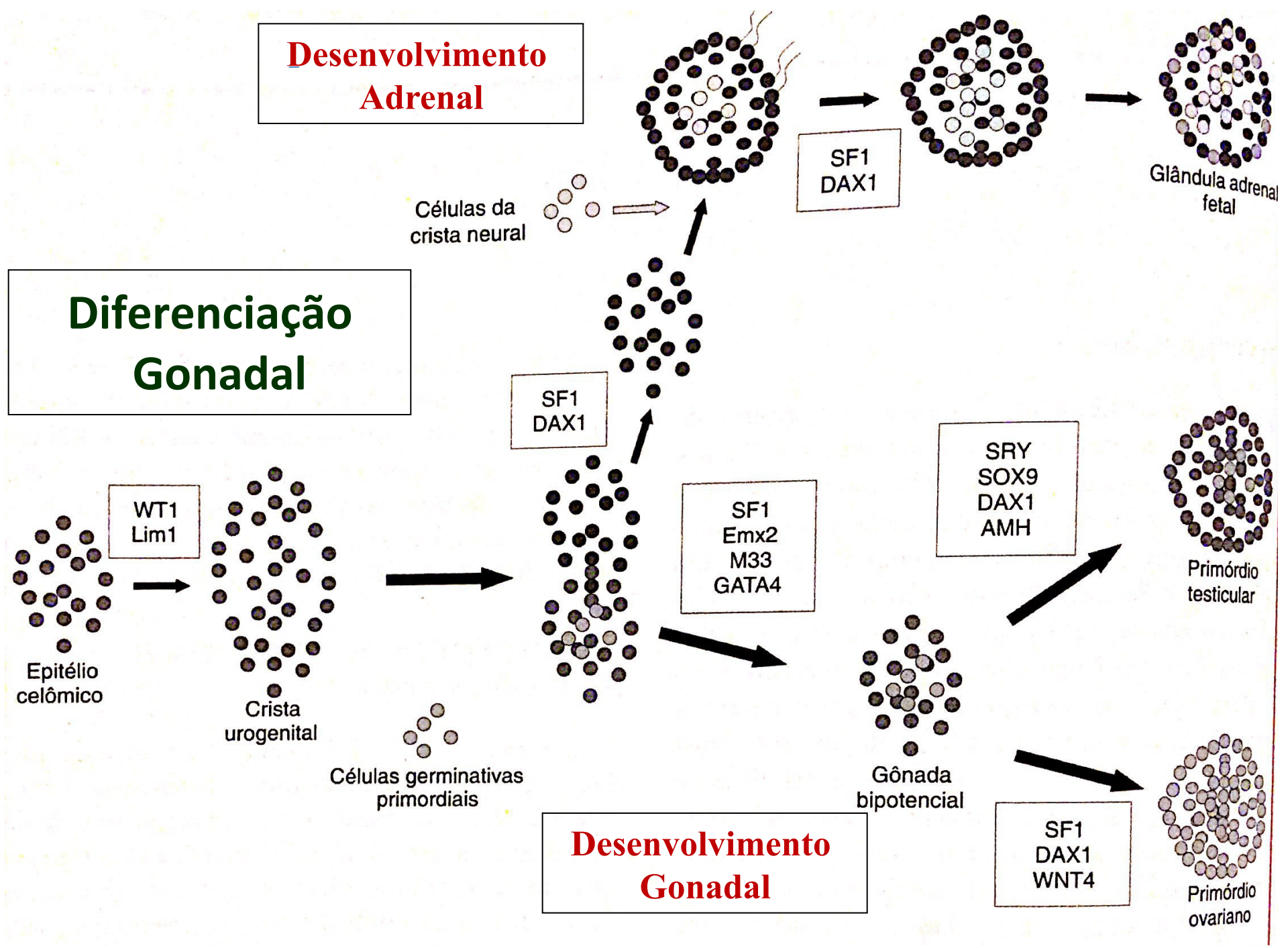


DiNapoli &Capel, 2007 Molecular Endocrinology

DIFERENCIAÇÃO GONADAL

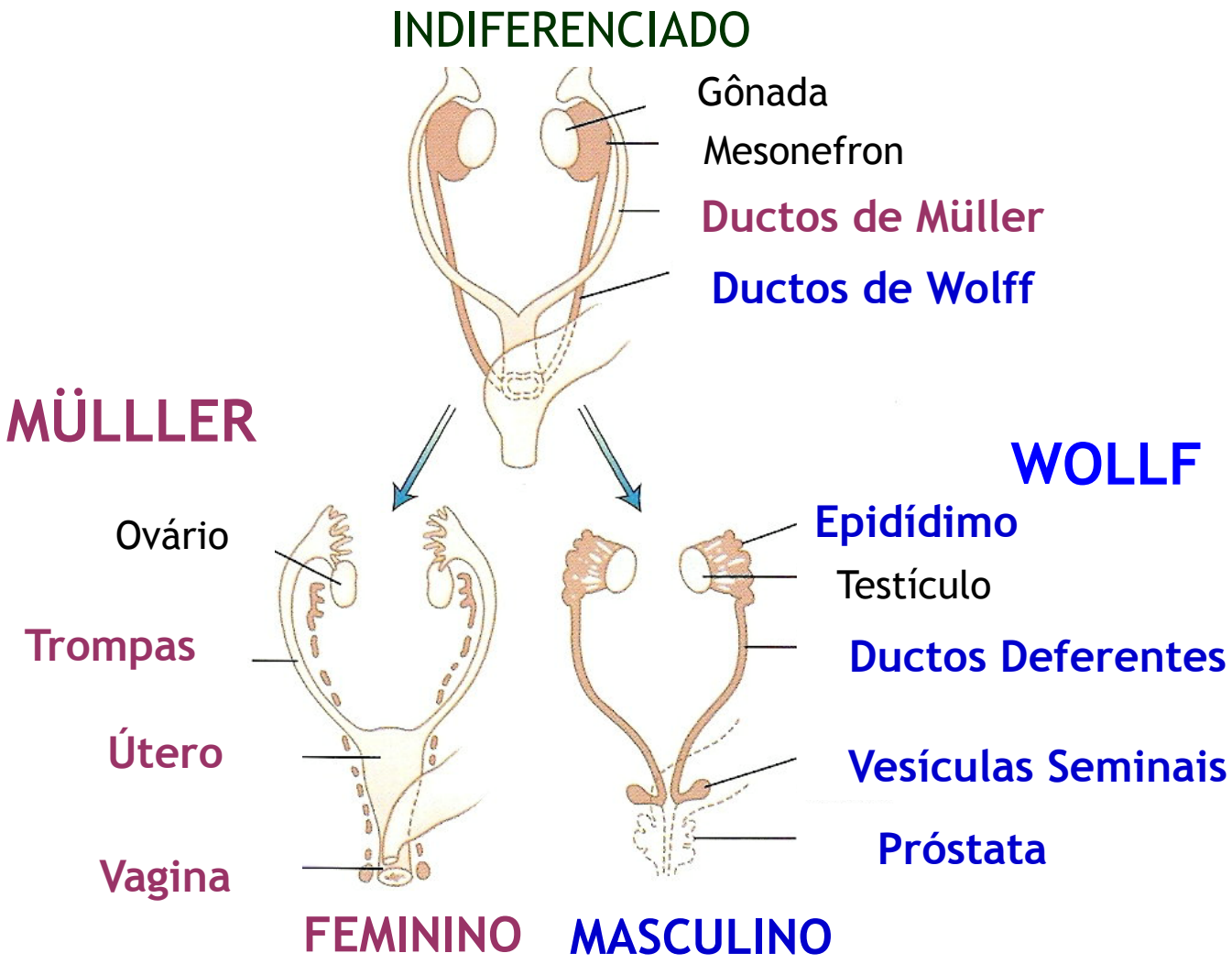


Di Napoli &Capel , 2007 (Mol. Endocrinol.)

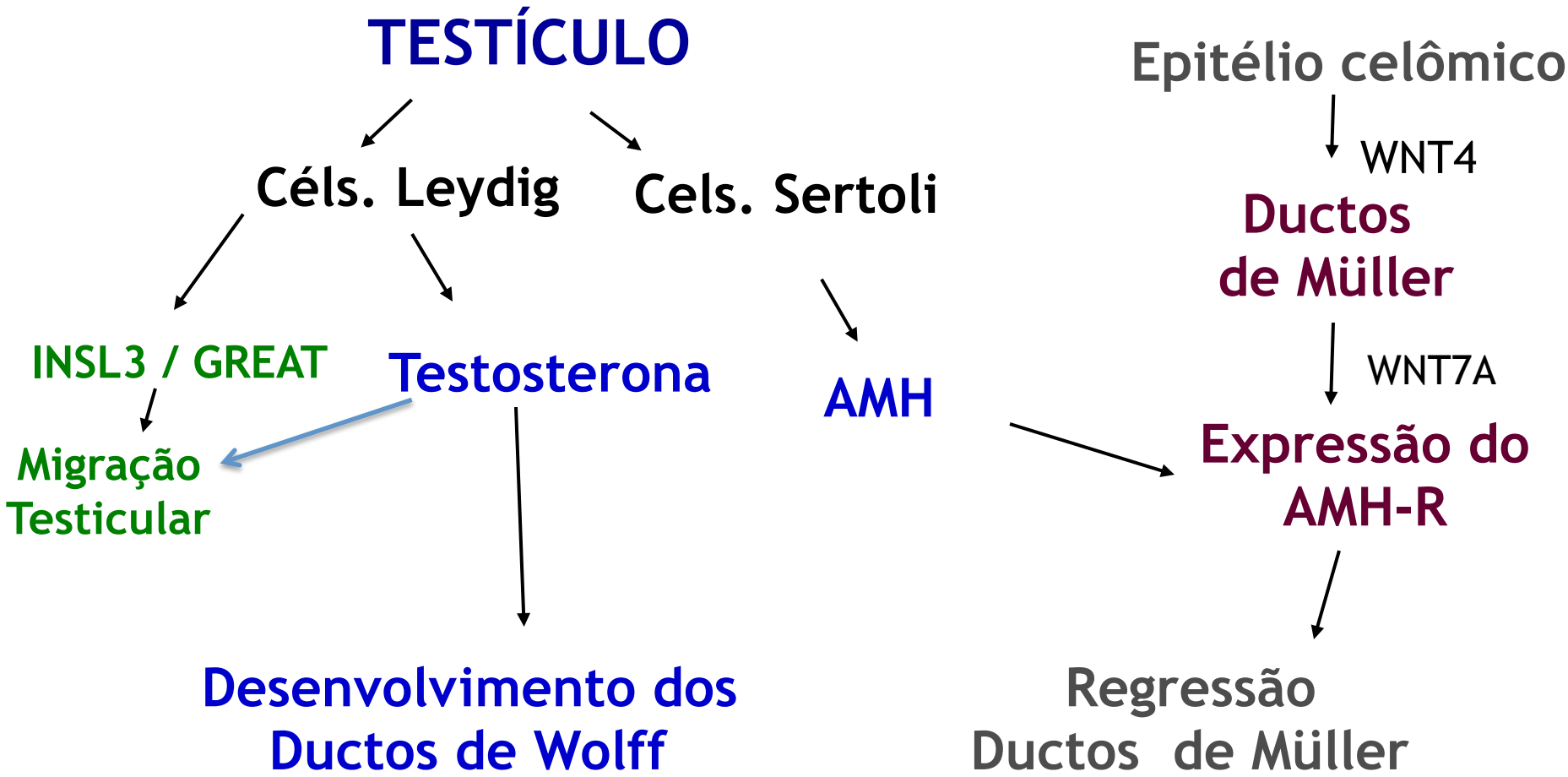

Desenvolvimento Adrenal
Diferenciação Gonadal
Células da crista neural
SF1
DAX1
Glândula adrenal fetal
SF1
DAX1
WT1
Lim1
Epitélio celômico
Crista urogenital
SF1
Emx2
M33
GATA4
SRY
SOX9
DAX1
AMH
Primórdio testicular
Células germinativas primordiais
Gônada bipotencial
SF1
DAX1
WNT4
Primórdio ovariano
Desenvolvimento Gonadal

DESENVOLVIMENTO DA GENITÁLIA INTERNA

Ductos de Wollf e de Ductos de Müller: Presentes em todos os embriões.

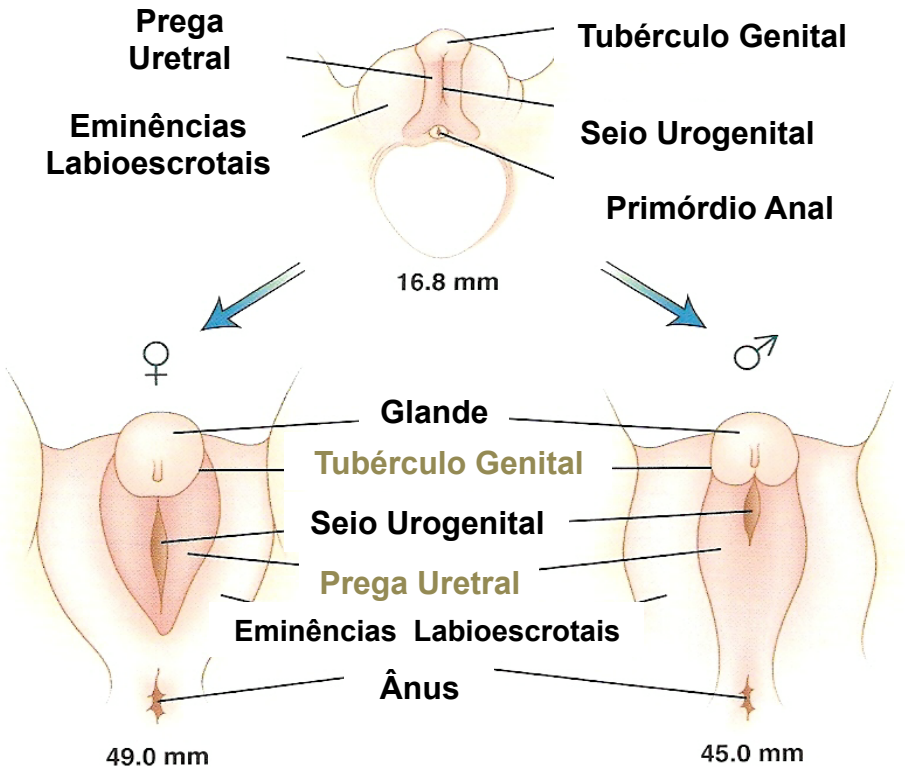


DESENVOLVIMENTO DA GENITÁLIA INTERNA



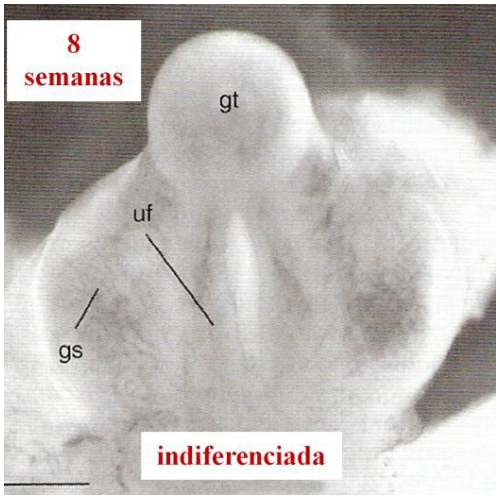
Desenvolvimento da Genitália Externa

7 a 8 semanas



OVÁRIO

TESTÍCULO



Desenvolvimento da Genitália Externa

OVÁRIO ♀

TESTÍCULO (Leydig) ♂

Glande

Tubérculo Genital

Seio Urogenital

Prega Uretral

Eminências Labioescrotais

Ânus

49.0 mm

45.0 mm

Testosterona

DHT

Clitoris

Meato Uretral

Lábio Menor

Orifício Vaginal

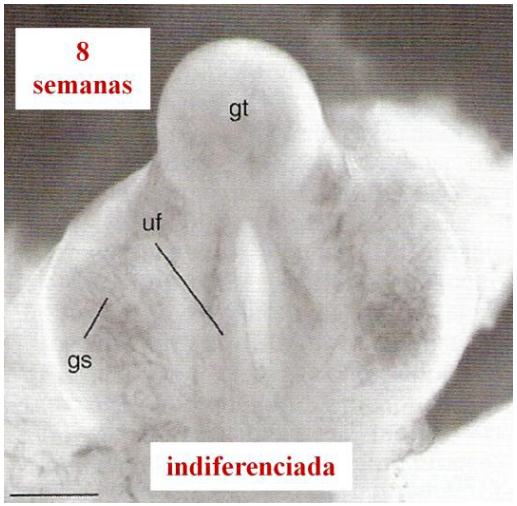
Lábio Maior

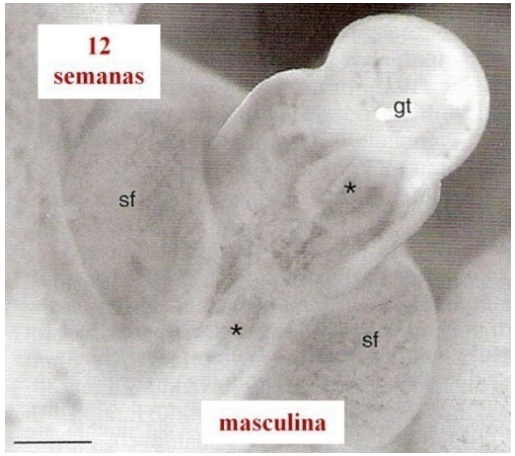
Glande

Escroto

Rafe

Ânus





DETERMINAÇÃO E DIFERENCIAÇÃO SEXUAL MASCULINA

Sumário

- **Até sétima semana de gestação: gônada bipotencial**

46, XY → SRY → diferenciação testicular

- Cels.de Sertoli → AMH (7,5 semanas gestação)
- AMH → regressão dos ductos de Muller
- Cels.de Leydig → Testosterona (8,5 semanas gestação)
- Testosterona → ductos de Wolff (epidídimo, ductos deferentes, vesiculas seminais, próstata)
- Testosterona —5 a-redutase→ DHT → virilização da genitália externa masculina

Período crítico: 5 a 11 semanas

DETERMINAÇÃO E DIFERENCIAÇÃO SEXUAL FEMININA

Sumário

- Ausência de SRY e 2 cromossomos X (DAX1):

  Diferenciação em ovário (10 a 11 semanas de gestação)

- 9ª Semana: Desenvolvimento dos Ductos de Müller

- Baixas Concentrações de Testosterona e DHT:

  Genitália Externa Feminina

DDS -CONCEITOS

- Sexo Genético
- Sexo Gonadal
- Sexo Fenotípico

Distúrbios da Determinação
e/ou
Diferenciação Sexual

- Sexo Social
- Sexo Psicológico

DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

Classificação Antiga

(definida pelo sexo genético e gonadal)

Tipo	Cariótipo	Genital interno / Gônadas
1. Pseudo-hermafrodita masculino	46,XY	Masculino
2. Pseudo-hermafrodita feminino	46,XX	Feminino
3. Hermafrodita verdadeiro	46,XX 46,XY	Ovotestis Ovário + Testículo
4. Disgenesia gonadal mista	46,XY 45,X0	Testículo + gônada em fita

DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

NOVA CLASSIFICAÇÃO E NOMENCLATURA

2006 - CONSENSO DE CHICAGO:

Anterior	Atual
Intersexo	Distúrbio do Desenvolvimento Sexual
Pseudohermafroditismo masculino (PHM)	DDS 46,XY
Pseudohermafroditismo feminino (PHF)	DDS 46,XX
Hermafroditismo verdadeiro	DDS ovotesticular
Homem XX ou Sexo reverso XX	DDS 46,XX testicular
Sexo reverso XY	Disgenesia gonadal completa 46,XY

Lee et al. 2006 (Pediatrics)

DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

CAUSAS

- Pseudo-hermafroditismo feminino (PHF)
- Pseudo-hermafroditismo masculino (PHM)
- Disgenesia Gonadal
- Hermafroditismo Verdadeiro (HV)

DDS 46,XX

(Pseudohermafroditismo feminino)

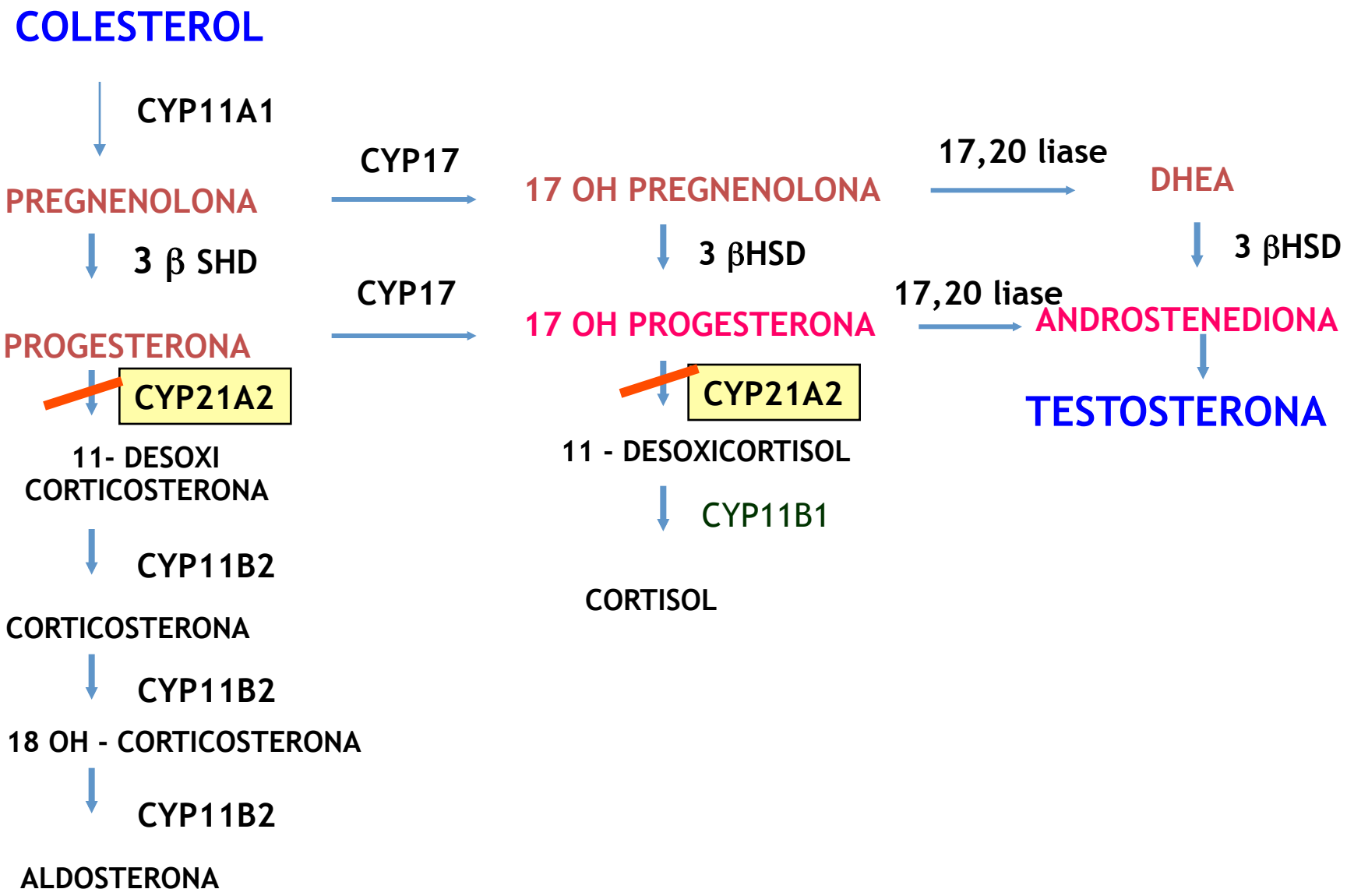
Causa mais comum de Ambigüidade genital

Há produção excessiva de andrógenos

1- Adrenal Fetal: Hiperplasia Adrenal Congênita

2-Placenta: deficiência de aromatase (virilização materna): rara

DEFICIÊNCIA DE 21-HIDROXILASE



HAC - DEFICIÊNCIA DA 21-HIDROXILASE

- 90-95% dos casos de HCA

FORMA CLÁSSICA
- PERDEDORA DE SAL
- VIRILIZANTE SIMPLES

FORMA NÃO CLÁSSICA
- SINTOMÁTICA
- ASSINTOMÁTICA

HAC 21-OH: FORMA CLÁSSICA

Incidência:

- Causa mais freqüente de DDS 46,XX
- 1:14.000 nascidos-vivos
- 75% perdedora de sal e 25% virilizante simples

Quadro clínico:

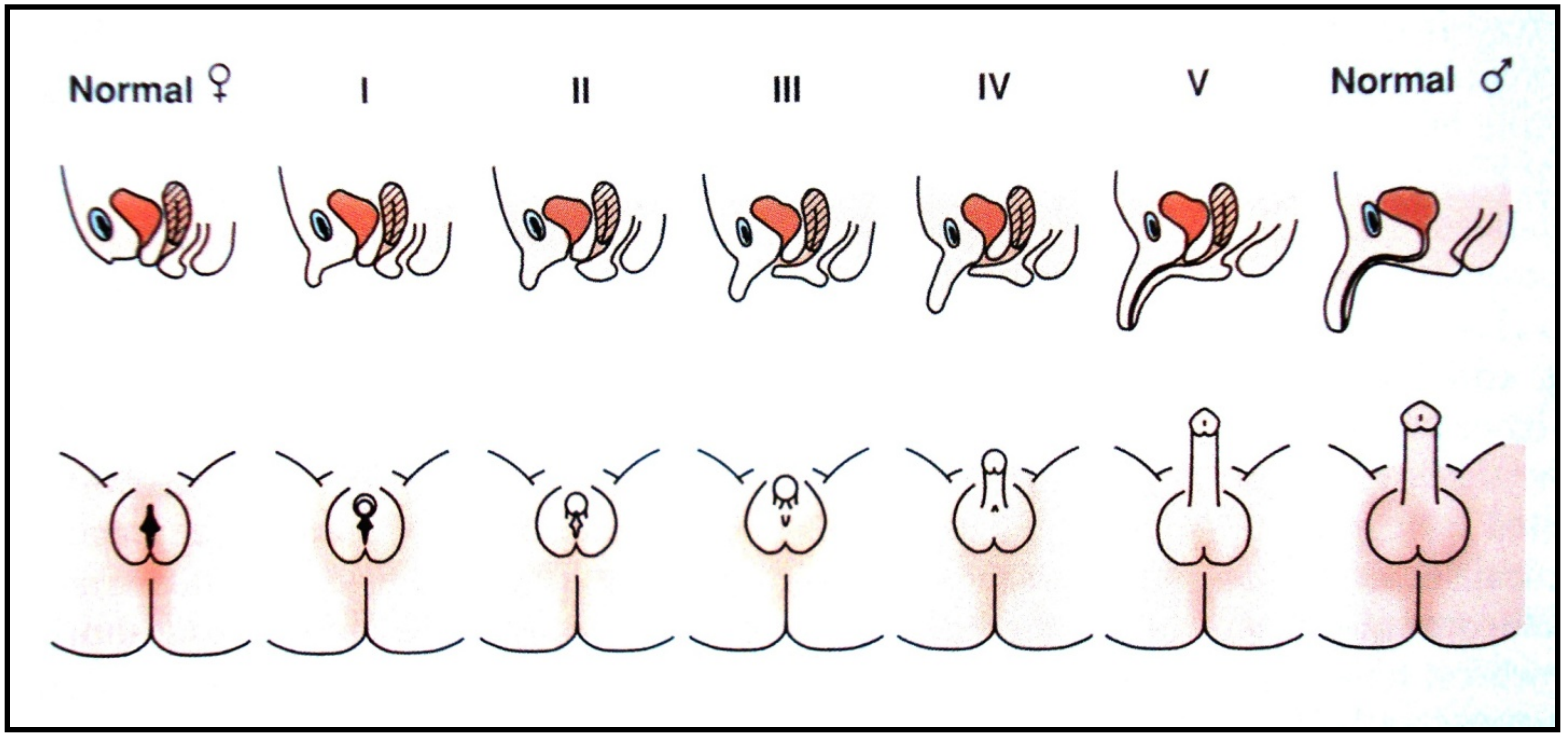
- Genitália ambígua no sexo feminino
- Macrogenitossomia no sexo masculino
- Perda de sal no 1° mês de vida
- Precocidade sexual em ambos os sexos

"Paciente 1"

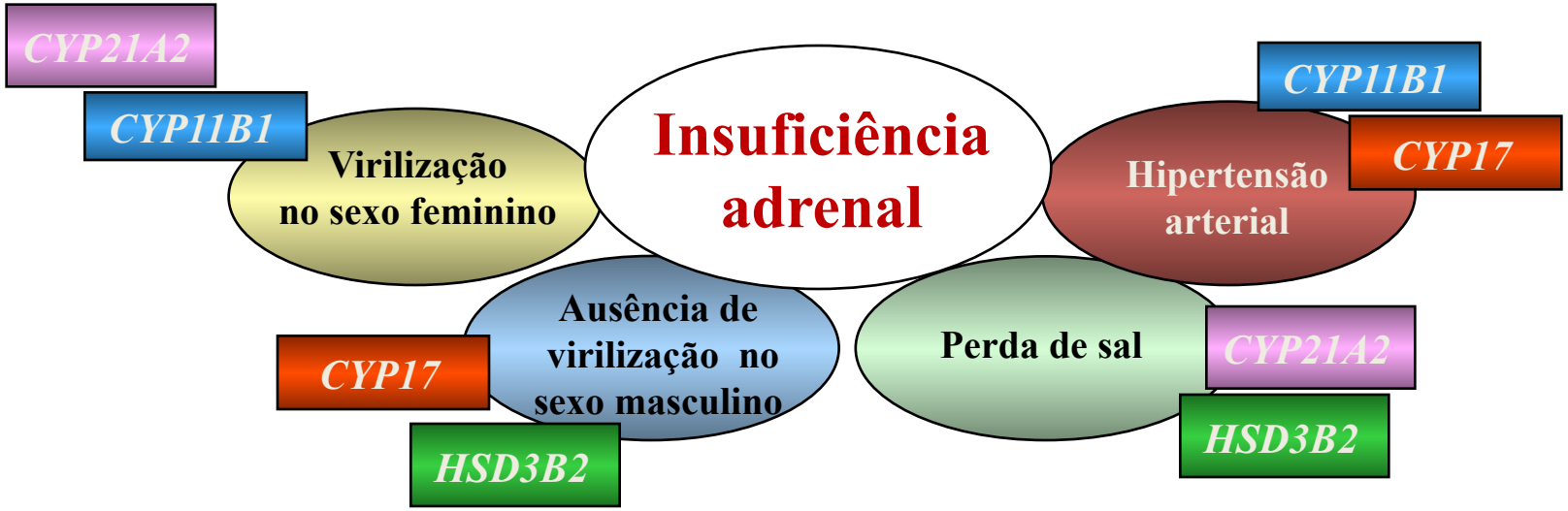
DEFICIÊNCIA DA 21-HIDROXILASE

- Classificação segundo o grau de virilização da genitália externa:

Escala de Prader



HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA



Doenças Monogênicas

CYP11A1 | *CYP17* | *HSD3B2* | *CYP21A2* | *CYP11B1*

DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

CAUSAS

- Pseudo-hermafroditismo feminino (PHF)
- Pseudo-hermafroditismo masculino (PHM)
- Disgenesia Gonadal
- Hermafroditismo Verdadeiro (HV)

DDS 46,XY

(Pseudohermafroditismo masculinino)

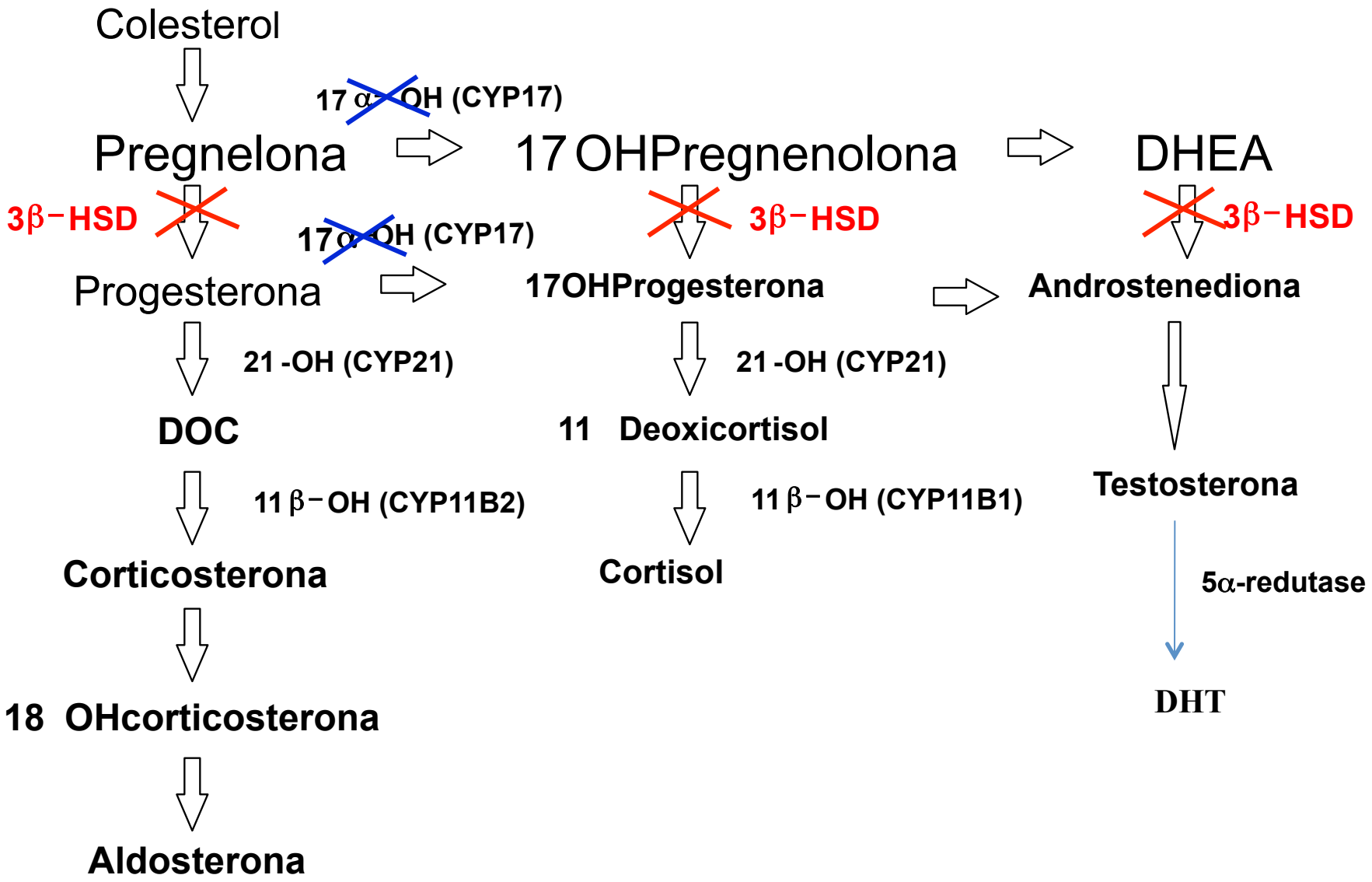
- Defeitos na Síntese de Testosterona:
    1. Hiperplasia Adrenal Congênita - Formas Raras
    2. Defeitos Testiculares

        Disgenesia gonadal pura, Resistência ao LH

- Deficiência de produção de Dihidrotestosterona (DHT)

- Resistência aos Andrógenos

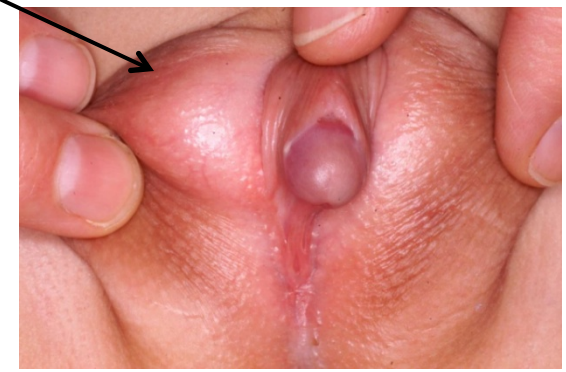
HAC - DEFICIÊNCIA DE 3-β-HSD E 17-α-OH



DDS 46, XY (pseudo hermafroditismo masculino)

Deficiência de 3β-HSD

"Paciente 2"



- Genitália Ambígua
- Perda de sal nas primeiras semanas de vida

Deficiência de 5 Alfa-redutase

Testosterona $\xrightarrow{\text{5 alfa-redutase}}$ DHT

- 46,XY
- Testículos tópicos ou no canal
- Hipospádia
- Genitália interna masculina
- Aumento da Relação: Testosterona/DHT

INSENSIBILIDADE ANDROGÊNICA

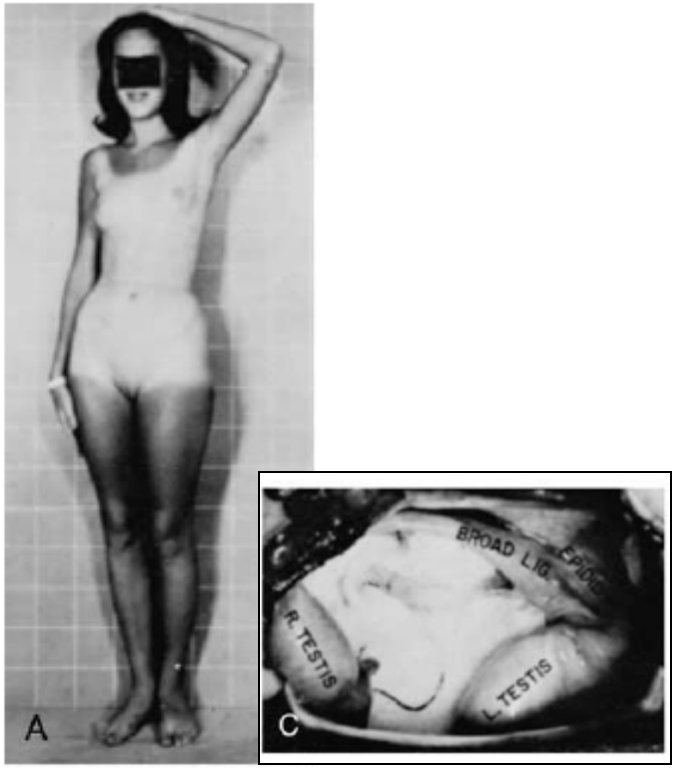
- Defeito no receptor de Andrógenos ou pós-receptor

Insensibilidade Parcial

- Graus Variados de ambiguidade

Insensibilidade Total

- Diagnóstico na puberdade
  - Amenorréia Primária



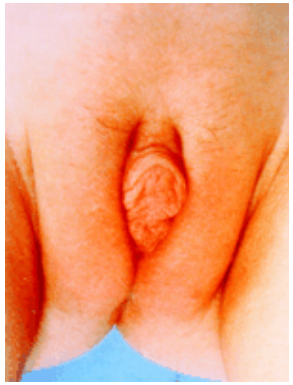
DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

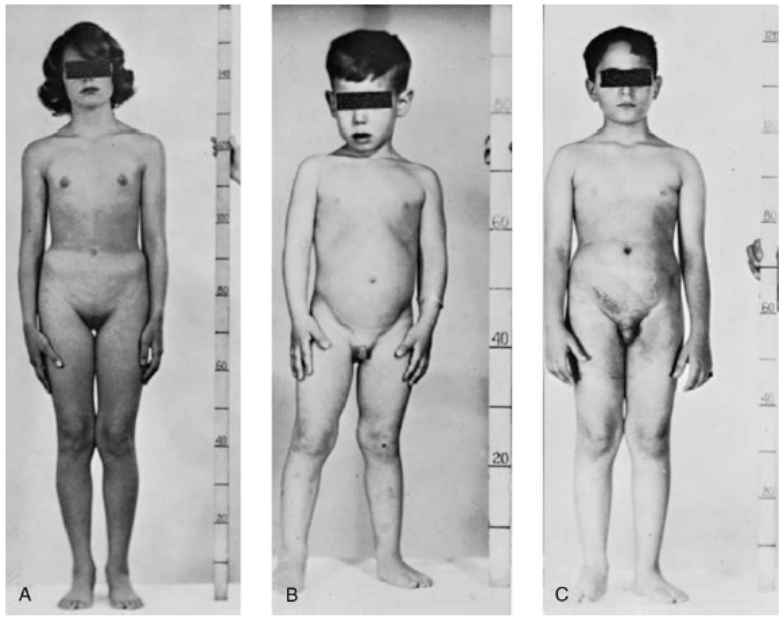
CAUSAS

- Pseudo-hermafroditismo feminino (PHF)
- Pseudo-hermafroditismo masculino (PHM)
- Disgenesia Gonadal
- Hermafroditismo Verdadeiro (HV)

Disgenesia Gonadal Mista

- **CARIÓTIPO: 45,X/ 46,XY (++ comum)**
- **Fenótipo: características de sd. de Turner**
- **GÔNADAS: Fita + Testículo** (anormal = orquiectomia)
- **Ambiguidade genital: variável**
- **GENITÁLIA EXTERNA ASSIMÉTRICA**





- **Sexo de criação: idealmente feminino**

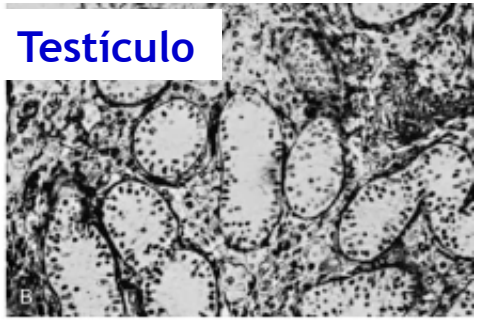
DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

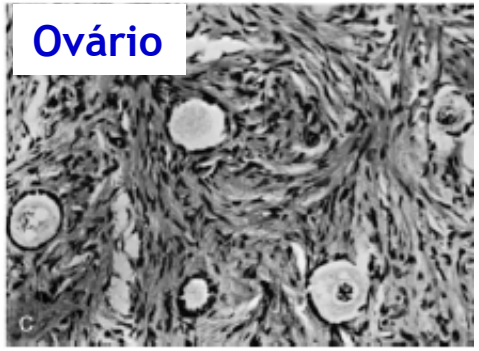
CAUSAS

- Pseudo-hermafroditismo feminino (PHF)
- Pseudo-hermafroditismo masculino (PHM)
- Disgenesia Gonadal
- Hermafroditismo Verdadeiro (HV)

Hermafroditismo verdadeiro

(DDS ovotesticular 46,XX ou 46,XY)





- Raro
- <u>Diagnóstico Histopatológico</u>
- Tecido testicular e tecido ovariano em um mesmo indivíduo

- CARIÓTIPO VARIÁVEL: 46,XX em 70% dos casos
- Fenótipo variável

DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

Avaliação Diagnóstica

DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

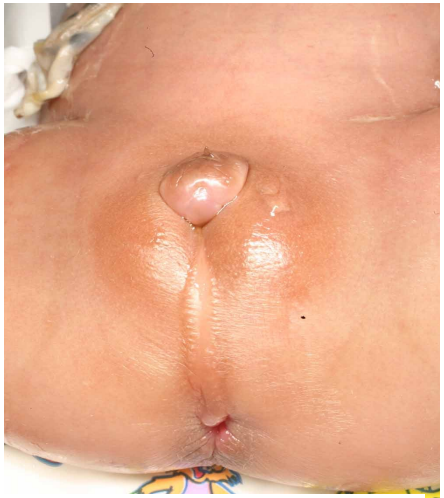
ANAMNESE

- Investigar a ingestão materna de drogas
- Verificar a presença de doença virilizante na mãe
- Consanguinidade entre os pais
- Casos semelhante na família
- Irmão mortos no período neonatal ou lactente

DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

EXAME FÍSICO

- **Gônadas:** localização, tamanho e consistência
- **Falus:** tamanho
- **Meato Uretral:** posicionamento
- **Rafe Mediana:** grau de fusão, pigmentação
- **Hidratação**
- **Pressão Arterial**
- **Presença de outras malformações**



Trissomia do Cr. 7

DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

- **Cariótipo**
- **Avaliação hormonal**
  - 17-hidroxiprogesterona
  - Testosterona, Androstenediona e DHEA-S
  - LH e FSH

SITUAÇÕES ESPECÍFICAS

- Testosterona e DHT após estímulo com hCG
- 17-Pregnenolona
- 11-Desoxicortisol

DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

Avaliação da genitália interna

- Ultrassonografia
- Orificiografia
- Laparoscopia
- Laparotomia

Biópsia Gonadal

- ✓ Disgenesia testicular
- ✓ Hermafroditismo Verdadeiro

DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

CONDUTA E TRATAMENTO ADEQUADOS

- Diagnóstico ao nascimento (sala de parto)
- Adiar o Registro de Nascimento
- Comunicação Adequada ao Pais e Suporte Psicológico
- Investigação Etiológica
- Escolha do Sexo de Criação
- Tratamento Hormonal (se necessário)
- Tratamento Cirúrgico
- Acompanhamento em longo prazo

DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

A IMPORTÂNCIA DA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR

RN com DDS =

I. Equipe Multidisciplinar
II. Centro de Referência Terciário

- Endocrinologia pediátrica
- Genética
- Cirurgia Pediátrica / Urologia
- Ginecologia
- Psicologia / Psiquiatria
- Jurídico
- Assistente Social

No HC-FMRP-USP =

Equipe do DDS

Obrigado pela atenção.

Agora é hora de trabalhar nos casos clínicos propostos, para aplicar estes conhecimentos.

antonini@fmrp.usp.br