

Distúrbios da Diferenciação Sexual (DDS)

Sonir R. Antonini

Professor Associado

Endocrinologia da Criança e do Adolescente

Departamento de Puericultura e Pediatria





Milão, Setembro de 2013
DDS - Prof. Sonir R. Antonini (FMRP-
USP)

É Menino ou Menina ?





Menino ou Menina ?

GENITÁLIA EXTERNA MASCULINA TÍPICA

- 2 testículos tópicos, com tamanho adequado
- Pênis com tamanho adequado (3 a 4 cm)
- Meatro uretral na extremidade do pênis
- Bolsa escrotal bem desenvolvida, com fusão total (completa) da rafe mediana



GENITÁLIA EXTERNA FEMININA TÍPICA

- Ausência de gônadas ou massas inguinais palpáveis
- Clitoris com tamanho adequada (< 1cm comprimento)
- Grandes lábios sem fusão
- 2 orifícios visualizados



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:**

Estrutura embrionária comum e bipotencial até a 7ª semana

- **Diferenciação da genitália interna** (AMH e andrógenos)
- **Diferenciação da genitália externa** (andrógenos)

APARELHO REPRODUTOR: ORIGEM

Gônadas

- Origem em estrutura embrionária comum
(bipotencial até a sétima semana de gestação).

Genitais Internos

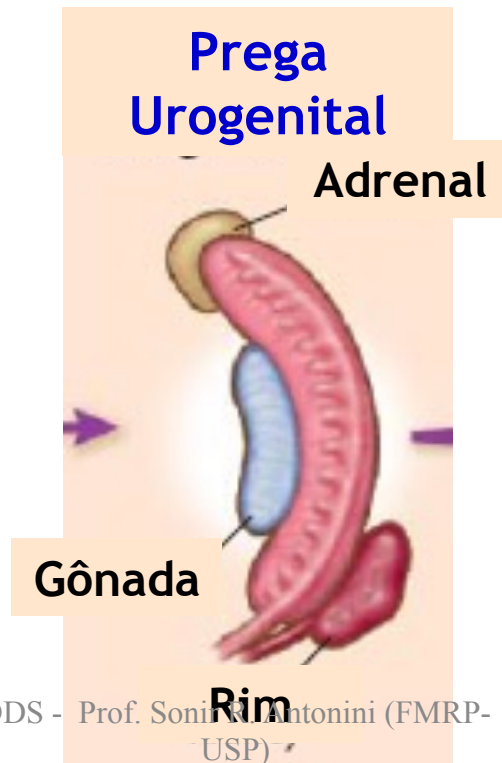
- Origem a partir de 2 estruturas embrionárias distintas porém presentes em todos os embriões. Uma progride e a outra involui.

Genitais Externos

- Origem em estrutura embrionária comum (bipotencial).

DESENVOLVIMENTO GONADAL

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



GENES ENVOLVIDOS NA DETERMINAÇÃO E DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

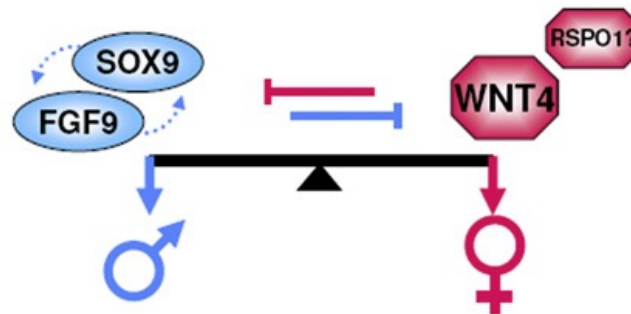
DIFERENCIAÇÃO GONADAL

Prega urogenital

Epitélio celômico

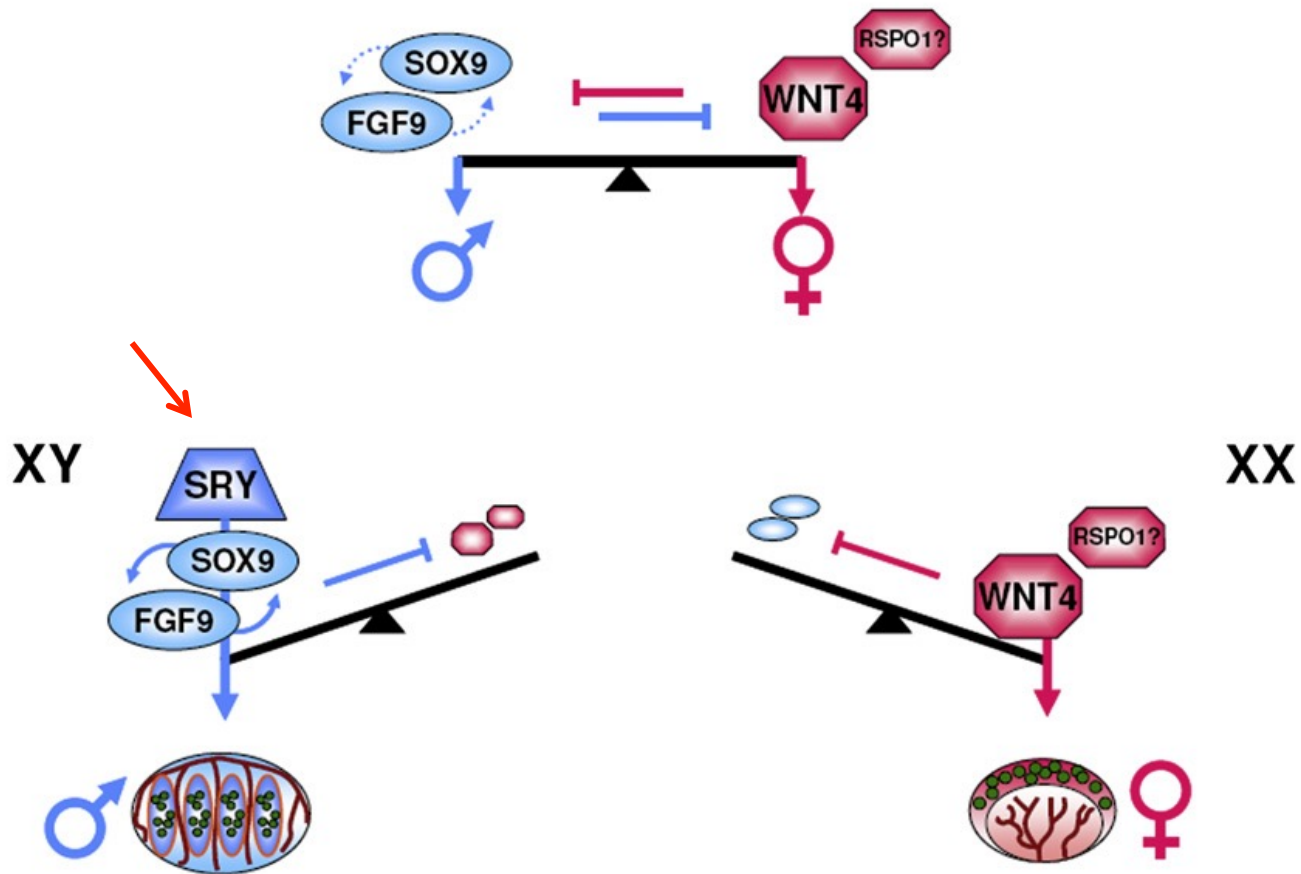
WT-1
EMX2
LIM1
SF1

Gônada bi-potencial



DiNapoli & Capel, 2007 Molecular Endocrinology

DIFERENCIAÇÃO GONADAL



GÔNADAS

1. Células Germinativas

2. Células de Suporte

Testículo: Sertoli

Ovário: Granulosa

3. Células Esteroidogênicas

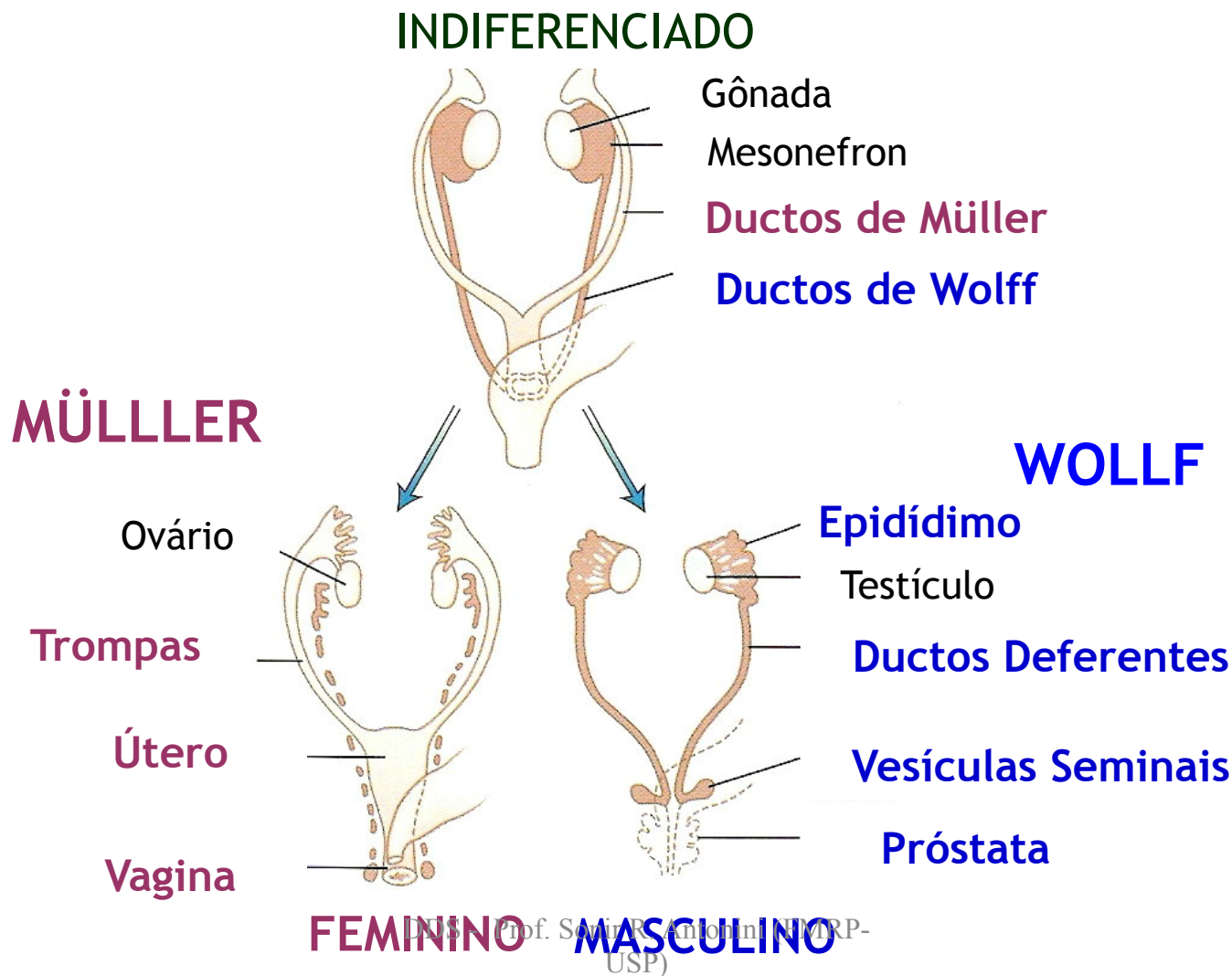
Testículo: Leydig

Ovário: Teca

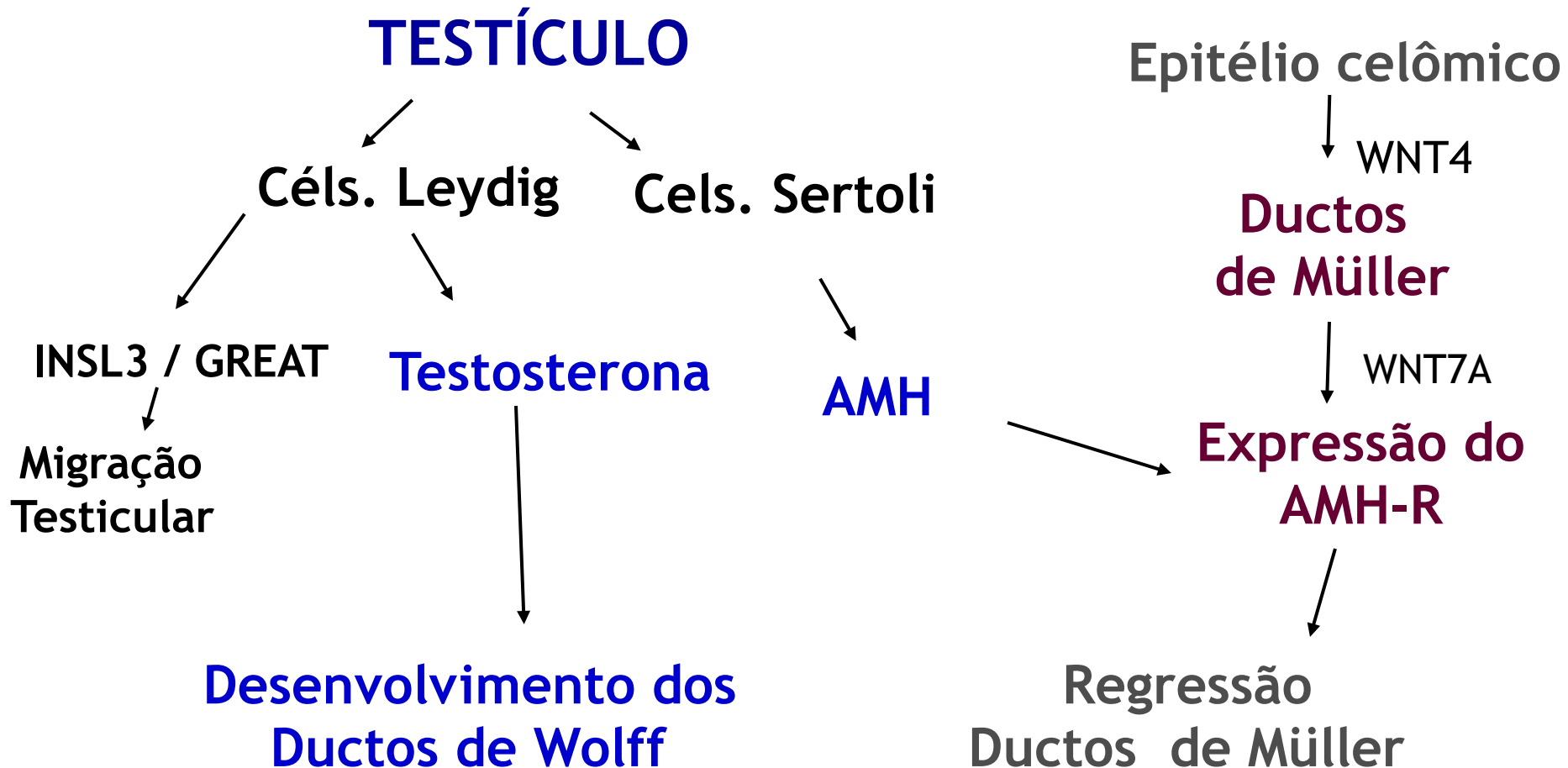
4. Tecido conjuntivo

DESENVOLVIMENTO DA GENITÁLIA INTERNA

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

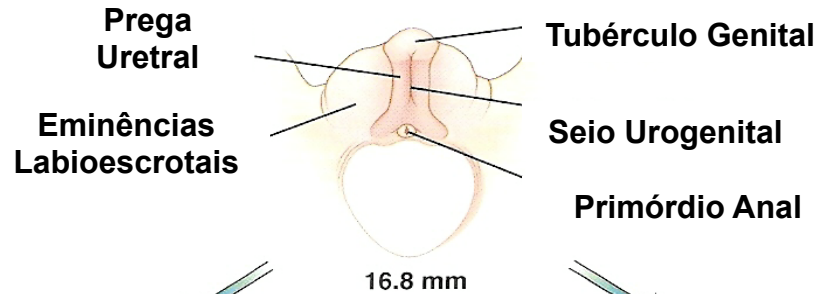


DESENVOLVIMENTO DA GENITÁLIA INTERNA

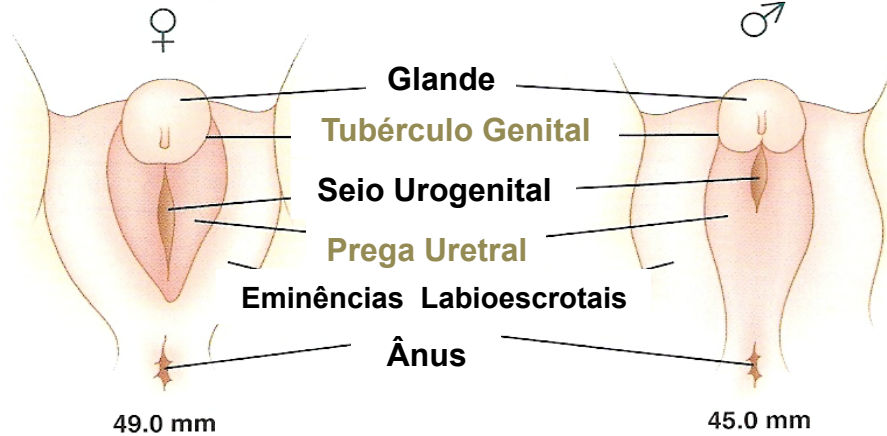


Desenvolvimento da Genitália Externa

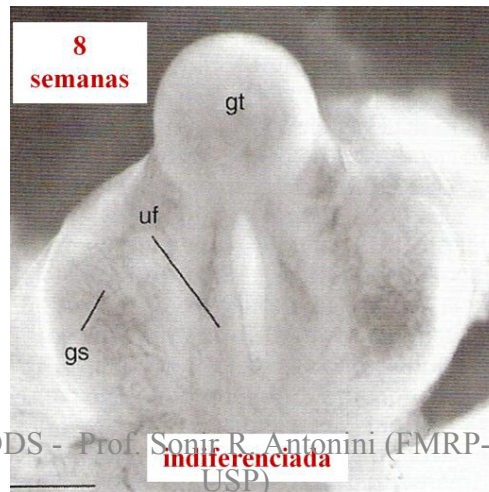
7 a 8
semanas



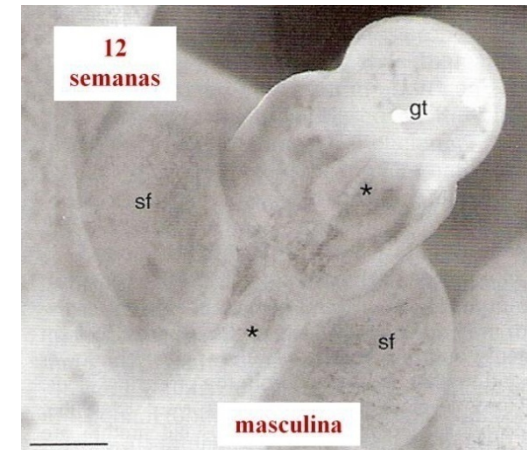
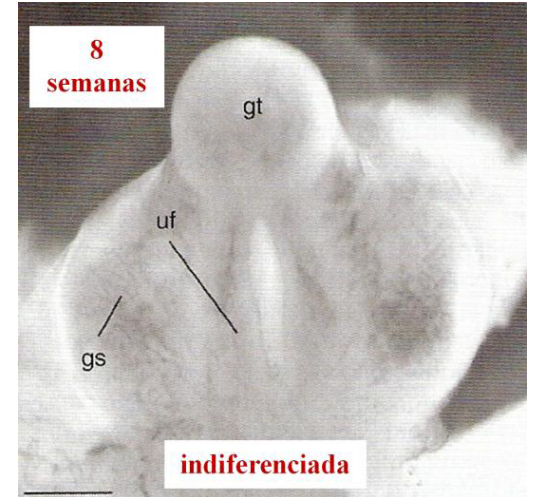
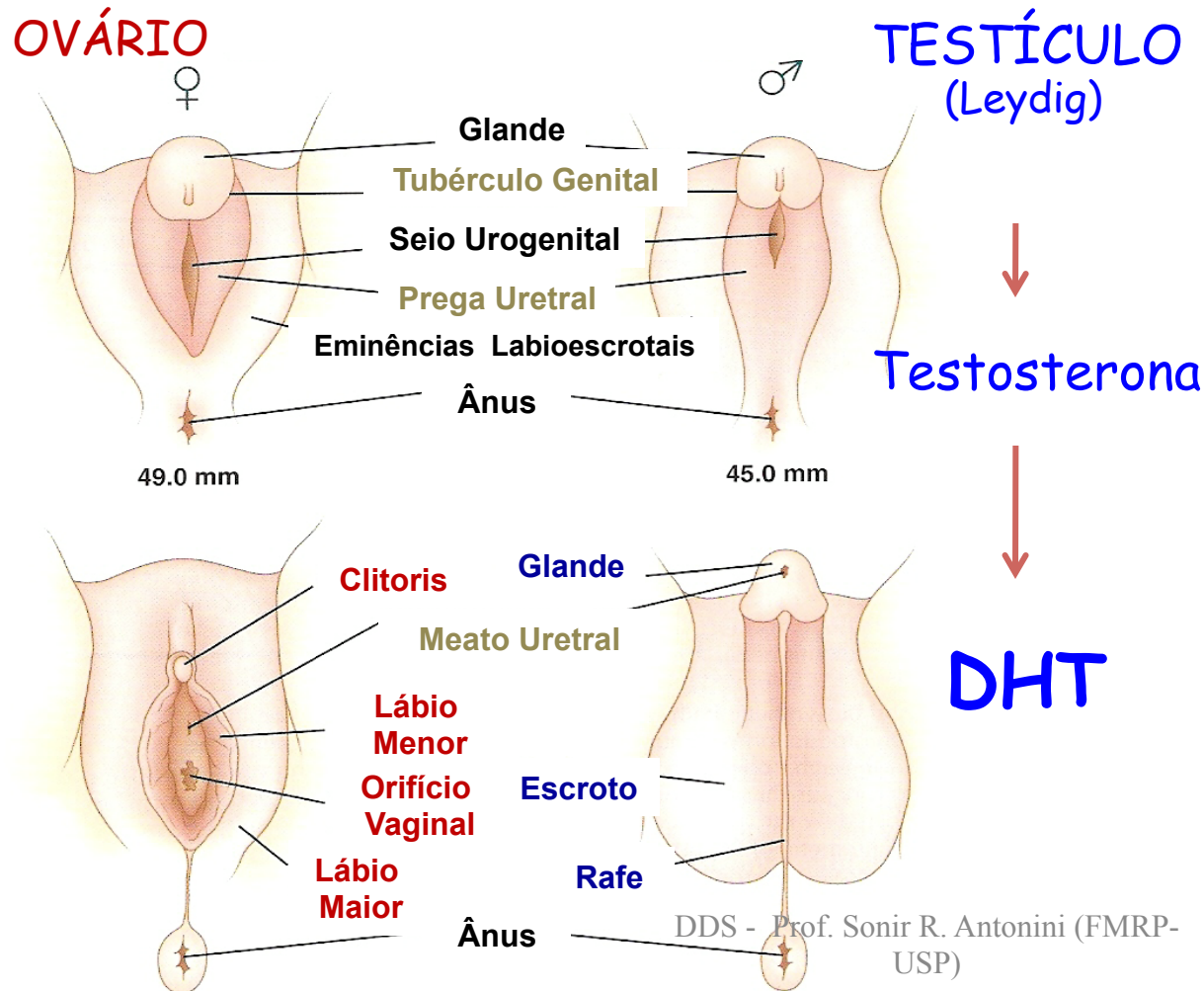
OVÁRIO



TESTÍCULO



Desenvolvimento da Genitália Externa



DETERMINAÇÃO E DIFERENCIAÇÃO SEXUAL MASCULINA

Sumário

- Até sétima semana de gestação: gônada bipotencial

46, XY → SRY → diferenciação testicular

- Cels.deSertoli → AMH (7,5 semanas gestação)

- AMH → regressão dos ductos deMuller

- Cels.de Leydig → Testosterona (8,5 semanas gestação)

- Testosterona → ductos de Wolff (epidídimo, ductos deferentes, vesículas seminais, próstata)

- Testosterona $\xrightarrow{5\alpha\text{-redutase}}$ DHT → virilização da genitália externa

Momento 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)
- 9^a Semana: Desenvolvimento dos Ductos de Müller
- Baixas Concentrações de Testosterona e DHT: Genitália Externa Feminina

Distúrbios da Diferenciação Sexual (DDS)

Menino ou Menina ?

Paciente 1



Paciente 2



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

Tabela de Comprimento Peniano

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.

DDS - Prof. Sonir R. Antonini (EMBB
USP)

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

DDS - CONCEITOS

- Sexo Genético
- Sexo Gonadal
- Sexo Fenotípico

- Sexo Social
- Sexo Psicológico

Distúrbios da Determinação
e/ou
Diferenciação Sexual

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,XO	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

DDS - Prof. Sonir R. Antonini (FMRP-

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)

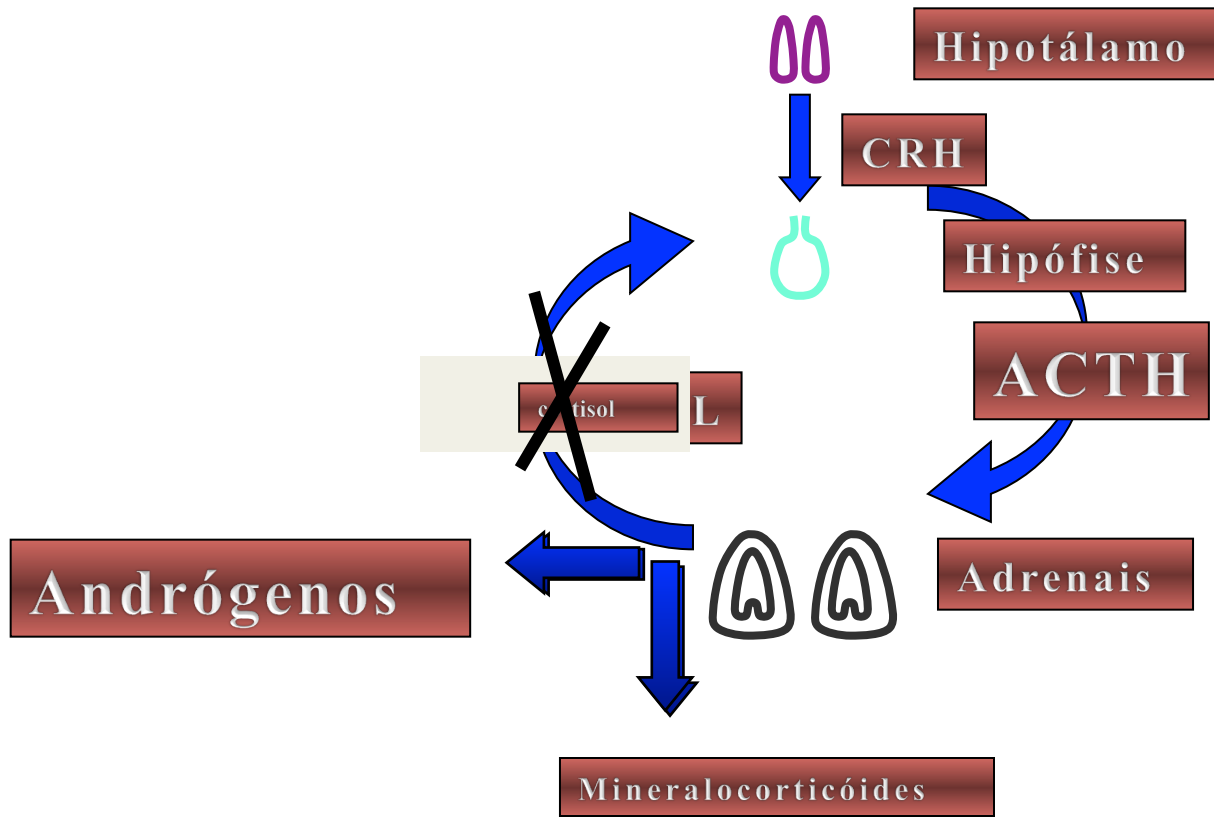
Causa mais comum de Ambigüidade genital

Há produção excessiva de andrógenos

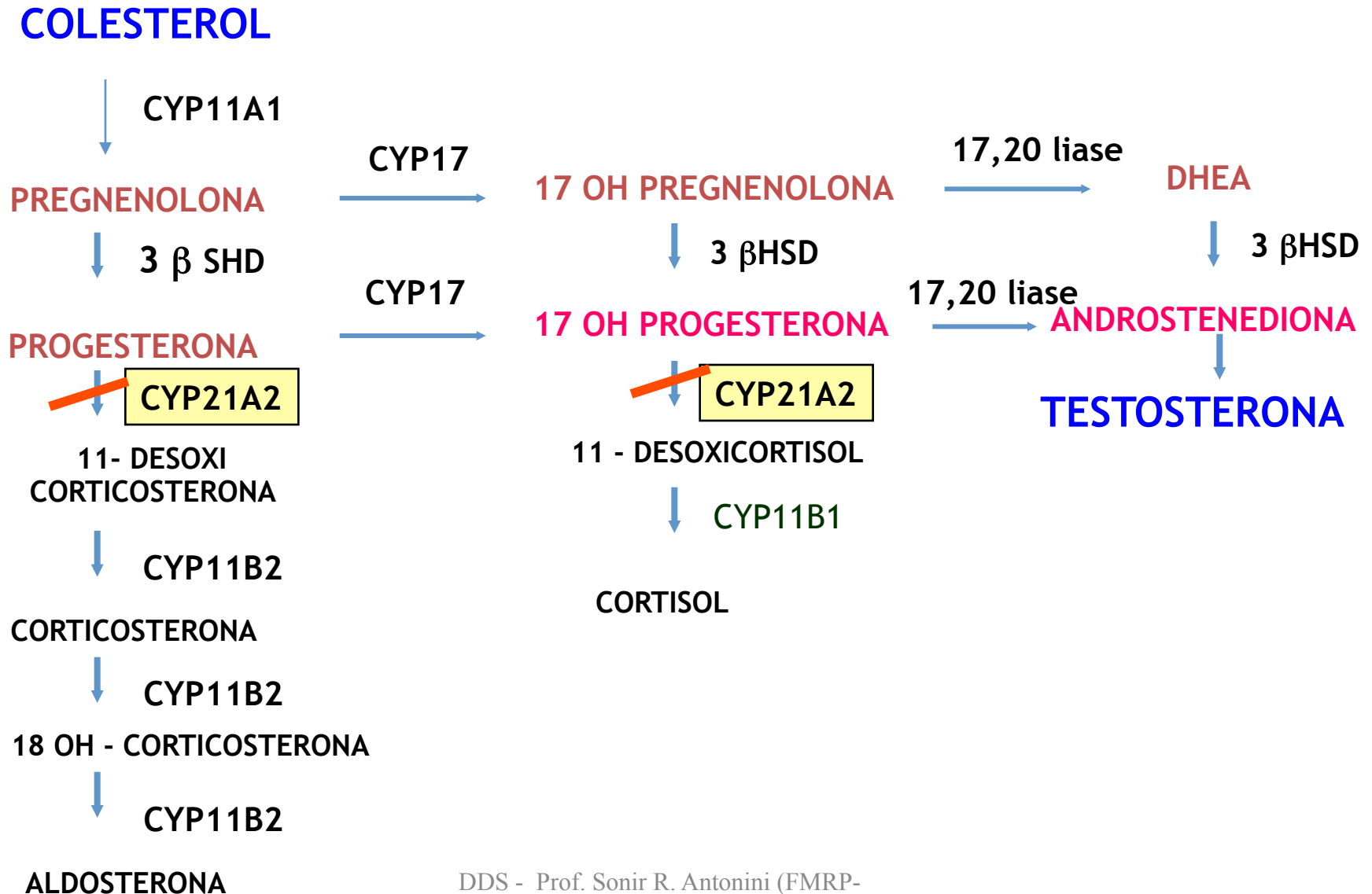
1- Adrenal Fetal: Hiperplasia Adrenal Congênita

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

HAC 21-OH: Fisiopatologia



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

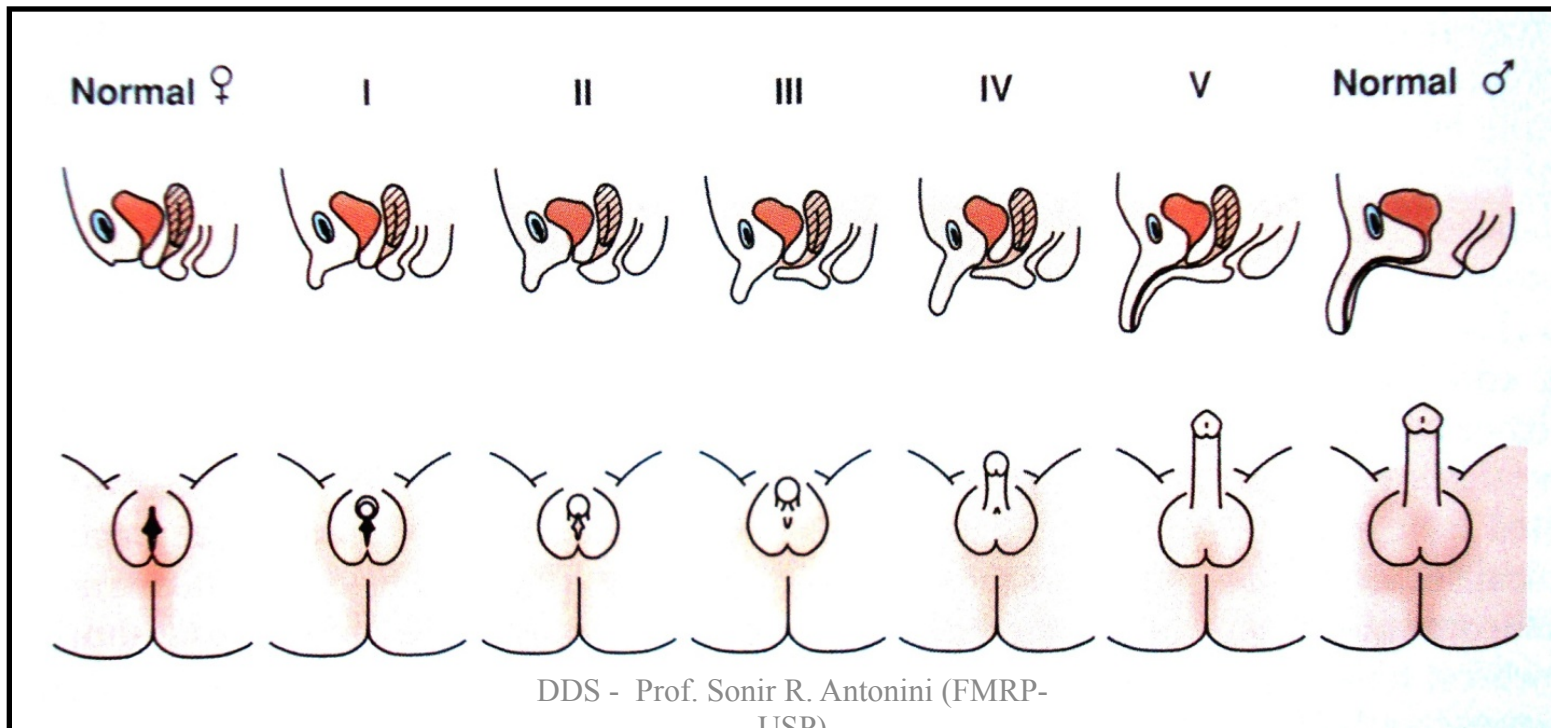
“Paciente 1”



DEFICIÊNCIA DA 21-HIDROXILASE

- Classificação segundo o grau de virilização da genitália externa:

Escala de Prader

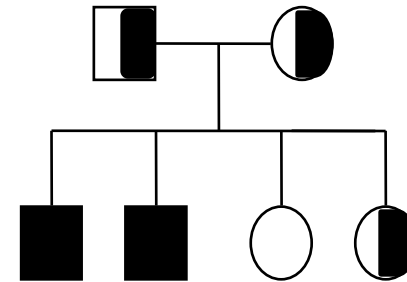


HAC - DEFICIÊNCIA DA 21-HIDROXILASE

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO PRÉ-NATAL

Autossômica Recessiva

Irmã 1
Sem tratamento



Deficiência de 21 hidroxilase

Irmã 2
Com tratamento



- ❑ Cariótipo 9-10 semanas.
- ❑ Feto feminino: Tratamento com Dexametasona (mãe).
- ❑ Início no diagnóstico
- ❑ Tratamento até o parto

HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA



Doenças Monogênicas



DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

CAUSAS

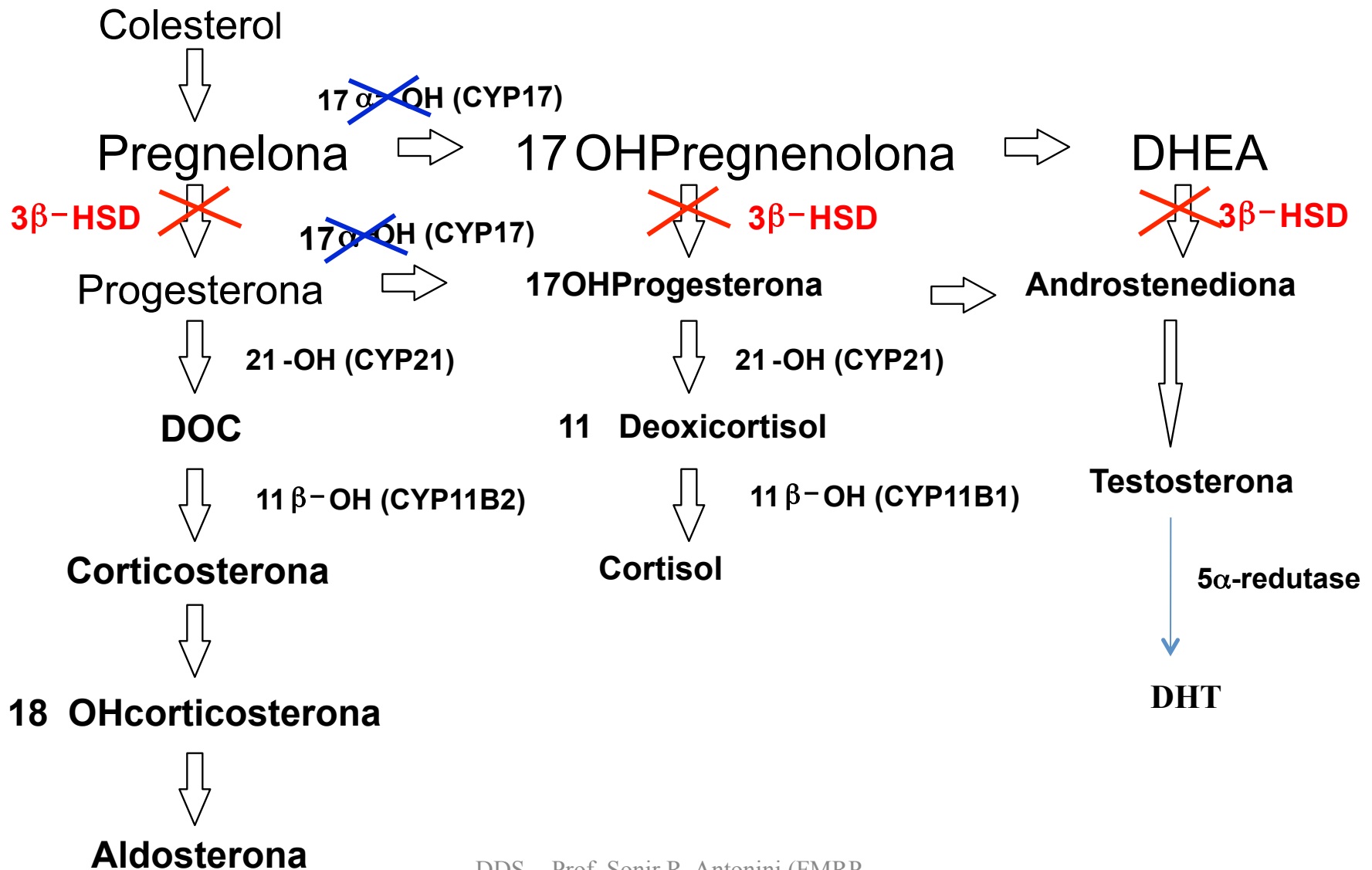
- Pseudo-hermafroditismo feminino (PHF)
- Pseudo-hermafroditismo masculino (PHM)
- Disgenesia Gonadal
- Hermafroditismo Verdadeiro (HV)

DDS 46,XY

(Pseudohermafroditismo masculino)

- 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



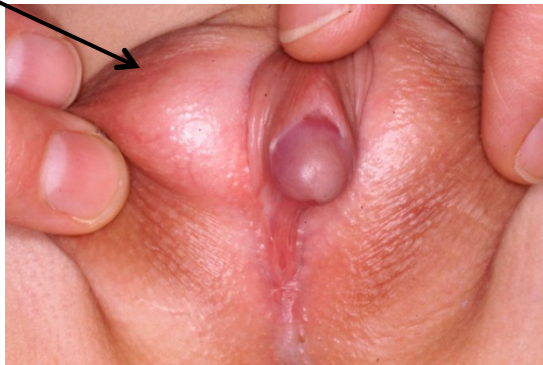
DDS 46, XY (pseudo hermafroditismo masculino)

Deficiência de 3 β -HSD

“Paciente 2”



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



Deficiência de 5 Alfa-redutase



- 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

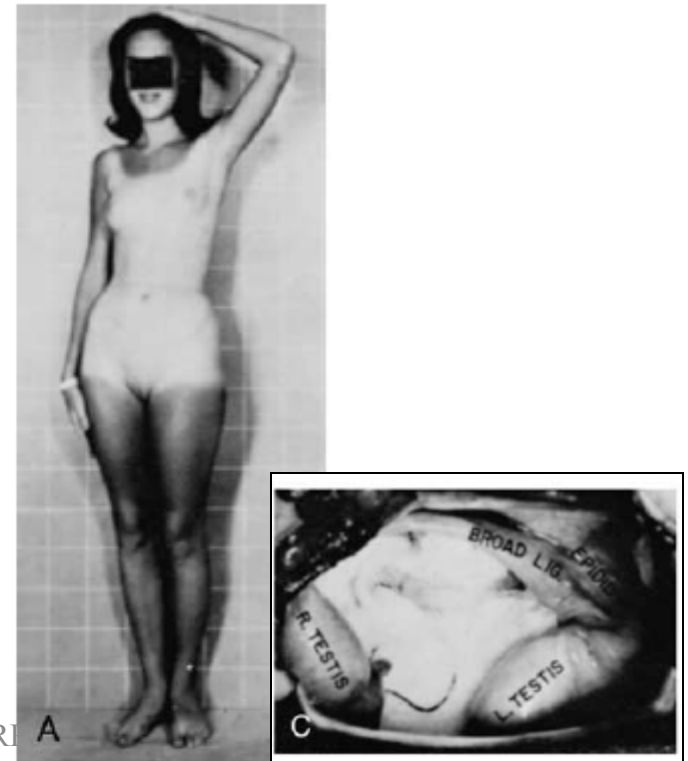
Insensibilidade Parcial

- Graus Variados de ambiguidade



Insensibilidade Total

- Diagnóstico na puberdade
- Amenorréia Primária



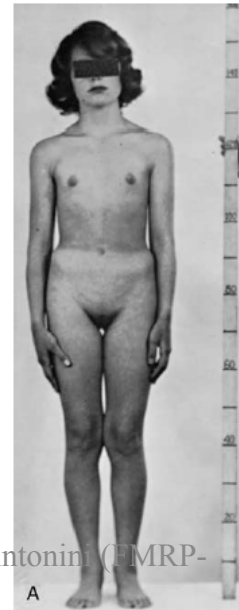
DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

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**

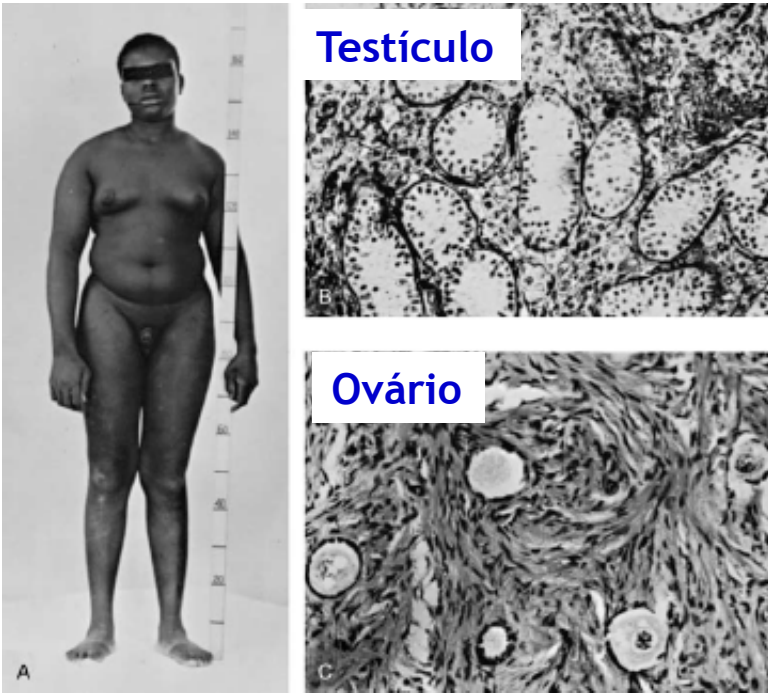
DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

CAUSAS

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

Hermafroditismo verdadeiro

(DDS ovotesticular 46,XX ou 46,XY)



- Raro
- Diagnóstico Histopatológico
- 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

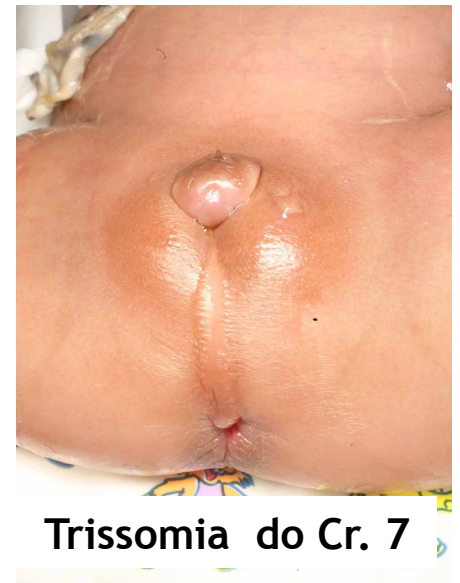
ANAMNESE

- 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**



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