

INTERSEXO

Módulo de Neonatologia

**Curso de Imersão de
Endocrinologia Pediátrica**

SBEM - 2006



DIFERENCIAÇÃO SEXUAL NORMAL

Estado sexualmente neutro

1. GÔNADAS BISSEXUAIS

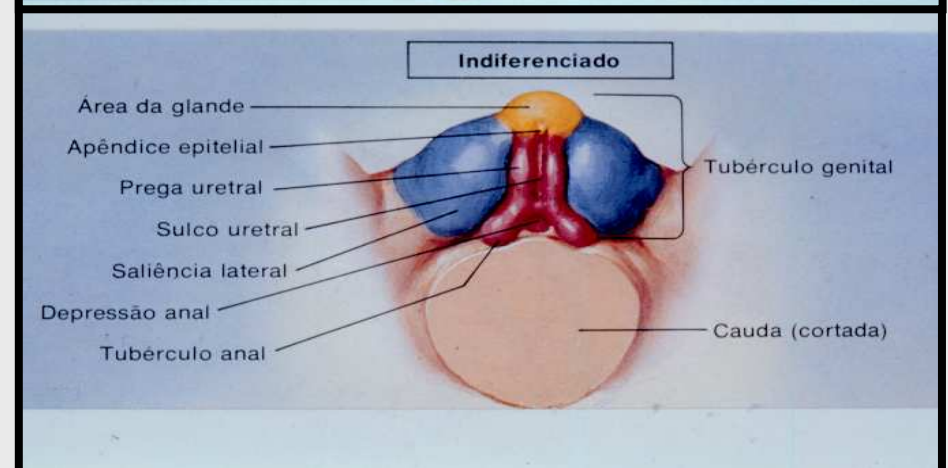
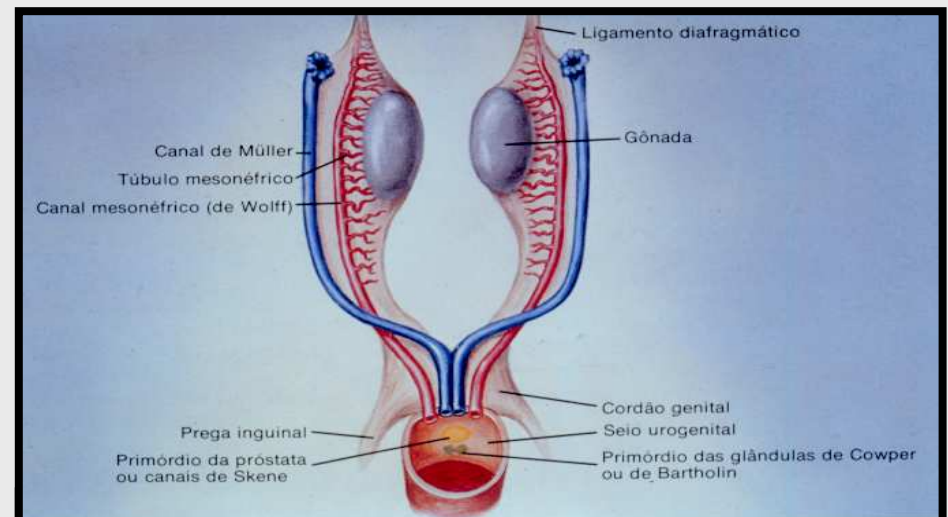
Células germinativas primordiais
Células epiteliais e mesenquimatosas

2. CONDUTOS GENITAIS INTERNOS

Ductos de Wolff e Müller

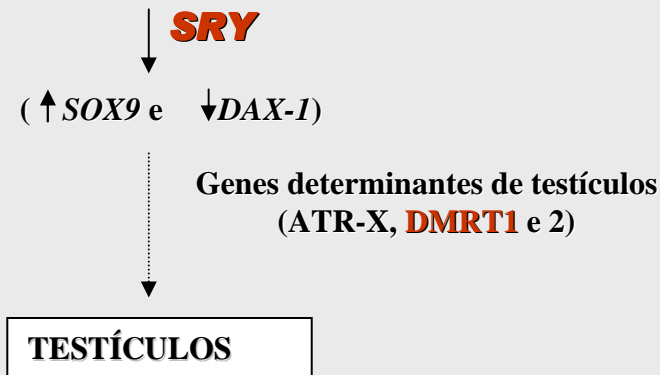
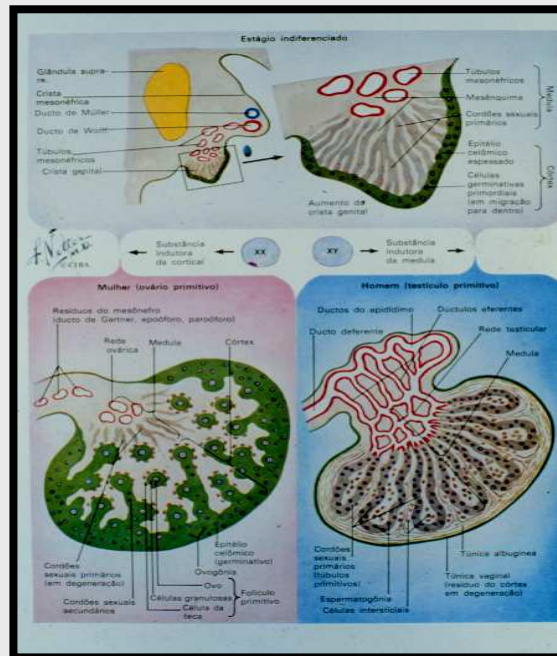
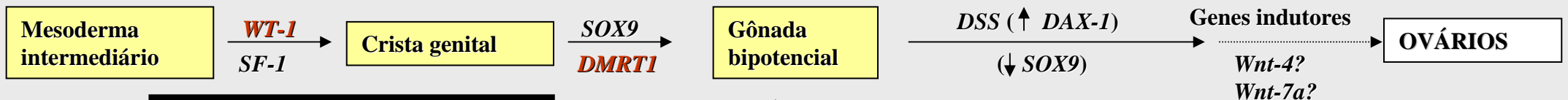
3. RUDIMENTOS GENITAIS EXTERNOS

Tubérculo genital
Pregas genitais
Saliências labioescrotais
Seio urogenital



DIFERENCIAÇÃO SEXUAL NORMAL

Estado sexualmente neutro - Determinação gonadal

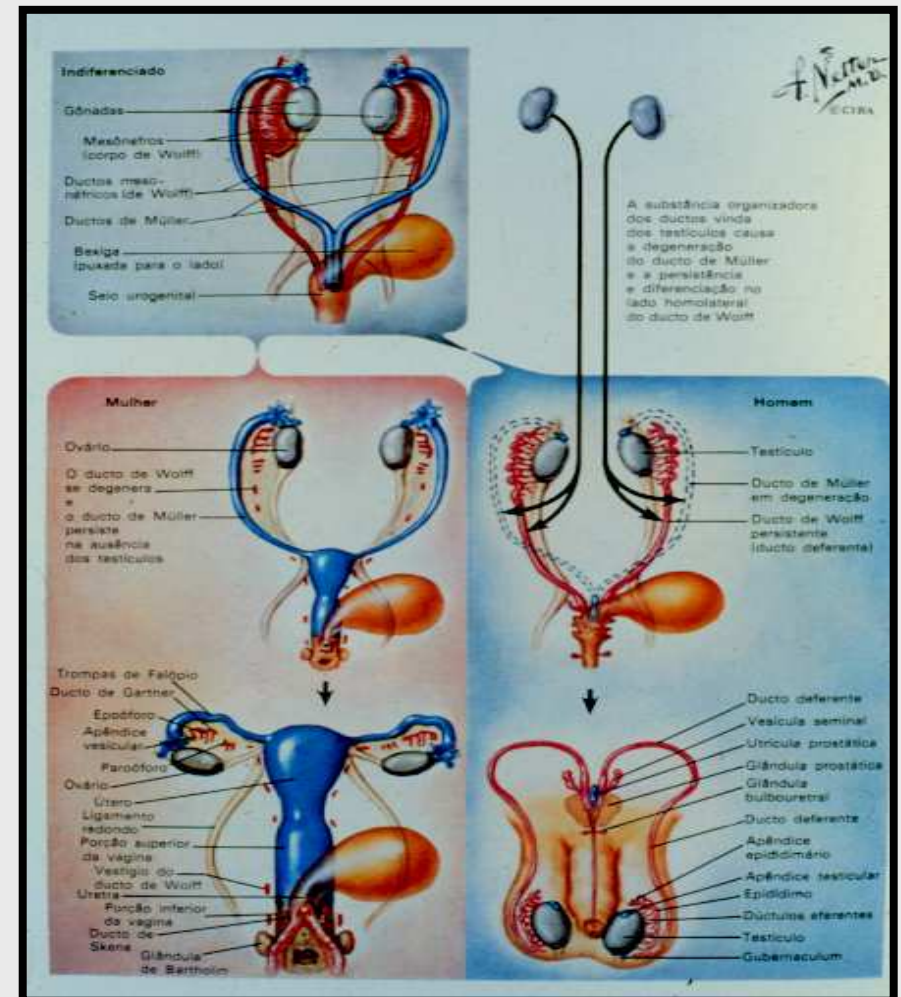


DIFERENCIAÇÃO SEXUAL NORMAL

Diferenciação genitália interna

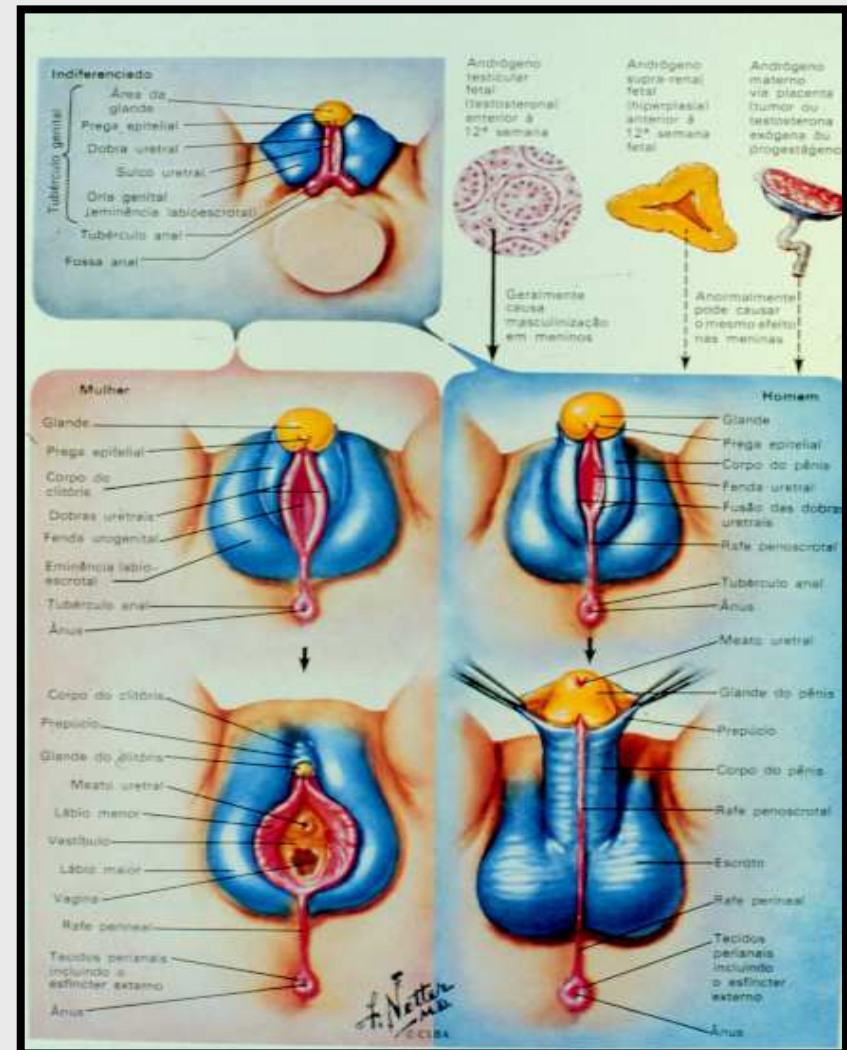
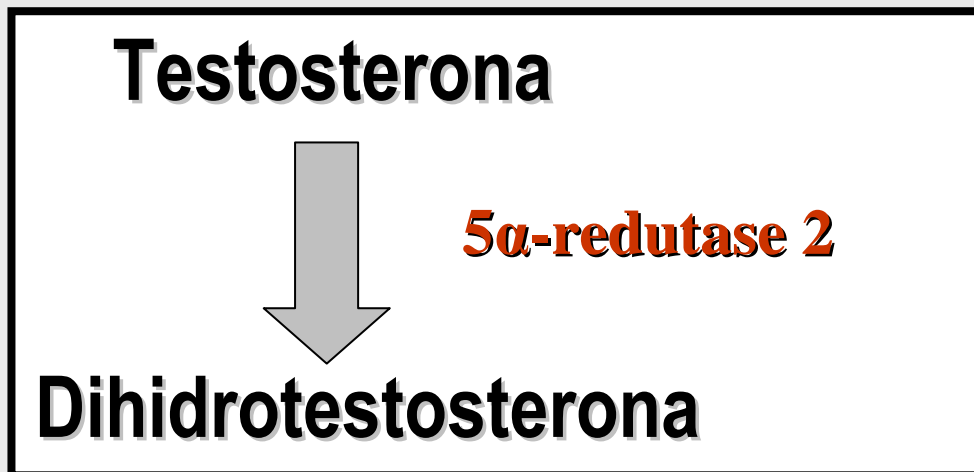
Hormônio anti-mülleriano

Testosterona



DIFERENCIAÇÃO SEXUAL NORMAL

Diferenciação genitália externa



IDENTIFICAÇÃO DA AMBIGÜIDADE GENITAL

Diferenciar malformação x ambigüidade



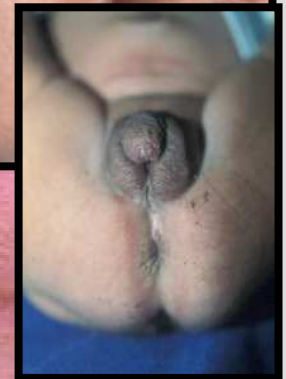
Intersexo: diagnóstico e conduta no berçário

GENITÁLIA AMBÍGUA

CARACTERIZAÇÃO

Em uma genitália de aparente aspecto feminino

- Clitoromegalia
- Gônada(s) palpável(is) ou massa(s) inguinal(is)
- Fusão labioescrotal (parcial ou total)

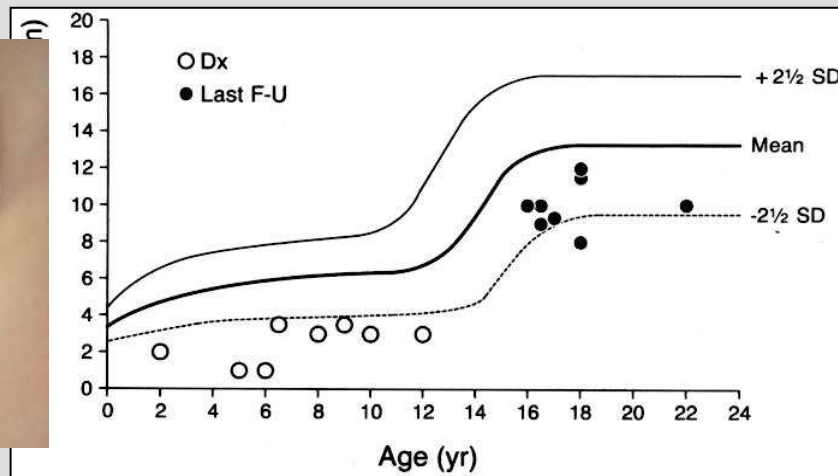


GENITÁLIA AMBÍGUA

CARACTERIZAÇÃO

Em uma genitália de aparente aspecto masculino

- Micropênis
- Hipospadia
- Gônada(s) não palpável(is) ou pequenas ou massa(s) inguinal(is)



FREQÜÊNCIA E IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO PRECOCE

**Apenas 10% - encaminhados antes de 1 mês
sem sexo definido = 90% !!!**

**90% encaminhados após 1 mês
sem sexo definido**

< 6 m = 10%

> 6 m = menos de 1% !!!

EXPERIÊNCIA DO GIEDDS - UNICAMP

**Janeiro/1989 a julho/2005
305 casos**

Sem relação com:

Nível sócio-econômico

Escolaridade pais

Gravidade da ambigüidade genital

Presença de gônadas palpáveis

**Identificação dos casos graves:
malformações associadas
risco de HCA – PS**

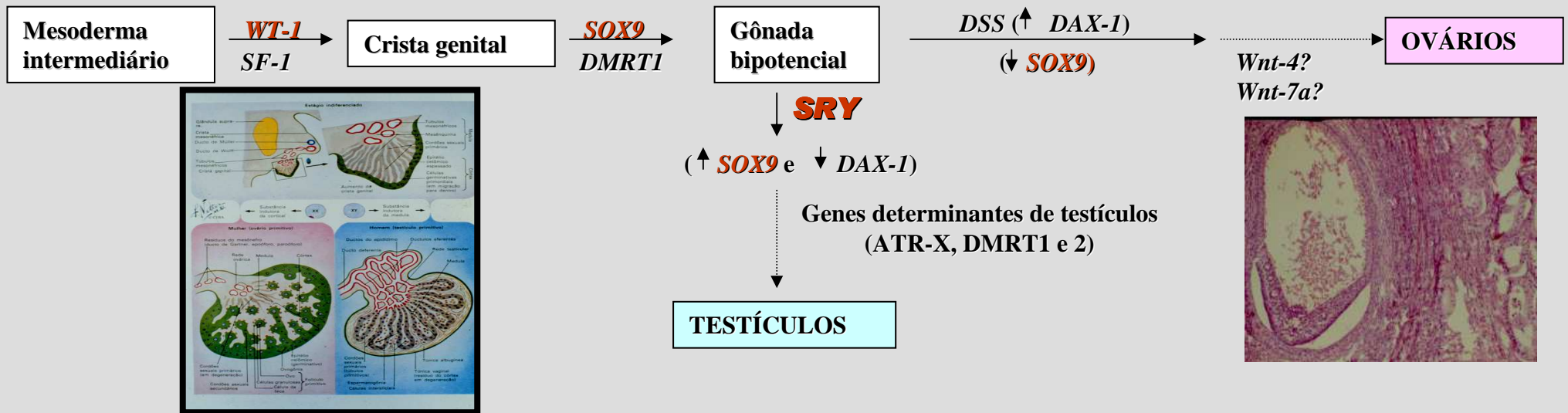
Investigação etiológica:

**+ rápida: sem teste hCG, GnRH, ACTH
definição do sexo de criação**

GENITÁLIA AMBÍGUA

DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO GONADAL

- Hermafroditismo Verdadeiro (ovário + testículo – 60% 46,XX)
- Disgenesia Gonadal Mista (testículo + GD – maioria 45,X/46,XY)
- Disgenesia Gonadal Parcial (histologia variável – 46,XY)
- DG + Tumor de Wilms (mutação *WT-1*)
- DG + Displasia Campomélica (mutação *SOX-9*)



GENITÁLIA AMBÍGUA

PSEUDO-HERMAFRODITISMO FEMININO

46,XX – 2 ovários nls – GI feminina nl – GE ambígua

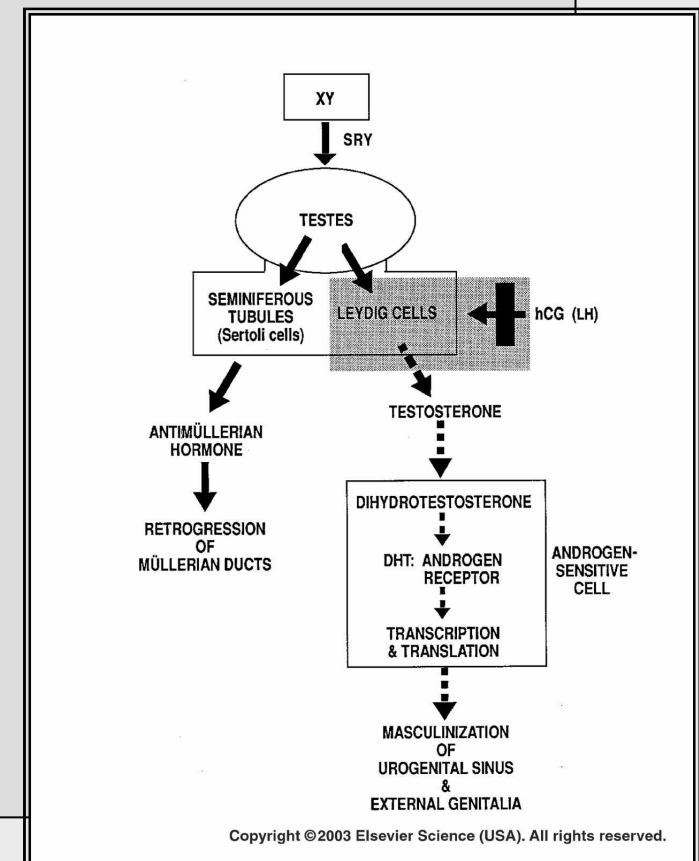
- **Hiperplasia Adrenal Congênita – 95% def. 21-OHase – 70% Perdedores de Sal**
- **Uso de medicamentos virilizantes na gestação**
- **Doenças virilizantes na gestação**
- **Causas raras**
 - **Deficiência da aromatase placentária (CYP19 aro)**
 - **Deficiência da citocromo P450 redutase (CYP 17 + CYP 21)**
 - **Mutação receptor de glicocorticóide**
- **Associado a quadros sindrômicos**
- **Idiopático**

GENITÁLIA AMBÍGUA

PSEUDO-HERMAFRODITISMO MASCULINO

46,XY – 2 testículos nls – GI e GE nls ou ambíguas

- Hipogonadismo Hipogonadotrófico (micropênis + cripto)
- Hipoplasia das células de Leydig (mutação receptor LH)
- Defeito de síntese de testosterona (com ou sem HAC)
- Insensibilidade androgênica (completa ou parcial)
- Deficiência de 5α -redutase
- Síndromes de regressão testicular
- Síndrome de persistência dos ductos de Müller
- Associado a quadros sindrômicos
- Idiopático (20 a 25% dos casos)



HISTÓRIA CLÍNICA

1. Antecedentes familiares: consangüinidade, casos semelhantes, mortes inexplicadas nas primeiras semanas de vida, hipertensão, puberdade precoce ou atrasada, infertilidade...
2. Gestação: uso de drogas, virilização materna...
3. Dados de nascimento: prematuridade, baixo peso ao nascimento...

	n	Peso*	Comprimento**
PHMi	35	-1,73 ± 1,21	-2,21 ± 1,88
PHMni	35	-1,04 ± 1,27	-1,20 ± 1,90

Peso e Comprimento x Prader x PHMi e PHMni

Amostra Total: peso ($p = 0,002$) e comprimento ($p = 0,0008$) são significativamente menores nos casos Prader 1 a 3 em relação aos 4 e 5.

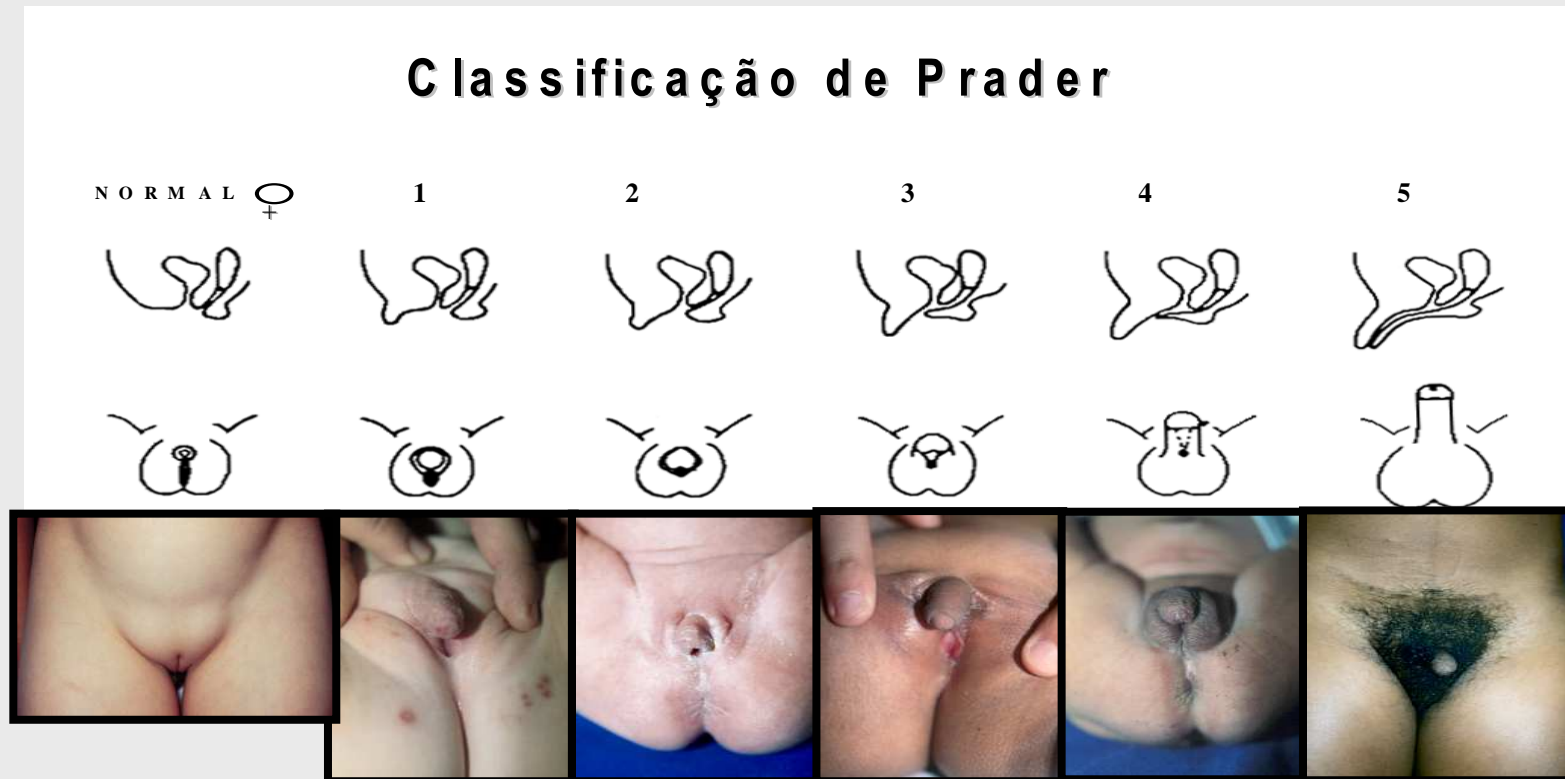
PHMni: não existe diferença.

PHMi: peso ($p = 0,01$) e comprimento ($p = 0,0007$) são significativamente menores nos casos Prader 1 a 3 em relação aos 4 e 5.

EXAME FÍSICO

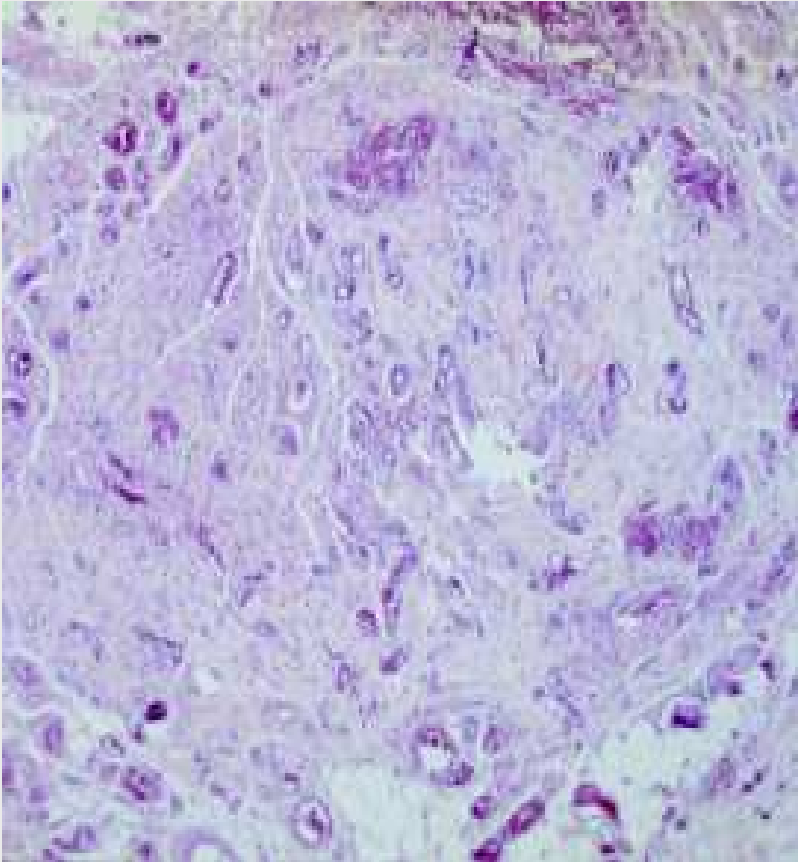
1. Dados gerais: nutricionais, malformações, dismorfismos (anorretais e coluna)...
2. Exame da genitália externa: **tamanho do falo**, abertura uretral (seio urogenital), saliências labioesrotais (fusão, pigmentação, enrugamento), **localização gônadas**, massas inguinais...

Classificação de Prader



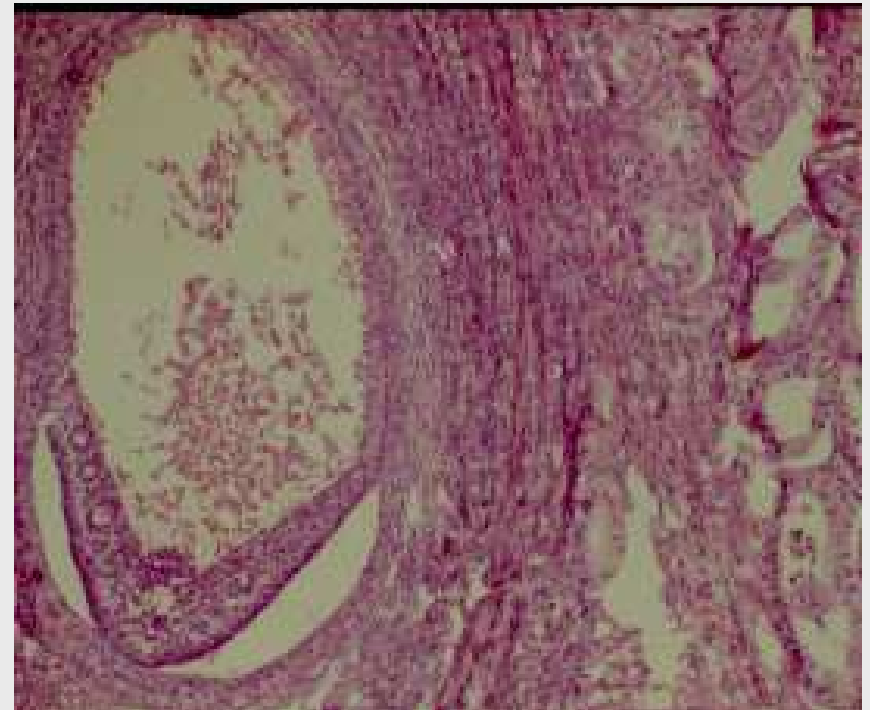
EXAMES LABORATORIAIS

CARIÓTIPO COM ABERRAÇÃO DE CROMOSSOMOS SEXUAIS (46,XX/46,XY; 45,X/46,XY; ...)



BIÓPSIA GONADAL

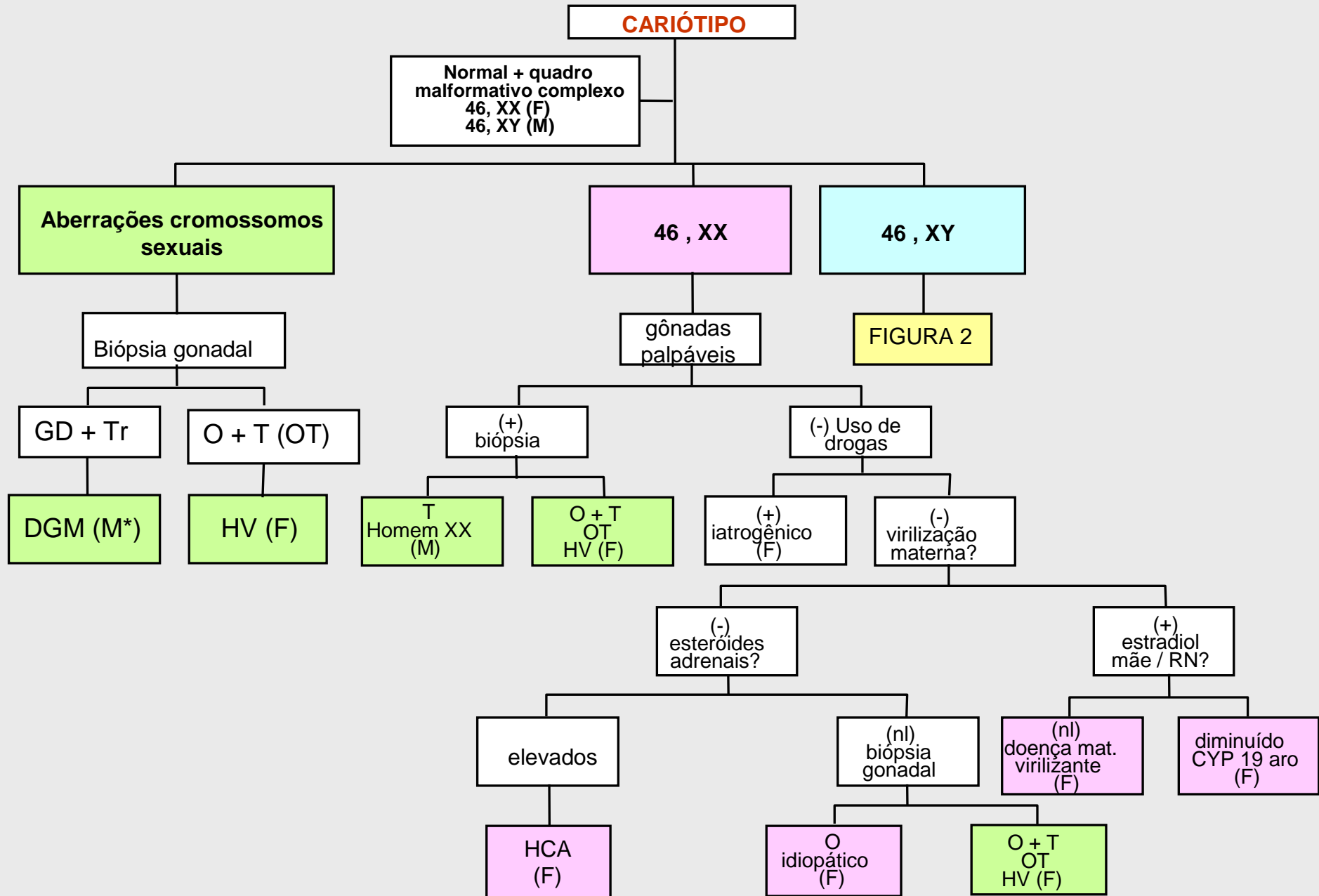
1. Hermafroditismo verdadeiro
2. Disgenesia gonadal



EXAMES POR IMAGEM

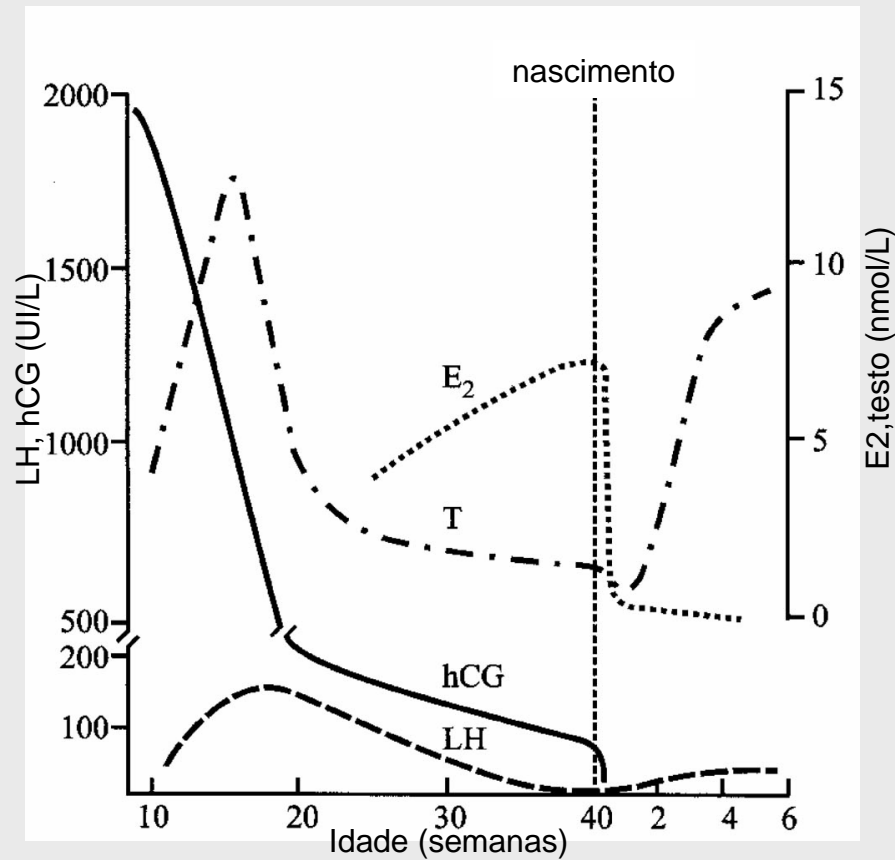
1. Ultrassonografia
2. Genitografia
3. Cistoscopia



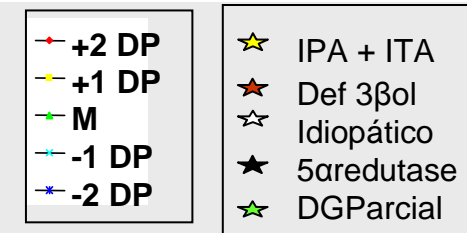
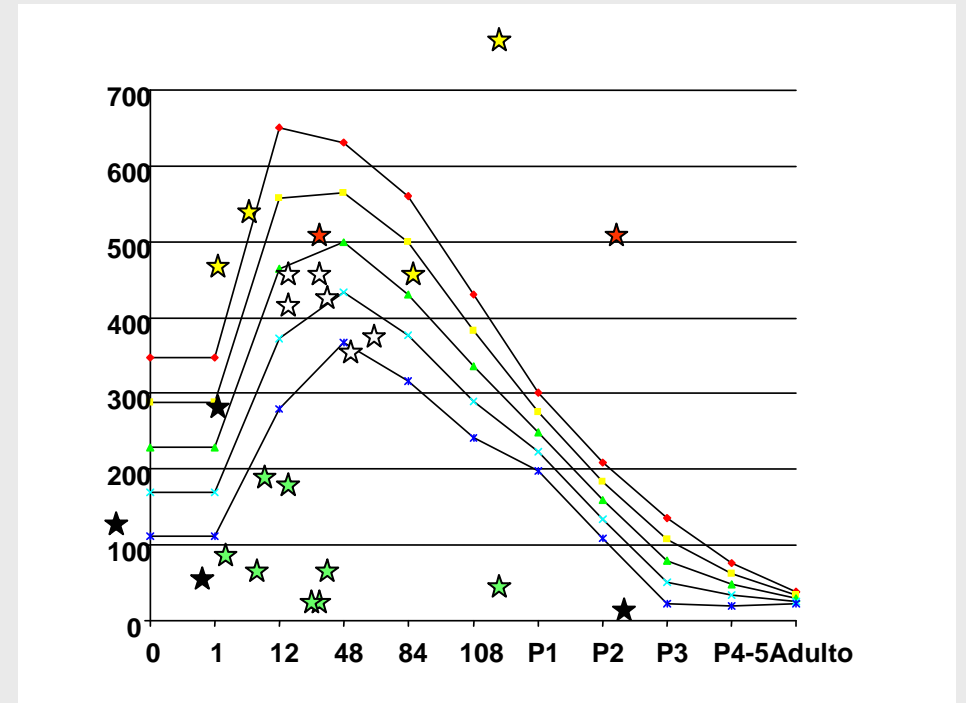


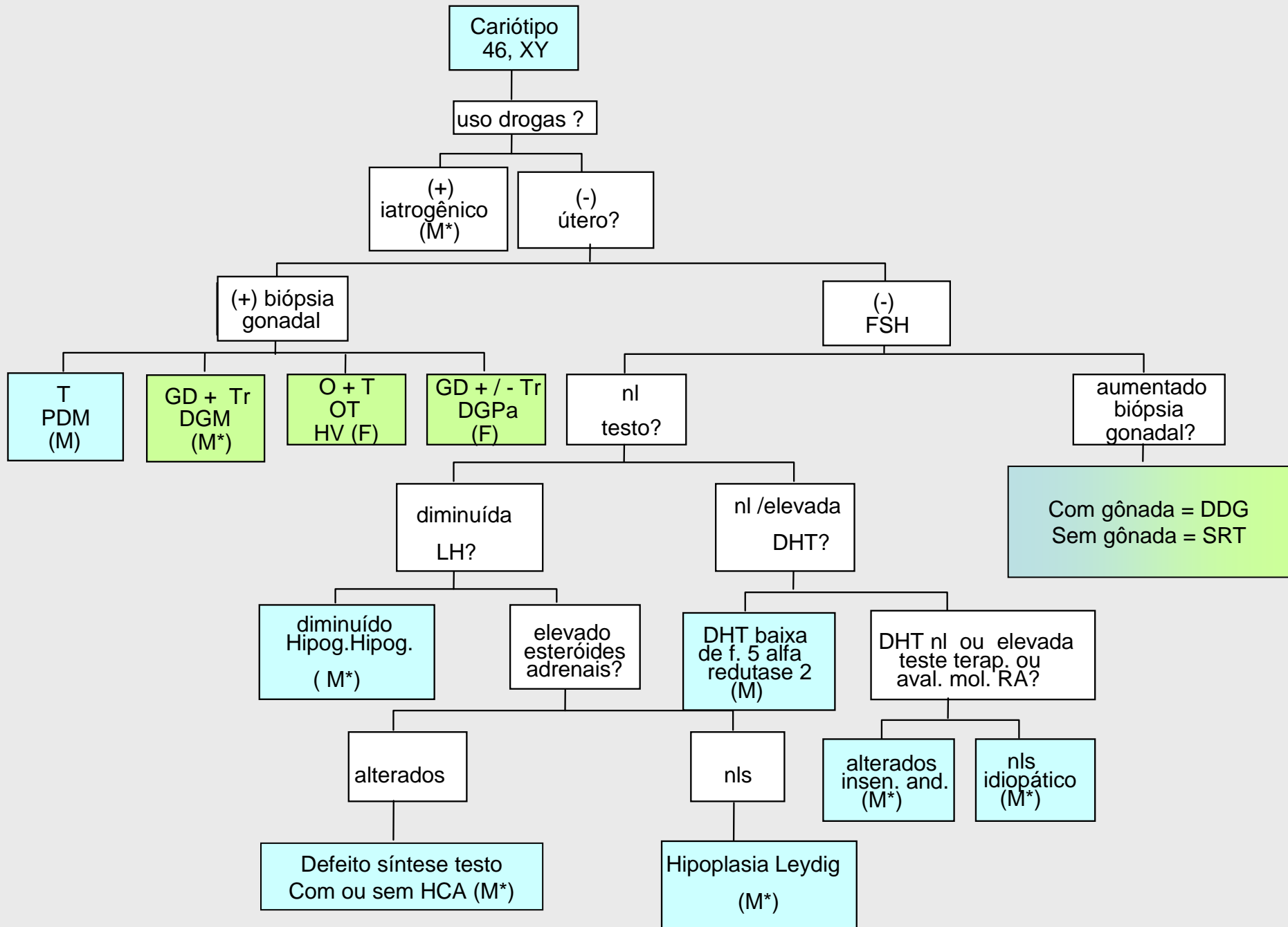
COMPORTAMENTO LH, FSH, TESTO e HAM

EXAMES LABORATORIAIS CARIÓTIPO 46,XY



LH, FSH = comportamento puberal até 6-9 m
Testo = pico entre 2 e 3 meses





GENITÁLIA AMBÍGUA

DEFINIÇÃO DO SEXO

Sexo cromossômico

Sexo gonadal

Sexo genital interno

Sexo genital externo

Sexo hormonal

Sexo social e psicológico

- **Aberração cromossomo sexual = DDG = biópsia**
- **Cariótipo XX = grande possibilidade sexo feminino – exceção Homem XX**
- **Cariótipo XY = extensa investigação**

GENITÁLIA AMBÍGUA

DEFINIÇÃO DO SEXO

1. Incluir os pais na decisão médica
2. Equipe multi ou interdisciplinar
3. Família ter relatório médico completo do caso
4. Tentar evitar ao máximo exposição do caso
5. Impacto da exposição do SNC aos andrógenos intra-útero ?
6. Impacto da época da correção cirúrgica ?

Daaboul J & Frader – Ethics and the management of the patients with intersex: a middle way. J. Pediatr. Endocrinol. Metab., 14: 1575-83, 2001.

Lee PA – A perspective on the approach to the intersex child born with genital ambiguity. J. Pediatr. Endocrinol. Metab., 17: 133-40, 2004.