

PSEUDO-HERMAFRODITISMO MASCULINO: RELATO DE CASO

MALE PSEUDO-HERMAPHRODITISM - CASE REPORT

JOSÉ DE LIMA MACHADO¹, WALDEMAR NAVES DO AMARAL², LÍVIA MACHADO DA NÓBREGA³, JOSÉ DE LIMA MACHADO JÚNIOR³ & WALDEMAR NAVES DO AMARAL FILHO⁴

RESUMO

O Pseudo-hermafroditismo masculino faz parte das chamadas ambiguidades genitais, cujo espectro de variações requer investigação diagnóstica completa, desde o cariótipo até o comportamento psicológico do paciente. Sua causa é genética e decorre, principalmente, da insensibilidade completa ou parcial do receptor de andrógenos (AR) aos estímulos da testosterona e da dihidrotestosterona (DHT). O presente estudo trata de um caso de insensibilidade parcial aos andrógenos, cujas peculiaridades requerem atenção de uma equipe multidisciplinar, que terá, entre outros, o objetivo principal de definir o sexo, juntamente com o paciente e seus pais, e propiciar os meios necessários à consecução dessa determinação.

PALAVRAS-CHAVES: Pseudo-hermafroditismo masculino, genitália ambígua, ultrassonografia, diagnóstico.

ABSTRACT

Male pseudo-hermaphroditism is part of genital ambiguities, whose spectrum of variations requires complete clinical investigation, including the karyotype and the patient's psychological behavior. Its cause is genetic and it's mainly due to the complete or partial androgen receptor insensitivity (AR) to the action of testosterone and dihydrotestosterone (DHT). This study is a case report of partial androgen insensitivity, whose peculiarities require attention of a multidisciplinary team, which will have the main objective of defining sex type, along with the patient and his parents, and provide the necessary means to achieve the definition of the sex type.

KEYWORDS: Male pseudo-hermaphroditism, ambiguous genitalia, ultrasound, diagnosis

INTRODUÇÃO

O hermafroditismo é uma condição intersexo, na qual o indivíduo se apresenta com alterações genótípicas e fenotípicas, muitas vezes só detectadas clinicamente na puberdade. O termo deriva de “hermafrodito”, deus da mitologia grega, filho de Hermes e Afrodite, que apresentava características fisionômicas masculinas e femininas.

O pseudo-hermafroditismo masculino faz parte das chamadas ambiguidades genitais; estas podem resultar de causas genéticas – como aberrações cromossômicas ou mutações gênicas – ou de exposição a fatores deletérios do ambiente.

O termo pseudo justifica-se para fazer a diferenciação do hermafroditismo verdadeiro, em que o fenótipo é sempre ambíguo, assim como os órgãos genitais externos, e as gônadas têm elementos testiculares e ovarianos concomitantemente, sendo um quadro bastante raro, mais prevalente no continente africano. Ao contrário, um pseudo-hermafrodita representa um desacordo entre o sexo fenotípico e as gônadas, isto é, um pseudo-hermafrodita mulher possui ovários, mas genitália externa masculina ou am-

bígua; um pseudo-hermafrodita homem possui tecido testicular, mas genitália do tipo feminino ou ambígua¹.

O hermafroditismo verdadeiro implica na presença de ambos os tecidos, ovariano e testicular, podendo ser uma só gônada, o ovotestículo, ou gônadas separadas em diferentes situações, como, por exemplo, um testículo de um lado e um ovário de outro, um ovotestículo de um lado e um ovário de outro e alternativas consequentes. O cariótipo em 70% dos casos é 46XX, porém há os casos de mosaicismo, como 46XX/46XY, ou os casos mais raros de cariótipo 46XY. As gônadas podem ser palpáveis em 60% dos casos. A genitália externa é ambígua, com vários graus de diferenciação, porém em 60% dos casos é masculinizada. Nesses casos, apresentam falo hipospádico bem desenvolvido e fusão incompleta das pregas lábio-escrotais. 80% deles tem útero funcionante ou rudimentar, sendo que 2/3 das pacientes podem menstruar. Conquanto a histologia e funcionamento ovariano possam ser normais, em geral a histologia e o funcionamento testicular são anormais”².

A suspeita diagnóstica se dá quando os indivíduos apresen-

1. SCHOLA FÉRTILE, GOIÂNIA-GO
2. DIRETOR TÉCNICO DA FÉRTILE DIAGNÓSTICOS, PROF. ADJUNTO E CHEFE DO DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
3. FACULDADE DE MEDICINA NOVA ESPERANÇA, JOÃO PESSOA-PB
4. UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA

CORRESPONDÊNCIA:
WALDEMAR NAVES DO AMARAL
EMAIL: WALDEMAR@SBUS.ORG.BR

tam genitália ambígua virilizada, associada a cariótipo 46XX ou 46XX/46XY, mais achados de estruturas mullerianas. A confirmação só é feita com a biópsia gonadal.

No pseudo-hermafroditismo feminino, o desacordo é detectado pela presença de ovários e pela ambiguidade da genitália externa, em graus variáveis de masculinização.

O pseudo-hermafroditismo feminino é usualmente causado por hiperplasia adrenal congênita (HAC), decorrente de defeito enzimático; a HAC responde por aproximadamente metade de todos os casos com genitália ambígua externa³.

O desenvolvimento ovariano é normal, porém a produção exagerada de androgênio, causada pela hiperplasia da glândula supra-renal, provoca masculinização da genitália externa, com hipertrofia do clitóris e fusão labial, para formar uma estrutura semelhante à bolsa escrotal. As deficiências enzimáticas causadoras da HAC são a 21hidroxilase, 11beta-hidroxilase e 3beta-OH-deidrogenase, sendo a mais importante “a 21-hidroxilase, que apresenta uma incidência de 1 para 12.500 nascidos vivos”³ e exibe as formas mais graves de virilização.

Além da HAC, a ingestão pela mãe de substâncias com propriedades androgênicas concorreram para o estabelecimento dessa condição intersexuada; nas décadas de 1950 e de 1960, essa situação foi evidente, quando se usavam progestogênicos com potencial androgênico para ameaça de aborto.

No pseudo-hermafroditismo masculino, há a considerar duas situações: a insensibilidade completa a andrógenos e a insensibilidade parcial a andrógenos, situações essas que, dada a ação inexistente ou parcial da testosterona e da di-hidrotestorena, vão resultar em graus variados de diferenciação sexual. Esta condição se expressa com genótipo 46XY, com desenvolvimento incompleto das gônadas, testículos rudimentares e fora do seu local habitual, ou às vezes em lábios hipoplasiados; ausência de pênis, com a presença de clitóris habitualmente hipertrofiado e genitália interna prejudicada. O fenótipo habitualmente revela aparência feminina, com desenvolvimento das mamas, ausência de pelos pubianos e axilares, aumento da gordura corporal promovendo curvas, e altura além da média para as mulheres.

O presente estudo trata de um caso de pseudo-hermafroditismo masculino do tipo insensibilidade parcial aos andrógenos, diagnosticado na Schola Fértil – Goiânia-GO. A suspeita diagnóstica se deu no pré-natal, quando da realização da ultrassonografia. O cariótipo e exame laboratorial do feto (dosagem de 17 hidroxí(OH Progesterona) foram realizados e a confirmação da ambiguidade sexual foi feita, após o parto

RELATO DO CASO

Paciente KCBS, 27 anos, sexo feminino, G2P1A0, foi encaminhada para a Clínica Fértil, com suspeita de alteração em genitália externa, detectada à ultrassonografia obstétrica. Em 18/06/2012, foi realizada nova ecografia, cujo laudo revelou feto vivo para 36 semanas, com apresentação pélvica, sem alterações hemodinâmicas, porém apresentando genitália fetal ambígua (fig.1).

Em 25/06/2012, uma semana após, realizou-se outro exame ultrassonográfico, desta feita sem nenhuma modificação da ante-



Figura 1: Imagem ultrassonográfica evidenciando genitália fetal ambígua.

rior, exceto no tocante à idade gestacional – 37 semanas (fig. 2).

Continuando a propedêutica diagnóstica com estudo genético pré-natal, procedeu-se à amniocentese para determinação do cariótipo, e à cordocentese para dosagem da 17hidroxí (OH progesterona), para afastar a possibilidade de HAC, cujos resultados foram: cariótipo 46XY – menino normal; dosagem de 17hidroxí (OH progesterona) = 9,0 ng/ml (normal de 3 a 60 dias = 0,1 a 9,4 ng/ml).

Em 03/07/2012, a operação cesariana foi realizada, com retirada de feto único, vivo, apgar 9, peso 2.255g e estatura de 50.1 cm, confirmando-se o achado do exame ultrassonográfico: genitália ambígua, com testículos nas pregas lábio-escrotais (figs. 3 e 4).

Após o nascimento, foi complementado o diagnóstico, com a realização de ultrassonografia na genitália do recém-nascido, cuja descrição foi: genitália ambígua, testículos na bolsa escrotal e raízes dos corpos cavernosos adequados, com hipótese diagnóstica de genitália ambígua de natureza masculina.

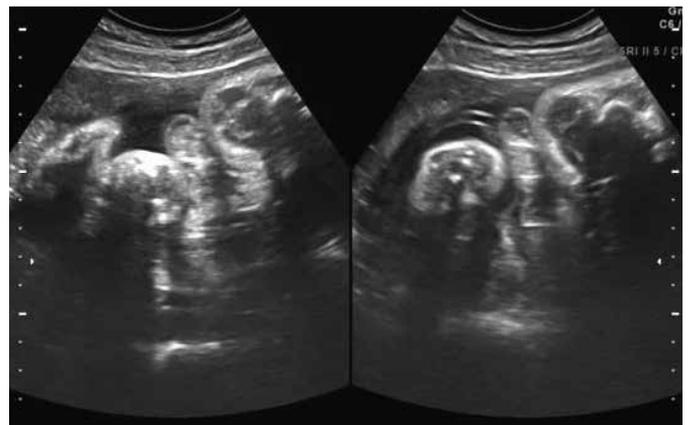


Figura 2: Imagem ultrassonográfica realizada na 37ª semana gestacional. Nota-se pregas labiais e clitoromegalia.



Figura 3: Caracterização da genitália ambígua, ao nascer



Figura 4: Visualização nítida da genitália ambígua

DISCUSSÃO

O estudo das ambiguidades sexuais ou intersexo abrange uma série de situações que, no decorrer da história da medicina, foram sendo nominadas de acordo com o pesquisador (Lubs, Gilbert-Dreyfus, Morris, Reifenstein), ou em analogia com seres da mitologia grega, como é o caso do hermafroditismo. Assim, dentre estas condições intersexuadas, as quais são classificadas baseadas no aspecto histológico das gônadas, destacamos: a Síndrome de Turner, a Síndrome de Klinefelter, o hermafroditismo verdadeiro, o pseudo-hermafroditismo feminino, o pseudo-hermafroditismo masculino, na qual se inclui a Síndrome de Morris.

É necessário entender o termo intersexualidade, definido como a situação em que erros na determinação e diferenciação do sexo, durante o período gestacional, resultam em vários graus de sexo intermediário, com características indefinidas fenotipicamente, ou em desacordo com o fator genético ou gonadal.

Seguindo esse raciocínio, o sexo de um indivíduo pode ser estudado nos seguintes padrões:

1.Sexo Genético ou Cromossômico – determinado pela presença ou ausência do cromossomo Y;

2.Sexo Gonadal – baseado nas características histológicas das gônadas;

3.Sexo Ductal – na dependência da presença de derivados dos ductos de Muller ou de Wolf;

4.Sexo Fenotípico ou Somático – baseado na aparência da genitália externa e características somáticas secundárias, como gordura corporal, distribuição de pelos, desenvolvimento mamário.

Assim, a ambiguidade sexual ou intersexo está presente sempre que houver desacordo entre esses critérios para determinação do sexo.

Até a 6ª semana de gestação, há no embrião, dois conjuntos de ductos genitais, gônadas primordiais bipotenciais, e uma genitália externa indiferenciada. A partir desse período gestacional, entre a 6ª e a 7ª semana, há a diferenciação, no sexo masculino, da gônada primordial em testículo, mediada por uma região determinante do sexo no cromossomo Y – a SRY. Concomitantemente, o hCG presente em toda a gestação, estimula as células de Leydig a produzirem testosterona que, por volta da 9ª a 13ª semana, promove a diferenciação do ducto de Wolf em epidídimos, ductos deferentes e vesículas seminais. De forma semelhante, as células de Sertoli secretam o AMH (hormônio anti-mulleriano), que provoca a regressão dos ductos de Muller. Nesse mesmo período, sob a ação da testosterona e da di-hidrotestosterona (DHT), esta ainda mais potente, o tubérculo genital, as eminências lábio-escrotais e as pregas uretrais formam, respectivamente, o pênis, a bolsa escrotal e a uretra peniana.

No pseudo-hermafroditismo masculino, existe interrupção da cascata de ativação dos genes, devido a uma alteração funcional do receptor de androgênio nos órgãos-alvo. Isto leva a chamada síndrome de insensibilidade aos androgênios (SIA), doença hereditária ligada ao cromossomo X e que afeta total ou parcialmente pacientes com cariótipo 46XY, levando a prejuízo total ou parcial do processo de virilização.

A Síndrome de Morris, cariótipo 46XY, é aquela que tem o processo de insensibilidade completa e resulta em alterações maiores e alterações menores. As maiores são: genitália externa feminina não ambígua, lábios maiores hipoplásicos, testículos rudimentares, na maioria das vezes encontrados internamente, bolsa vaginal cega, ausência de útero; as menores são: crescimento de pelo escasso ou inexistente na região pubiana e na axilar, desenvolvimento das mamas e contorno corporal.

Essa síndrome é também denominada de feminilização testicular e os portadores da mesma costumam ter altura superior à média feminina, além de serem magras e atrativas. Por essa razão, muitas vezes tornam-se modelos. Diz-se que na Síndrome de Morris, o que se tem é “um homem imune à testosterona”, pois o receptor que capta o hormônio se encontra afunção. Por essa razão, presume-se que dita alteração interfere na “masculinização” no cérebro.

A síndrome de insensibilidade aos andrógenos é relativamente rara. Segundo Quigley⁴, a pesquisa de Bangsboll é a mais acurada desta síndrome, que estimou, em um grande estudo dinamarquês, a prevalência de SIA em 1: 20.400 nascidos do sexo masculino.

Por outro lado, a SIA parcial, contrastando com a SIA completa, traduz um fenótipo menos feminilizado, visto que a genitália é ambígua, não apresenta vagina, há clitoromegalia ou micropênis

e os grandes lábios se assemelham a bolsa escrotal, com fusão parcial ou total, e pode ter hipospádia variando de leve a grave. Os testículos podem estar localizados nos lábios, no canal inguinal ou no abdome. Histologicamente, os testículos são normais antes da puberdade. Durante a puberdade, pode ocorrer virilização ou feminilização, dependendo do grau de sensibilidade aos andrógenos. Desenvolvimento das mamas e feminilização do contorno também são ocorrências comuns, devido aos níveis relativamente altos de estrógenos na presença de resistência androgênica. Após esse período, é comum a ausência de espermatogênese. A predisposição para malignização dos testículos encontra-se entre 4 e 9% dos pacientes. O mesmo defeito genético no seio de uma família



Figura 5: Pseudohermafroditismo masculino – insensibilidade androgênica, forma parcial⁵.

pode ter expressão fenotípica diferente e isso, às vezes, torna difícil a orientação em famílias afetadas.

A prevalência desta forma de AIS permanece ainda desconhecida, devido à variabilidade da expressão clínica e à existência de formas atípicas, como a síndrome do homem infértil, atualmente classificada como insensibilidade leve aos andrógenos⁶.

Na SIA parcial, cuja genitália externa apresenta graus variáveis de diferenciação, desde muito masculinizada até mais próxima da feminina, o sexo de criação vai depender do grau de resistência a andrógenos e do grau de ambiguidade genital. Pacientes que respondem aos androgênios em doses altas (2mg/Kg inicialmente e depois 4mg/Kg), com crescimento do falo, a opção pelo sexo masculino tem sido bem sucedida. Reconstrução genital e reparo da hipospádia e dos testículos não deiscentes são efetuados, ainda com o paciente jovem. Se, por outro lado, a decisão convergir para o sexo feminino, outras providências devem ser tomadas, como a gonadectomia, e a reposição de estrógenos, logo no 1º ano de vida. A vaginoplastia é uma possibilidade mais tardia, na adolescência ou vida adulta. Em última análise, nos casos mais difíceis, retardam-se os procedimentos cirúrgicos até a decisão do paciente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As ambiguidades genitais levam a implicações médicas, sociais e psicológicas e seu manejo requer conhecimento da patologia, experiência e sensibilidade. Revestem-se, portanto, de um caráter peculiar, que exige uma abordagem de cuidado bem elaborada. Desde a primeira infância até a puberdade ou a adolescência, quando sinais de definição sexual surgem de forma mais forte, como é o caso da menarca, é necessário o trabalho de equipe multidisciplinar, composta por pediatra, ginecologista, endocrinologista, urologista, psiquiatra ou psicólogo, geneticista, assistente social, cirurgião plástico, entre outros. O aconselhamento genético familiar e apoio aos pais, desde cedo, apreensivos com o futuro do seu filho, trazem segurança e diminuição dos conflitos e preparam os mesmos para uma situação futura que, às vezes, culmina com cirurgias corretivas, para determinação mais apropriada da genitália externa.

Estabelecido o diagnóstico, a definição do sexo de criação deverá ser discutida com os pais com base nas expectativas da puberdade espontânea ou induzida, fertilidade, necessidade de gonadectomia por risco de neoplasia gonadal, e na expectativa de sucesso de genitoplastia (feminizante ou masculinizante). Se houver sexo social pré-estabelecido, avaliar o sexo psicológico; se necessário, encaminhar para médico legista e mudança de registro civil. Finalmente, encaminhar para genitoplastia, gonadectomia (se necessária), seguimento com endocrinologista (nos casos de HCA e naqueles em que for necessária reposição hormonal) e acompanhamento psicológico (dos pais e/ou do paciente)⁷.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cotran, R.S.; Kumar V.; Collins, T. Robbins. Bases patológicas das doenças – Patologia. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
2. Tanagho, E.A & McAninch, J.W. Urologia Geral de Smith. 16.ed. São Paulo: Manole, 2007. 844 p.
3. Nussbaum, L.R.; McInnes, R.R.; Willard, F.H. Genética Médica. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 525 p.
4. Quigley CA, Bellis A, Marschke KB, El-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995; 16:271–320.
5. Saad.M.J.A.; Maciel,R.M.B; Mendonça, B.B. *Endocrinologia*. São Paulo: Atheneu, 2007. 1251p.
6. Melo, Karla FS. et al. Síndrome de insensibilidade aos andrógenos: análise clínica, hormonal e molecular de 33 casos. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2005; 49: 1.
7. Guerra, A.T.M e Guerra Júnior, G. *Ambiguidade genital (AG). Diretrizes normas e condutas – área da saúde*.