

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Departamento de Saúde Materno Infantil - Pediatria

Campina Grande maio de 2002 Curso de Medicina

Perfil clínico, social e psicológico dos pacientes portadores de anomalias de diferenciação sexual

Orientadora Dra. Paula Frassinette

Co-orientadora Marilita Lúcia Calheiros de Castro

Bolsistas Erik Trovão Diniz

Eron Maciel Jerônimo

Colaboradores José Roberto Maia Junior

Lays Helena Cabral de Queiróz

Mirella Araujo da Costa

- Índice
- Fundamentação teórica

Introdução

Diferenciação sexual normal

Classificação

Hermafroditismo verdadeiro

Disgenesia gonadal mista

Disgenesia gonadal pura

Homem XX

Hiperplasia adrenal congênita

Síndrome de Turner

Insensibilidade completa aos androgênios

Insensibilidade parcial aos androgênios

Deficiência de 5 α -redutase

Deficiência da síntese de testosterona

Diretrizes para lidar com pacientes intersexuais

- Objetivos
- Metodologia
- Referências bibliográficas

Introdução

As anomalias da diferenciação sexual são conhecidas de longa data. O mito grego de hermafrodita, citado nas Metamorfoses de Ovídio, fala do filho de Afrodite e Hermes, um belo jovem de longa cabeleira e seios. O deus teria sido cultuado na Ática na metade do século IV . C. Em relação à figura da escultura do deus grego que ilustra nosso trabalho, gostaríamos de dizer que a maioria dos intersexuais critica esta alusão por achar que isso provocaria uma mitificação ou mitologização de sua condição. Para Cheryl Chase, fundadora da ISNA, a palavra hermafrodita com suas fortes associações mitológicas, reforçaria a idéia de que o hermafrodita é fruto de uma fantasia, não podendo assim ser um vizinho, um amigo ou, de modo especial, seu bebê.

Em 1978 Michel Foucault publicou a história de Adelaide Herculine Barbin que ao nascer em 1838 foi declarada mulher. Este erro de diagnóstico destruiu sua vida. Havendo sido criada como menina, entre 1860-67 após batalha judicial conseguiu que retificassem sua certidão de nascimento e passou a usar o nome de Abel e a ser designado como do sexo masculino. Seu caso foi amplamente divulgado na imprensa parisiense e, em 1868, ele acabou por suicidar-se.

Na década de sessenta uma criança de oito meses, do sexo masculino foi mutilada acidentalmente durante um procedimento de circuncisão. Convencidos de que seria difícil criá-lo como menino, os médicos orientados pelo Dr. John Money, pediatra e sexólogo, aconselharam aos pais a manterem o fato em segredo e criarem o garoto (John) como menina. Os testículos foram removidos e foi feita a primeira tentativa de construir uma vagina. Os pais o tratavam como menina, comprando-lhe roupas e brinquedos destinados a este sexo. Numa tentativa de encorajar uma identificação feminina, John era atendido por psicoterapeutas do sexo feminino. O caso John/Joan foi relatado como um sucesso em 1973.²²

Entretanto, o menino jamais se conformou com sua identidade feminina, rasgava seus vestidos, destruía as bonecas e insistia em urinar de pé, apesar das dificuldades mecânicas. Aos 12 anos começou a receber tratamento hormonal, visando o crescimento das mamas, mas não gostava dos efeitos feminilizantes dos estrógenos e recusou-se a tomá-los. Não se sentia “atraída” por meninos ou tinha amigos/as. Fez uma tentativa frustrada de suicídio e aos 14 anos, apesar de desconhecer seu cariótipo XY, recusou-se a viver como menina e a submeter-se a outras cirurgias para reconstrução da vagina. Finalmente, após inúmeras confrontações, o pai resolveu contar-lhe toda a verdade e, pela primeira vez, John sentiu-se aliviado (sic). Para ele, as coisas começavam a fazer sentido. O paciente assumiu sua verdadeira identidade sexual, tomou hormônios masculinos, submeteu-se a uma mastectomia e casou-se aos 25 anos. Atualmente trabalha e mantém sua própria família. As crianças por ele adotadas são do primeiro casamento de sua esposa.

Para o Dr. Milton Diamond que apresentou seu caso em 1997, o paciente ainda é uma pessoa amarga, mas quem, passando por tais experiências, não o seria? Entretanto, ele tem senso de humor e está bem, psiquicamente falando, acrescenta o médico da Universidade do Haváí.

No caso de portadores da Síndrome de Insensibilidade aos Andrógenos (SAI), temos um bebê concebido com cromossomos sexuais XY. Os testículos embrionários desenvolvem-se no interior do corpo e começam a produzir andrógenos. Na SAI estes hormônios não podem completar o desenvolvimento dos genitais masculinos devido a uma incapacidade para usa-los. Os genitais externos permanecem femininos, mas os hormônios produzidos pelos testículos do feto impedem o desenvolvimento dos genitais femininos internos (útero e ovário). Na forma completa, o diagnóstico só é feito por ocasião da puberdade, devido ao atraso da menarca ou na infância devido a formação de hérnia. A ablação dos testículos é recomendada para evitar sua malignização após a puberdade.

O trabalho de Diamond e Sigmundson, provocou uma revolução na forma de abordagem e tratamento dos pacientes com anomalia da diferenciação sexual, que até então se guiavam pelas idéias de Money e pela maior facilidade de transformar cirurgicamente meninos em meninas. A maioria das crianças com genitália ambígua (1 em cada 1000 nascimentos) é criada como menina.

Alguns pesquisadores já diziam que a maior parte dessas crianças portadoras do cromossomo XY não eram felizes com sua nova identidade e, em 1993, com a criação da ISNA (Intersex Society of North America), vários pacientes, até então silenciosos, puderam dar sua opinião sobre o que lhes havia sido feito. Este fato, associado ao artigo de Diamond, fez com que as discussões neste campo da medicina aumentassem significativamente.

O ambulatório de pediatria do Hospital Alcides Carneiro HU em Campina Grande tem atendido desde 1997 cerca de 40 pacientes portadores de anomalias de diferenciação sexual. Um trabalho de investigação visando traçar o perfil clínico, social e psicológico dessas pessoas contribuirá enormemente para o debate e uma melhor abordagem das anomalias da diferenciação sexual em nossa região, a partir da elaboração de um protocolo de atendimento.

Diferenciação sexual normal

Os fatores que determinam o sexo são: cromossômico, gonadal, somático, civil e psicossocial, que atuam em forma sequencial durante a embriogênese.

O sexo cromossômico e genético é estabelecido na fecundação, e depende do óvulo ter sido fecundado por espermatozoide portador de um cromossomo X ou portador de um cromossomo Y. No entanto, o feto é de bipotencial em termos de sua diferenciação sexual. Essa bipotencialidade abrange as gônadas, as estruturas sexuais externas e a genitália externa. É o tipo de complexo cromossômico sexual estabelecido na fertilização que vai determinar o tipo de gônada. E é o tipo de gônada presente que vai determinar o tipo de diferenciação sexual que ocorre nos ductos genitais e na genitália externa.

A diferenciação sexual fetal ocorre entre a sexta e décima quarta semana de vida intra-uterina. A determinação das gônadas e das estruturas genitais internas e externas depende da interação e expressão de genes específicos. Inicialmente esse desenvolvimento é dependente de sexo cromossômico ou genético, sendo o cromossomo Y um fator essencial para a indução da diferenciação sexual masculina. Na verdade, a evolução para o sexo masculino é a programação inicial das estruturas envolvidas no processo, sendo a evolução para o sexo masculino imposta ativamente, o que deve ocorrer no período embriogênico correto, para não gerar erros na diferenciação. Dois cromossomos X normais são necessários para o desenvolvimento feminino normal, de forma que a presença ou ausência do cromossomo Y que irá determinar o sexo fenotípico do indivíduo.

Até a sétima semana de vida intra-uterina a gônada primitiva é indiferenciada e pode evoluir tanto para ovário quanto para testículo. É na quarta semana que surge a primeira manifestação da gônada, a partir da proliferação do epitélio celômico e da proliferação do mesênquima subjacente, formando as pregas genitais, localizadas de cada lado da linha média, entre o mesonéfron e o mesentério dorsal. Esta gônada ainda está desprovida de células germinativas. No início, essa gônada primitiva é desprovida de células primordiais. Estas tornam-se visíveis na terceira semana, entre as células endodérmicas da parede do saco vitelino, próximo ao alantóide. Elas, então, se multiplicam e migram por meio de uma combinação de movimento amebóide e transferência passiva, ao longo do mesentério dorsal, em direção às gônadas primitivas. Estas células formaram as espermatogônias no sexo masculino e os óvulos no sexo feminino. Com a chegada das células na gônada primitiva, inicia-se o processo de formação dos cordões sexuais primitivos que envolveram as células primitivas. Esse processo ocorre a partir da proliferação do epitélio celômico, que penetra no epitélio subjacente. Os cordões sexuais formarão os túbulos seminíferos ou os folículos ovarianos primários, e as células mesenquimatosas formarão as células de Leydig ou as células da teca do estroma no sexo feminino.

Diferenciação do fenótipo masculino

A análise de anormalidades estruturais do cromossomo Y no homem sugere que o braço curto (Yp) do cromossomo transporta um gene ou genes que dirigem a formação testicular, localizado próximo a região pseudo-

autossômica do cromossomo. Essa seqüência de genes indutoras da diferenciação testicular foi denominada de SRY . a substancia ou fator organizador testicular, produzida localmente por células no interior da gônada e sobre o controle do cromossomo Y, determinam a organogênese testicular no inicio da gestação, impedindo que a gônada se desenvolva em ovário. Não se conhece, no momento, qual produto do SRY responsável pela diferenciação testicular, mas há suspeitas de se tratar de um fator de crescimento.

Uma vez diferenciado, o testículo secretará dois hormônios: a testosterona, sintetizadas pelas células de Leydig; e o hormônio inibidor dos ductos de Muller(MIH), sintetizado pelas células de Sertoli. Ambos serão fundamentais para o desenvolvimento dos órgãos sexuais internos e externos do sexo masculino.

A testosterona será secretada a partir da 8a semana de vida intra-uterina, estimulada pela gonadotrofina coriônica placentária. Simultaneamente ocorre diferenciação dos ductos de Wolff e da genitália externa masculina, estimulada pela testosterona. Esta, no entanto, deve ser reduzida periféricamente a diidrotestosterona, pela ação da 5a-redutase, para que ocorra virilização da genitália externa. Os dutos de Wolff, sob a ação da testosterona produzida pelo testículo homolateral, se diferenciarão em canal deferente, epidídimo e vesículas seminais e dutos ejaculatórios, completando-se o desenvolvimento no terceiro mês de vida intra-uterina. O testículo não pode promover a diferenciação das estruturas internas contralaterais. Tanto a testosterona quanto a dididrotestosterona ligam-se ao mesmo receptor de androgênios de alta afinidade, presente no interior das células-alvo androgênio-dependentes. O gene do receptor de androgênio foi clonado e localizado no braço longo do cromossomo X, próximo ao centrômero.

O hormônio inibidor dos dutos de Muller, produzido pelas células de Sertoli, é uma glicoproteína hormonal codificada por um gene localizado no braço curto do cromossomo 19. Ele tem a função de inibir os dutos de Muller, que são receptivos a esse hormônio antes da oitava semana de gestação. Embora presente em níveis elevados em meninos menores que 2 anos, na vida pós-natal, seus níveis diminuem progressivamente após essa idade. No sexo feminino, níveis séricos desse hormônio só passam a ser detectados após a puberdade, sendo produzidos por células granulosas do ovário e com função de maturação do oócito.

Vale salientar que a produção testicular tem um momento crítico (nove a 11 semanas) para ocorrer, de modo que a diferenciação masculina, além dos aspectos hormonais mencionados, conta com o fator tempo, sem o qual a produção hormonal não encontra as estruturas prontas para a diferenciação esperada.

Diferenciação do fenótipo feminino:

Nos embriões femininos 46,XX o desenvolvimento gonadal é lento e o ovário não é identificado antes, mais ou menos da décima semana. Dois cromossomos X normais são necessários para o desenvolvimento ovariano normal. Em ausência do SRY, terminado o período crítico para a produção testicular, o primórdio genital está irreversivelmente destinado a ser feminino, e não pode mais ser induzido a diferenciar-se a gônada masculina.

O cromossomo X carrega alguns genes para o desenvolvimento dos ovários, mas um gene autossômico parece ter também um papel na organogênese ovariana.

Mesmo na presença de apenas um cromossomo X, com ausência do outro (por exemplo cariótipo 45,XO) , verifica-se a existência de tecido ovariano contendo folículos primários. No entanto, essas gônadas não são, no adulto, normais, apresentando-se como uma fita fibrosa. A presença de dois cromossomos X é essencial para um desenvolvimento ovariano normal.

Por volta de nove semanas de vida intra-uterina, os ductos de Muller se desenvolvem para formar as trompas de falópio e o conduto útero-vaginal (este dará origem ao útero e ao terço proximal da vagina). Este desenvolvimento independe do desenvolvimento gonadal, requisitando apenas da ausência do MIH.

Na ausência de testosterona, os ductos de Wolff regredem, e a genitália externa segue o padrão feminino normal. Por conseguinte, a feminilidade parece constituir uma tendência inata a todo feto, não exigindo nenhuma influência gonadal.

Define-se como portador de anomalia de diferenciação sexual, o indivíduo que apresente discordância de um ou mais desses fatores, independentemente de haver ou não ambigüidade dos genitais.

Os pacientes podem apresentar genitália externa anormal, baixa estatura e/ou desenvolvimento sexual anormal, constituindo assim um grande problema psicossocial que deve ser conduzido de forma criteriosa e cuidadosa, de modo a possibilitar uma orientação correta do sexo social do indivíduo. Desta forma a melhor época de diagnóstico é imediatamente após o nascimento, uma vez que possibilita a correção precoce do problema e previne complicações futuras, tanto clínicas quanto psicológicas para a criança.

Classificação

Existem várias formas de se classificar as anomalias de diferenciação sexual, oferecendo ao clínico um guia completo e fácil de ser utilizado de forma a direcionar o raciocínio para o diagnóstico etiológico. A Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança “Prof. Pedro de Alcântara”, Hospital da Clínicas da FMUSP, tem optado por uma classificação que parte do cariótipo da criança, como que refazendo o caminho embriológico percorrido até a diferenciação final das estruturas internas da genitália externa. Dessa forma, pode-se agrupar as doenças em quatro grandes grupos:

1. Distúrbios da diferenciação gonadal;
2. Distúrbios da função testicular;
3. Distúrbios dos tecidos-alvo dependentes de andrógenos;
4. Distúrbios da diferenciação do sexo feminino devidos a virilização anormal.

CARIOTIPO 46,XYDistúrbios da Diferenciação Gonadal:

- Hermafroditismo verdadeiro
- Disgenesia gonadal mista
- Disgenesia gonadal pura XY
- Disgenesia testicular
- Síndrome da regressão testicular

precoce

tardia (anorquia)

- Testículos rudimentares
- Agenesia ou hipogénese de células de Leydig
- Distúrbios da Função Testicular:
- Deficiência ou anormalidade de LH
- Deficiência do receptor de LH
- Síndrome da persistência dos dutos de Muller
- Defeitos de síntese de testosterona
- Deficiência enzimática

Colesterol 20,22-desmolase

3 β -hidroxiesteroide desidrogenase

17a-hidroxilase

17,20-desmolase

17b-hidroxiesteroide desidrogenase

- Interferência transplacentaria na biossíntese de testosterona por ingestão materna de hormônios
- Distúrbios dos Tecidos-alvo Dependentes de Andrógenos:
- Deficiência de 5a-redutase
- Insensibilidade androgenica

Parcial

Completa

Idiopática

CARIOTIPO 46,XX

- Distúrbios da Diferenciação Gonadal:
- Hermafroditismo verdadeiro
- Disgenesia gonadal pura XX
- Homem XX
- Distúrbios da Diferenciação Sexual Feminina:
- Hiperplasia adrenal congênita
- 21-hidroxilase
- 11b-hidroxilase
- 17a-hidroxilase
- 20,22-desmolase
- 3b-hidroxiesteroide desidrogenase
- Andrógenos maternos administrados e/ou produzidos
- Idiopática

MOSAICISMOS

- Hermafroditismo verdadeiro
- Disgenesia gonadal mista

ANEUPLOIDIAS

- Síndrome de Klinefelter e suas variantes
- Síndrome de Turner e suas variantes
- Defeitos Embrionéticos Não Atribuíveis a Gônadas ou a Hormônios ou a Alterações Cariotípicas:
- Epispádias
- Transposição penoescrotal
- Pênis bífido associado a extrofia vesical
- Agenesia de pênis associada a ânus imperfurado
- Ausência congênita de vagina
- Tumor de Wilms com cariótipo 46,XY
- Agenesia renal com cariótipo 46,XX
- Síndromes malformativas

Hermafroditismo Verdadeiro

Dentre as causas de intersexualidade, o hermafroditismo verdadeiro responde por uma pequena proporção, em torno de 10% dos casos. O diagnóstico é histológico, com tecido testicular coexistindo com tecido ovariano no mesmo indivíduo. Para que se considere a presença histológica de tecido ovariano ou testicular, deve-se preencher critérios mínimos quais sejam: folículos ovarianos ou corpora albicantia definem estrutura ovariana; túbulos seminíferos ou espermatozoides definem a existência de tecido testicular. Apenas a presença de células de Leydig ou células hilares não define estrutura testicular ou ovariana, respectivamente.

Ovário e testículo podem existir separadamente como estruturas laterais pareadas, ou ambos elementos podem estar combinados em uma mesma gônada, como um ovotestis. A gonada mais comum é o ovotestis, seguido pelo ovário e, menos comumente, pelo testículo. A posição das gônadas varia de intraabdominal a labioescrotal. A histologia gonadal do ovotestis mostra um modelo definido, incluindo polarização do tecido ovariano e testicular, com núcleo central de um dos tecidos, rodeado por outro, com tecido ovariano e testicular intercalados. Embora o tecido testicular seja usualmente disgenético com fibrose intersticial e número reduzido de espermatogônias, o componente ovariano pode ser normal em aparência e função, de forma que a gravidez pode ser descrita em alguns indivíduos. Há evidência freqüente de ovulação após a puberdade, enquanto a espermatogênese não ocorre no ovotestis. Há um ducto único acompanhando o ovotestis que pode ser a trompa de falópio ou o vaso deferente. No primeiro caso, a trompa hipoplásica é usualmente, sem fimbrias. Quando o ovário e o testículo estão presentes como órgãos separados, o ovário está em localização normal, usualmente no lado esquerdo, apresentando aparência histológica normal e trompa de falópio também normal. O testículo ocorre, geralmente, à direita, em posição inguinal ou lábio sacral, mostrando imaturidade. Epidídimo e vaso deferente adjacentes ao testículo são usualmente normais. O útero está presente na grande maioria dos pacientes, mas ele é quase sempre hipoplásico e assimétrico, e pode até mesmo faltar o cérvix.

O espectro de apresentações clínicas vai desde o homem normal e fértil até a mulher normal e fértil. A maioria, no entanto, apresenta-se com ambigüidade genital, sendo que cerca de 75% dos pacientes têm sido descritos como do sexo masculino. O desenvolvimento mamário é comum no hermafroditismo verdadeiro, de forma que a puberdade aproxima-se mais do padrão feminino. A virilização progressiva na puberdade usualmente acompanha esses sinais de desenvolvimento feminino.

Em um estudo realizado, a presença de desenvolvimento vaginal foi detectada em 100% dos casos; o útero estava presente em 60% e o criptorquidismo uni ou bilateral em 57%.¹⁹

Menos freqüentemente a anormalidade é mínima, consistindo apenas em hipospádia ou criptorquidismo unilateral ou bilateral.

Cerca de 50% dos hermafroditas verdadeiros apresentam um cariótipo 46,XX. Entretanto, existem outros cariótipos, incluindo vários tipos de mosaicismo. Cerca de 30% corresponde ao cariótipo 46XY, 45X0/46XY ou 46XY/47XXY.

A patogênese do hermafroditismo verdadeiro 46,XX é incerta e o papel do gene SRY no desenvolvimento do ovotestis não tem sido completamente avaliada.²⁰ A presença de translocação de material cromossômico, contendo o SRY do Y para um outro cromossomo tem sido uma das hipóteses para explicar o desenvolvimento testicular em pacientes XX.⁷ Os estudos, no entanto, divergem quanto participação desse gene. Em alguns estudos, o SRY tem sido identificado no tecido do ovotestis, concluindo-se que ele tem um papel importante do desenvolvimento desta gônada.²⁰ Em outro estudo, O SRY estava ausente no sangue e no tecido do ovotestis dos pacientes estudados, concluindo-se que a translocação do SRY para um cromossomo X não é válida.⁷

A conduta diante de um paciente com hermafroditismo verdadeiro dependerá da época do diagnóstico, da decisão dos pais e/ou do nível de masculinização externa. Além disso, a identificação da histologia da gônada é importante no direcionamento do correto esquema de tratamento.¹³

Quando o diagnóstico é precoce ou quando, mesmo tardio, o sexo imposto à criança for feminino, a melhor conduta será a atribuição do gênero feminino, uma vez que o paciente, após as correções necessárias terá uma função adulta normal, com possível chance de fertilidade. Neste caso, deve haver a retirada do tecido testicular presente, uma vez que este pode sofrer degeneração maligna, principalmente quando em presença do cromossomo Y. A incidência de tumores gonadais em hermafroditas aproxima-se de 2%, com disgerminomas sendo mais comum que gonadoblastomas. O útero deverá ser preservado a não ser quando não existe comunicação entre ele e a vagina. Em presença de masculinização da genitália externa, esta deve ser corrigida. Se o tecido ovariano for preservado haverá puberdade feminina normal. Caso contrário, reposição de estrógeno e progesterona deverá ser indicado.

Quando a decisão é pelo sexo masculino, uma conduta mais agressiva se faz necessário, incluindo uretroplastia, remoção de todo tecido ovariano para prevenir feminilização na puberdade, e remoção de toda gônada abdominal que apresenta risco de neoplasia. Nesses pacientes as estruturas mullerianas devem ser retiradas e pode ser necessária testosterona exógena na puberdade.

Disgenesia gonadal mista

Junto com o hermafroditismo, a definição de síndrome da disgenesia gonadal mista e morfológica. O diagnóstico necessita da demonstração de um testículo unilateral e uma gônada rudimentar (streak) contralateral. O testículo simples é funcionalmente e estruturalmente anormal. Embora o testículo aparente ser relativamente normal no princípio da puberdade, ele mostra aplasia germinal (apenas com células de Sertoli circundando os túbulos seminíferos) após a puberdade.

A masculinização da genitália externa é geralmente incompleta, mostrando grande variabilidade: aspecto masculino normal, hipospádia, ambigüidade genital exuberante, aspecto feminino com clitoromegalia e genitália externa feminina normal. A tendência, no entanto, é haver, mais comumente, uma maior proximidade com a genitália externa feminina.

Possivelmente existe uma deficiência da produção do MIH, uma vez que internamente há presença de trompas, útero e vagina. Em alguns casos a trompa está ausente no lado do testículo, gerando um útero unicórnio. Em relação à localização do testículo, este é geralmente intra-abdominal, embora também possa ser escrotal ou inguinal.

A presença de mosaicismo é freqüente na disgenesia gonadal mista, prevalecendo o cariótipo 45,X/46,XY, embora outros cariótipos como 46,XY e o 45,X possam estar presentes. Baixa estatura e estigmas somáticos de Síndrome de Turner ocorrem em mais da metade dos casos, e aqueles pacientes que são altos, raramente, têm características somáticas na Síndrome de Turner, apresentando, aparentemente, cariótipo 46,XY.

O testículo e o streak apresentam um grande risco de degeneração maligna, sendo o gonadoblastoma, o tipo de tumor mais freqüente. A gonadectomia, é, portanto, indicada. A incidência de tumores é de 25% na idade de 15 anos, e de 70% na idade de 26 anos. O tumor pode estar presente ao nascimento.

A opção para o sexo feminino é recomendável, desde que em idade precoce, com cirurgia reconstrutiva de genitália externa e remoção das gônadas intra-abdominais. Deve ser feita reposição de estrógeno e progesterona na puberdade.

Em casos de atribuição do sexo masculino, deve-se também fazer a gonadectomia e repor testosterona para promover a puberdade e a virilização.

Disgenesia gonadal pura

A disgenesia gonadal pura é definida tomando como bases critérios morfológicos e cromossômicos. Desta forma, deve haver uma gônada streak bilateral e o cariótipo diferente daquele associado à Síndrome de Turner, podendo ser o cariótipo 46,XX ou 46,XY. A apresentação fenotípica mais comum é a genitália externa feminina e presença de útero, trompas e vagina, devido a ausência do MIH. Pode ocorrer, no entanto, um certo nível de síntese de testosterona, levando a graus variáveis de ambigüidade genital, que permite um diagnóstico precoce. Entretanto, o diagnóstico geralmente é feito na puberdade, devido à presença de amenorréia primaria e ausência de feminilização espontânea. Os estigmas somáticos da Síndrome de Turner estão ausentes.

Os cariótipos 46,XX e 46,XY diferem quanto à herança. A disgenesia gonadal pura 46,XX é de transmissão autossômica recessiva. Já a disgenesia gonadal pura XY é de transmissão autossômica dominante ou recessiva ligada ao cromossomo X.

Os streaks apresentam potencial maligno, sendo, entretanto, esta característica mais rara em presença de cariótipo 46,XX. As gônadas devem ser, portanto, retiradas. A malignização, na disgenesia gonadal pura, está associada a alterações nos genes hMSH1, hMSH2, TP53 e DCC e mutações nos genes rãs.¹² Além disso, a remoção das gônadas previne a virilização da disgenesia gonadal pura 46,XX. Estrógeno e progesterona devem ser repostos para promover um desenvolvimento normal.

Homem XX

Os homens XX são caracterizados pelo desenvolvimento masculino ou de ambigüidades genital na ausência de cromossomo Y. Os homens XX apresentam uma incidência de 1:20.000, e em 80% dos casos não apresentam ambigüidade sexual. Geralmente, o diagnóstico só é dado durante a investigação de infertilidade, que ocorre devido à ausência do braço longo do cromossomo Y.

A presença, mais rara de ambigüidade sexual, favorece um diagnóstico mais precoce. Em sua maioria, o gene SRY, responsável pela diferenciação testicular, é detectado, o que ocorre em dois terços dos casos.

A ocorrência de homens XX na ausência de gene SRY sugere mutações, afetando outros genes envolvidos na regulação da diferenciação sexual. Em uma mesma linhagem, já foram observados tanto homens XX como hermafroditas verdadeiros XX, o que pode indicar apresentações variáveis de uma mesma patologia. No entanto, homens 46,XX já foram identificados como portadores do SRY; a translocação do fragmento Yp poderia ser o mecanismo dominante na determinação do fenótipo masculino em sujeitos XX (SRY+).¹⁵ Possivelmente, ocorre uma transferência do fragmento do cromossomo Y para o braço curto do X.²³

Entre os aspectos clínicos pode haver: testículos pequenos e azoospermia ou oligospermia; criptorquidismo; infertilidade; desenvolvimento de ginecomastia (1/3 dos pacientes); estatura intermediária entre a média masculina e feminina; tendência a distribuição feminina dos pelos pubianos; diminuição da pilosidade facial. Os genitais externos podem estar normais ou pouco reduzidos, e hipospádias podem estar presentes em 10% dos casos.

A deterioração da espermatogênese é causada pela deleção do Yq intervalo 6, em homens XX.²⁴

Hiperplasia adrenal congênita

A hiperplasia adrenal congênita é uma desordem genética, de caráter recessivo, na biossíntese dos esteróides da

adrenal decorrentes de uma das enzimas envolvidas na biossíntese do cortisol e, às vezes, na da aldosterona. Secundariamente à queda do nível de cortisol no plasma, ocorre aumento da secreção de ACTH. Este passa a estimular de forma crônica as supra-renais, levando a hiperplasia funcional das mesmas. Ocorre desvio na produção hormonal, aumento da síntese de metabólitos intermediários antes do bloqueio e diminuição dos produtos presentes depois do bloqueio.

Certa quantidade da via dos esteróides estão, em parte, localizadas nas gônadas e adrenais. Conseqüentemente em certas formas de deficiências esteroidais, as gônadas são afetadas tal como as adrenais.

Dados clínicos e genéticos indicam que esta condição é, geneticamente, heterogênia. O gene predominantemente afetado é o NR0B1, no Xp21, que codifica a proteína DAX-1. Recentes descrições de pacientes com hiperplasia adrenal congênita também mostram mutações no gene NR5A1, que codifica a proteína SF-1.21 SF-1 e DAX-1 são receptores nucleares que são expressos na glândula adrenal, gônadas, hipotálamo ventromedial e células gonadotróficas da hipófise.1 Tanto o DAX-1 como o SF-1 são requeridos para o desenvolvimento e a função normal da adrenal.2

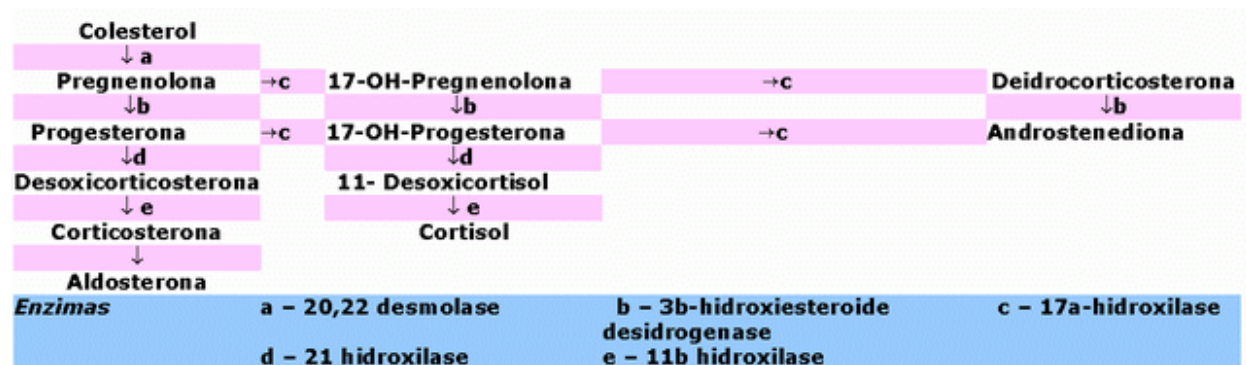
Um estudo recente descobriu nove novas mutações no gene do DAX-1, todas responsáveis pela hiperplasia adrenal congênita.25

A síndrome pode variar de acordo com o defeito enzimático existente. Entre as enzimas envolvidas pode-se destacar:

- 21-hidroxilase
- 11b-hidroxilase
- 17a-hidroxilase
- 20,22-desmolase
- 3b-hidroxiesteroide desidrogenase

Os erros metabólicos decorrentes de cada deficiência específica pode ser entendido pela análise da via biossintética esteroidal do córtex adrenal.

SINTESE DOS ESTEROIDES



Dentre as deficiências, a forma mais comumente encontrada é a deficiência de 21-hidroxilase, justificando, portanto, seu estudo mais detalhado.

Deficiência de 21-hidroxilase (21-OH)

A deficiência de 21-hidroxilase decorre de mutações do gene da 21-hidroxilase B (CYP-21), localizado no braço curto do cromossomo 6. O que ocorre é uma intercalação entre o CYP-21 e o pseudogen 21-hidroxilase. A CYP-21P, quase idêntico ao gene ativo. Isso provoca transferência para o CYP-21 de deleções normalmente presentes no CYP-21P, o que resulta em deleção completa do CYP-21.

A enzima 21-OH age na produção de glicocorticóides e de mineralocorticóides. Assim, sua deficiência, além de causar diminuição da biossíntese de cortisol e aumento da produção de andrógenos, pode causar diminuição da síntese de mineralocorticóides.

Uma característica marcante desta deficiência é a virilização progressiva do indivíduo, de modo que anomalias do desenvolvimento genital, em fetos com sexo genético feminino, são manifestações comuns com graus variados de ambigüidade genital, facilitando, portanto, o diagnóstico do sexo feminino. A aparência da genitália externa pode aparentar um padrão masculino com criptorquidismo bilateral e hipospádia, havendo em uma pequena porcentagem, fusão tão intensa da prega labioescrotal, que a uretra atravessa o falo. Desta forma, é comum haver erro na imposição do sexo. Em poucos casos a fusão é mínima ou ausente, e a virilização só é conhecida mais tarde.

No sexo masculino, devido à formação genital normal, a síndrome pode passar despercebida ao nascimento até que sinais de excesso de andrógenos apareça mais tarde na infância, como aumento de peso e pêlos sexuais precoces. A imposição sexual nesse caso é, portanto, correta. No entanto, a masculinização prematura e o desenvolvimento físico acelerado causam problemas. Em adição, o excesso contínuo de andrógenos adrenais pode suprimir o eixo gônado-hipofisário, impedindo a maturação dos testículos e resultando em infertilidade.

Em ambos os sexos, há fusão precoce das epífises, resultando em baixa estatura.

Sexo genético, diferenciação gonadal e desenvolvimento genital interno são normais na deficiência de 21-hidroxilase. Como não há secreção anormal de MIH, os ductos mullerianos, no sexo feminino, desenvolvem-se normalmente. Não há, entretanto, desenvolvimento dos ductos de Wolff.

Laboratorialmente, a deficiência de 21-hidroxilase é caracterizada por níveis séricos elevados de 17-OH-progesterona, que é o precursor imediato que antecede o bloqueio. Também ocorre aumento da produção de progesterona e desvio do metabolismo para a produção de androstenediona que fica disponível para conversão adrenal e periférica em testosterona. Portanto, há também níveis séricos aumentados de progesterona, androstenediona, testosterona e sulfato de pregnenolona. Há ainda elevação urinária de 17-cetoesteróides e de pregnanetriol. Os níveis séricos e a excreção urinária de cortisol estão diminuídos, levando ao aumento dos níveis séricos de ATCH.

Os níveis séricos normais de 17-OH-progesterona variam de acordo com a idade do paciente: entre 12 e 24h de vida giram em torno de 80 a 115ng/dl e após a primeira semana de vida costumam ser menores que 100ng/dl.

Há duas variantes clínicas da deficiência de 21-hidroxilase: a forma clássica e a forma não-clássica.

Formas clássicas

As formas clássicas correspondem à variante mais comum da deficiência de 21-hidroxilase. Tem uma incidência de 1:14.500 nascidos vivos. Ela é caracterizada pelo início do aumento da síntese de andrógenos ainda na vida pré-natal, levando, no sexo feminino, à ambigüidade genital já descrita e à virilização pós-natal progressiva (como aumento progressivo do clitóris, acne e masculinização dos hábitos). No sexo masculino, como já especificado, a genitália é normal, havendo, no entanto, aparecimento precoce dos caracteres sexuais secundários, geralmente após 5 anos de vida.

Dependendo da produção ou não de mineralocorticóides, em especial, a de aldosterona, pode-se ter duas formas: a forma não perdedora de sal ou forma virilizante simples, onde há deficiência apenas na síntese de cortisol, ou poupando aldosterona; e a forma perdedora de sal, onde também há o comprometimento da síntese de mineralocorticóides.

A forma perdedora de sal corresponde a 3/4 das formas clássicas. O recém nascido afetado apresenta hiponatremia, hipercalemia e o aumento da atividade da renina plasmática. Ocorre baixo ganho de peso, acompanhado de episódios de vômitos, desidratação e choque, levando freqüentemente ao óbito na terceira ou quarta semana de vida.

O grau de ambigüidade genital no sexo feminino não indica a forma de deficiência de 21-hidroxilase.

Forma não-clássica

Nestas formas, a sintomatologia clínica de hiperandrogenismo tem início apenas na vida pós-natal. Afeta 1 a 2% das mulheres caucasianas e tem alta incidência em judeus Ashkenazi e hispânicos.

Clinicamente não se expressa até o fim da infância ou adolescência, uma vez que há exposição apenas a baixos e contínuos níveis de andrógenos. Ao se expressar de forma clínica, ocorre virilização, pubarca prematura, idade óssea avançada e aceleração do crescimento, com baixa estatura final.

Nos homens é raramente detectado, podendo ser a baixa estatura e a infertilidade os únicos achados. Nas mulheres pode-se observar períodos menstruais irregulares, acne, hirsutismo, clitoromegalia, calvície temporal, infertilidade e ovários policísticos.

Laboratorialmente, embora haja aumentos moderados da 17-OH-progesterona, o diagnóstico pode ser confirmado com resposta exagerada (acima de 1255ng/dl) desse marcador após teste de estímulo com ACTH.

Tratamento

As mulheres afetadas com deficiência de 21-hidroxilase possuem ovários e estruturas externas semelhantes a ovários, com fertilidade potencial. Portanto, o diagnóstico e o tratamento devem ser definidos precocemente, sendo a criança tratada corretamente e criada como menina. A correção cirúrgica da genitália externa masculinizada deve ser efetuada numa fase precoce. O tratamento clínico, consiste em reposição adequada de glicocorticóides, a fim de reduzir a secreção de ACTH, e suprimir o excesso de androgênios. Utiliza-se acetato de hidrocortisona, iniciando com 20 a 25mg/m² SC por dia, dividido em três tomadas. Posteriormente, o tratamento deve ser individualizado, de acordo com a evolução clínica, crescimento, progressão da idade óssea e controles laboratoriais. A avaliação do crescimento é importante, pois os glicocorticóides podem resultar no atraso do mesmo.

Nos pacientes perdedores de sal, usa-se acetato de fludrocortisona oral, na dose de 0,05 a 0,1mg/dia dividida em duas ou três tomadas diárias no início do tratamento ou quando há perda de sal é intensa.

O tratamento da forma na clássica deve ser realizado se a sintomatologia for importante. Até que o crescimento se complete, usa-se hidrocortisona oral. Posteriormente o controle pode ser feito com drogas de vida média mais prolongadas, como prednisona ou dexametasona. As doses são menores que as necessárias para as formas clássicas.

Outras deficiências:

20,22-desmolase: deficiência muito rara, caracterizada por falta de produção dos três tipos de esteróides adrenais, cursando com episódios de desidratação graves e precoces, provocando ambigüidade genital apenas no homem, não ocorrendo o mesmo no sexo feminino.

17-hidroxilase: esta deficiência, também muito rara, cursa com baixa produção de esteróides sexuais e excesso de mineralocorticóides, com hipertensão, hipocalemia, alcalose metabólica, ambigüidade genital no sexo masculino e fenótipo normal no feminino. Cursa com níveis elevados de pregnenolona, progesterona e desoxicorticosterona, havendo diminuição da 17-hidroxiprogesterona.

3 β -hidroxiesteroide desidrogenase: deficiência rara, com produção diminuída de cortisol, aldosterona, andrógenos e estrógenos. Ocorre ambigüidade sexual em ambos os sexos. Há também crises de perda de sal e desenvolvimento puberal incompleto ou ausente. Laboratorialmente, tem-se aumento da deidroepiandrosterona e níveis baixos de 17-hidroxiprogesterona.

11 β -hidroxilase: segundo tipo mais comum de hiperplasia adrenal congênita, com incidência de 1:100.000 nascimentos na população calcasiana. Apresenta quadro clínico semelhante a deficiência de 21-hidroxilase não perdedora de sal, exceto pela presença de hipertensão nas fases mais tardias da infância ou da adolescência, em cerca de 50% dos casos, o que se deve ao excesso de desoxicorticosterona. Seus marcadores são aumento de 11-desoxicortisol e 11-desoxicorticosterona.

Síndrome de Turner

A Síndrome de Turner é uma anomalia cromossômica nos indivíduos do sexo feminino, afetando 1:2550 nascimentos com fenótipo feminino. Resulta da ausência de um cromossomo ou da presença de um cromossomo X estruturalmente anormal. Suas características clínicas mais consistentes são baixa estatura e insuficiência ovariana. Existe evidência crescente de que adultos com Síndrome de Turner são também susceptíveis a uma série de desordens, incluindo osteoporose, hipotireoidismo e doença renal e gastrointestinal. Mulheres com Síndrome de Turner tem uma redução da expectativa de vida, e evidências recentes sugerem que isso é devido a um maior risco de dissecação da aorta e doença isquêmica coronariana.⁹

Nos últimos anos, essa incidência vem se mantendo e o que tem mudado são os conceitos novos em termos de diagnóstico pré-natal, no diagnóstico pós-natal: indicação de novas técnicas de análise do cariótipo, terapia hormonal de baixa estatura, insuficiência ovariana e os avanços da fertilização "in vitro", tem grandemente melhorado a perspectiva em termos de crescimento, desenvolvimento sexual e a possibilidade da maternidade.

Não é possível, pela variação do quadro clínico, prever a severidade do fenótipo da Síndrome de Turner: de modo geral qualquer sinal clínico pode ser visto em qualquer tipo de anomalia cromossômica do X, como grande será também a variabilidade da virilização frente a uma criança portadora de anomalia estrutural e/ou numérica do cromossomo Y.

O ultra-som seriado permitirá afastar malformações congênicas associadas que podem interferir no prognóstico da evolução fetal, quando ocorre hidropsia fetal não imune, higromas, cistos volumosos, cardiopatias, malformações renais, etc. Nos casos de anomalias do cromossomo Y, o ultra-som pode ajudar a acompanhar o desenvolvimento da genitália externa e interna.

Permanecem as indicações de pesquisa de Síndrome de Turner nas crianças que apresentam estigmas da síndrome com baixa estatura e infantilismo sexual. Hoje, pelo reconhecimento da grande variabilidade clínica, dependente da anomalia cromossômica observada (transparência de X e hipogonadismo), as indicações foram estendidas a: portadores de cardiopatia congênita do lado esquerdo: principalmente, coarctação da aorta e hipoplasia das câmaras esquerdas; baixa estatura sem causa reconhecida; amenorréia secundária; esterilidade sem causa

reconhecida; edema de mãos e pés ao nascimento.

De acordo com análises citogénéticas, cerca de 50% dos indivíduos com Turner são 45,X, os casos remanescentes tem uma estrutura anormal do cromossomo X ou são mosaicismos com uma linha celular contendo um cromossomo sexual normal ou anormal.⁵

A aberração cromossômica XO é a anormalidade citogenética mais comum encontrada em fetos abortados espontaneamente, e responde por cerca de 18% dos abortos causados por aberrações cromossômicas. O erro na gametogênese (não-disjunção) que causa monossomia, quando pode ser localizado, está comumente (cerca de 75%) no gameta paterno. A origem familiar do cromossomo X único é materna em 90% dos pacientes.¹⁸

Outra reorganização reconhecida é quando o cromossomo X parece constituir-se de dois braços longos com um pouco do material do braço curto, ou constituir-se de dois braços curtos com um pouco ou nenhum material do braço longo. Essas estruturas cromossômicas anormais são chamadas isocromossomos.

Se há suspeita clínica da síndrome e o cariótipo é normal no sangue, muitas vezes é necessário estudar um outro tecido, pela possibilidade de mosaicismo celular, com uma linhagem 45,X só identificada pelo estudo do cariótipo em fibroblastos. O segundo tecido mais fácil para realização da biópsia é a pele. O gene da Síndrome de Turner, Xp11.2-p22.1, determina insuficiência ovariana, palato alto e doenças auto-imunes da tireóide.

Mulheres afetadas por síndrome de Turner apresentaram um marcado decréscimo na densidade óssea da coluna lombar e de colo de fêmur.³

A baixa estatura é um dos sinais clínicos mais constantes na Síndrome de Turner, afetando 95% dos seus portadores. O déficit de crescimento na Síndrome de Turner pode começar intra-útero, com altura média ao nascer 3 cm abaixo da média normal para a idade gestacional e com desaceleração pós-natal. Há desvio progressivo da curva do crescimento, com velocidade de crescimento sempre no limite inferior da normalidade e sem o estirão puberal observado em meninas normais. O afastamento da média passa na primeira infância de um para dois desvios padrões em torno dos 10 anos. Aos 14 anos já estão abaixo do terceiro percentil. Estudos realizados com crianças prematuras medindo a pequena distância entre os seus ossos ilíacos mostrou que não há só um crescimento menor, mas também um crescimento padrão diferente comparado aos fetos normais.¹⁴

Nestas meninas a baixa estatura está relacionada à perda de genes de estatura localizadas nos cromossomos X e Y, já que a maioria dessas meninas apresenta resposta normal às provas de estímulo do hormônio do crescimento, sendo que um grupo menor apresenta uma sub-resposta ou uma somatomedina baixa. Para alguns autores a baixa estatura estaria relacionada a uma alteração funcional na resposta ao GH e para outros estaria relacionada à interferência da resposta da cartilagem ao GH causada pela própria anomalia cromossômica.

A baixa estatura nestas meninas ocorre por haplo-influência de um gene ou um grupo de genes na região pseudoautosômica (PAR1) do braço curto do cromossomo X e cromossomo Y, no segmento Xp22 e Yp11.3. Um destes genes é o SHOX (short stature homeobox containing gen), que está deletado na Síndrome de Turner com anomalia de Xp e tem sido descrito em haploinsuficiência em famílias com baixa estatura idiopática.

Um estudo realizado em 410 mulheres da Dinamarca em idade fértil com Síndrome de Turner mostrou que a fertilidade nestas é maior que os dados recentes já publicados.⁴

Nas avaliações do desenvolvimento devem ser usadas curvas específicas para Síndrome de Turner e, quando possível, estas curvas devem ser corrigidas pelas características de cada população.

As provas de GH só devem ser realizadas naquelas meninas que estão fora da curva de crescimento específica, ou

com parada de crescimento, como indicado para qualquer criança.

A terapia com hormônio do crescimento deve ser indicada sempre que as meninas estão abaixo do quinto percentil da curva normal de crescimento ou abaixo da média da curva específica. O principal objetivo é melhorar o comportamento psicossocial das meninas. Não há consenso sobre o resultado final, ou seja, há dúvidas se há realmente um aumento real da estatura final.

A dose indicada é de 0,7 a 1,0 U/ kg/ semana, em uso diário. O acompanhamento deve ser realizado de 3/3 meses com provas de função hepática, glicose de jejum. A duração vai até a idade óssea de 14 anos ou não resposta ao hormônio. A resposta melhor é obtida nos 2 primeiros anos de tratamento, diminuindo a partir do segundo ano, é maior nas meninas mais baixas, nas que começam antes dos 10 anos e nas que apresentam monossomia X (45,X) ou nas que tem anomalias cromossômicas com perda do braço curto do cromossomo X, como isocromossomo de braço longo de X.

Pode ainda ser associado a oxandrolona, mas seu uso tem sido muito discutido pela possibilidade de avanço de idade óssea, sendo sugerido naqueles casos em que a resposta ao GH cai, geralmente no segundo ano do tratamento, podendo ser usado na dose 0,0625mg/kg/dia. A associação com estrogênios é usada para as meninas terem sinais puberais e para diminuição da resposta ao hormônio de crescimento.

A insuficiência ovariana ocorre em cerca de 90% das meninas com Síndrome de Turner e a infertilidade em 99% delas. Em 10% dos casos, elas têm puberdade espontânea e 2 a 5% têm menarca e ciclos menstruais espontâneos. Estrogenioterapia deve ser iniciada e ajustada de acordo com as necessidades individuais. O importante é pedir antes as dosagens de gonadotrofinas para afastar uma puberdade espontânea atrasada. A idade de início leva em conta as repercussões emocionais da paciente. O início deve ser gradual (iniciando com 0,100 mg por dia e ajustado a intervalos regulares até 0,625 mg/ dia, de modo que a feminilização esteja completa em 2 a 3 anos). A associação com progesterona deve ser feita em 12 a 24 meses de terapia estrogênica, para estabelecer os ciclos menstruais (acetato de medroxiprogesterona, 10 mg/dia, dez dias por mês). O controle é feito de 3 a 4 meses, com dosagens anuais de T4, T4 livre, TSH, provas de função hepática e metabolismo glicídico e lipídico.

Insensibilidade completa aos androgênios

A síndrome da insensibilidade androgênica é a causa mais comum de masculinização incompleta e é tipicamente causada por mutações no gene AR.¹⁷ Ao lado do papel crucial no processo de virilização durante a embriogênese e a puberdade, o receptor androgênico (AR) também tem um papel importante no adulto, como mediador intercelular da ação androgênica.⁸ A ativação do AR pela diidrotestosterona regula diversas funções biológicas, incluindo a diferenciação sexual secundária no homem.¹¹

Nessa forma hereditária de pseudo-hermafroditismo masculino, os indivíduos do sexo masculino genético e gonadal possuem genótipo feminino e orientação psicosexual totalmente feminino. Decorre da falta de resposta dos receptores periféricos a testosterona ou a diidroxi-testosterona, devido a sua ausência ou a alterações físico-químicas dos mesmos, decorrentes de modificação de sua estrutura. O gene do receptor de androgênios encontra-se no braço longo do cromossomo X, próximo ao centrômero, de modo que as mutações que ocorre com esse gene são totalmente expressas nos indivíduos 46,XY.

Este distúrbio ocorre em 1:60000 nascimentos masculinos, com baixa incidência em negros.

Devido ao impedimento da ação androgênica, as estruturas wolffianas estão ausentes ou rudimentares, e a genitália externa mostra-se totalmente feminina, não levando a ambiguidade genital, o que dificulta o diagnóstico precoce. Este, no entanto, é possível quando massas inguinais são palpáveis, levando a suspeita de gônadas masculinas. Os testículos, portanto, sofrem diferenciação e secretam o MIH, com conseqüente ausência das

estruturas externas femininas. Histologicamente, os testículos caracterizam-se por pequenos túbulos seminíferos, desprovidos de elementos espermatogênicos. Eles devem ser removidos porque em cerca de 1/3 dos casos, tumores malignos desenvolvem-se por volta dos 50 anos de idade. Carcinoma in situ, seminomas e tumores de células germinativas são freqüentemente encontradas. Já foi relatado um caso de carcinoma avançado de túnica vaginal do testículo ocorrendo simultaneamente com um grande tumor de células de Sertoli em um paciente com feminilização testicular.¹⁰

Os níveis séricos de LH e FSH estão constantemente elevados, devido à insensibilidade aos andrógenos, também ao nível hipotálamo-hipofisário.

Na puberdade ocorre desenvolvimento mamário normal, mas os pêlos púbicos e axilares são escassos ou ausentes e existe ocorrência de amenorréia primária.

Insensibilidade parcial aos androgênios

Estas formas são diagnosticadas precocemente por apresentarem graus variados de ambigüidade genital. Assim como nas formas completas, a herança também é recessiva ligada ao cromossomo X.

Os indivíduos afetados podem ser aparentemente normais, com caracteres masculinos, mas apresentando, mesmo nesses casos, ginecomastia e azoospermia com infertilidade.

Casos de fertilidade, com atividade levemente moderada do receptor androgênico, tem sido descrito na literatura, sendo a genitália externa usualmente normal ou subnormal. Níveis normais de gonadotrofinas são necessárias para a preservação da fertilidade nesses pacientes.⁶

A insensibilidade androgênica, portanto, pode gerar um espectro variável de manifestações, de forma que varias síndromes (como as de Lubs, Gilbert-Dreyfus, Reifenstein e Rosewatr) já descritas, correspondem a graus variáveis de resposta de receptores periféricos a ação de testosterona.

Deficiência de 5 α -redutase

Há diversas causas de deficiência enzimática, incluindo mutações que alteram a ligação de testosterona à enzima, mutações que bloqueiam a formação de uma enzima funcionante, mutações que parecem resultar numa enzima instável e ainda mutações fora da seqüência de codificação que alteram a expressão do produto do gene.

Na maioria dos pacientes com esse distúrbio, verifica-se a presença de hipospádias perineais pseudovaginais, com orifícios uretral e vaginal separados no interior de um seio urogenital. Em raras ocasiões, existe uma bolsa vaginal cega que se abre na uretra. Todos os pacientes possuem epidídimo, canal deferente e vesículas seminais. A incidência de criptorquidia é significativamente maior na meninice do que na idade adulta, sugerindo que em certas ocasiões, pode haver descida dos testículos durante a puberdade.

Na ausência de diidrotestosterona, a genitália externa tende a se desenvolver para o sexo feminino, com a ausência de fusão das pregas labioescrotais e pouco crescimento fálico. A aparência externa mostra-se ambígua, mas sugere o sexo feminino.

Na chegada da puberdade, pelo incremento da produção de testosterona, ocorre engrossamento da voz, desenvolvimento da compleição muscular, crescimento do pênis, enrugamento e hiperpigmentação do escroto e descida testicular. A próstata está ausente ou pequena e os indivíduos apresentam ereção e ejaculação pela uretra perineal.

Na ausência da diidroxitestosterona, não há desenvolvimento dos pêlos sexuais, acne, recessão temporal do cabelo ou calvície; pelos faciais estão diminuídos ou ausentes com diminuição dos pelos corporais em geral. A morfologia do testículo e a espermatogênese estão normais, com ginecomastia geralmente ausente.

O diagnóstico é dado com uma alta relação T/DHT, tanto basal quanto após hCG. Quando diagnosticada precocemente a melhor conduta é para o sexo masculino, modificando-se o seu sexo.

O tratamento é cirúrgico, com uso de creme de diidrotestosterona para aumentar o tamanho do pênis antes da cirurgia para facilitar sua correção. Um acompanhamento psicoterápico também é necessário para seu desenvolvimento psico-social.

Deficiência da síntese de testosterona

Para sintetizar a testosterona são necessárias 5 etapas enzimáticas e a função de 4 genes. A deficiência da biossíntese de testosterona a partir do colesterol pode envolver defeitos enzimáticos em qualquer uma dessas etapas. As cinco enzimas envolvidas são:

- Colesterol 20,22-desmolase
- 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase
- 17 α -hidroxilase
- 17,20-desmolase
- 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase

As três primeiras são comuns a via sintética do cortisol, e são, portanto, formas de hiperplasia adrenal congênita. Como os androgênios são precursores dos estrogênios, estes são produzidos, a exceção da deficiência de 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase.

Essas anormalidades enzimáticas são herdadas como caráter autossômico recessivo, e têm como causas deleções ou mutações nos genes que codificam a seqüência de aminoácidos das enzimas.

Os testículos sofreram diferenciação normal com síntese do MIH, havendo, portanto, involução das estruturas mullerianas. Os níveis de LH estão elevados nos primeiros meses de vida e na puberdade, levando a uma hiperplasia das células de Leydig. Durante a puberdade, o FSH eleva-se devido à lesão de túbulos seminíferos, e a fertilidade não é possível pela ausência de testosterona intratesticular suficiente para iniciar e manter a espermatogênese.

O fenótipo diante de um defeito enzimático na síntese de testosterona é variável. Os indivíduos do sexo feminino genotípico apresentam fenótipo normal ao nascimento (exceto na deficiência de 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase). No sexo masculino, a secreção diminuída de testosterona no período crítico de diferenciação sexual, na vida intra-urina, leva a ambigüidade na genitália externa, podendo haver feminilização total ou então apenas ligeira hipospádia e criptorquidia.

Diretrizes para lidar com pacientes intersexuais

Os médicos são pegos de surpresa por casos de pacientes com genitália ambígua e têm dificuldades de como proceder, de como esclarecer a patologia sem provocar muitos danos psicológicos, como orientar os familiares a lidar com a situação, o 'que' e 'como' falar com o paciente e a família, além de também desenvolver conflitos emocionais ao acompanhar o caso, entre outros.

Há diretrizes que foram feitos baseados em casos clínicos, relatos de médicos e de pacientes, que ajudariam em

como lidar com a situação.

Antes de falar das diretrizes é bom que fique claro que os pacientes devem ser envolvidos em qualquer decisão sobre o seu corpo, sobre sua vida e sempre enfatizar que todas essas condições são biologicamente compreensíveis, embora sejam estatisticamente incomuns.

1. Ao se deparar com um caso de genitália ambígua fazer anamnese e exame físico completos e detalhados, solicitar exames complementares para um maior esclarecimento do caso. Encaminhar o paciente a outros especialistas a fim de formar uma equipe interdisciplinar composta de: endocrinologista, pediatra, ginecologista, urologista, geneticista, psiquiatra ou psicólogo e as vezes de médico legista. Não hesitar em procurar ajuda de especialista e tentar ser rápido no diagnóstico, mas utilizar o tempo necessário para fazê-lo correto. Ao nascimento fazer exame físico bem feito, principalmente a pediatria, a fim de detectar precocemente alguma ambigüidade genital. Concomitantemente a isto avisar aos pais os motivos para a demora. Fazer uma exploração completa e honesta do caso. Bem como iniciar o aconselhamento e assegurar os pais de que a condição é uma variação natural, mas não desconhecida, assim sendo, a criança poderá Ter uma vida completa, produtiva e feliz.
2. Informar que a condição da criança não é algo para se envergonhar, mas que deve respeitar a confidencialidade da criança e dos pais.
3. Saber que em alguns casos o diagnóstico do sexo é rápido e preciso. Em outras situações com o diagnóstico conhecido a determinação do sexo deve ser feita com base no desenvolvimento mais provável da criança envolvida, fazendo assim a maioria das crianças irá se adaptar e aceitar o gênero designado e deixar claro que o desejo dos pais deve ficar em segundo plano.
4. O sexo designado, quando baseado na natureza do diagnóstico, ao invés de apenas considerar o tamanho ou funcionalidade do falo, respeitar a idéia de que o sistema nervoso envolvido na sexualidade adulta foi influenciado por eventos genéticos e endócrinos que irão provavelmente ficar manifestos durante a puberdade ou depois desta. Na maioria dos casos o sexo designado irá coincidir com a aparência externa, em outros a aparência externa irá contradizer com o sexo designado. A preocupação primária é como o paciente irá se desenvolver e viver depois da puberdade quando ele ou ela ficar mais ativo (a) sexualmente.
5. Ao fazer e esperar os resultados dos exames, antes de ter um registro de sexo, os funcionários do hospital podem se referir à criança como por exemplo “bebê Gomes” ou “bebê Campos”, isto é, pelo sobrenome dos pais. Só depois da designação do sexo é que o registro pode ocorrer, mas quando a predição dos resultados futuros forem incertos, ou seja, quando houver possibilidade de mudar o gênero sugere-se que os pais nomeiem seus filhos com nomes unisexuais como Darcy, Kim, Lee, Francis e outros.
6. Não realizar cirurgias grandes simplesmente por motivos estéticos, apenas devido a condições relacionadas com a saúde física dos enfermos. Tal situação irá requerer uma dose alta de explicação no intuito de convencer de que embora a aparência não seja típica na infância, na puberdade irá ter sensibilidade erótica e funcionalidade, A cirurgia pode prejudicar ou impedir a função erótica /sexual, por isso o ideal é esperar até a puberdade quando o indivíduo já terá autonomia para participar da decisão. A hormonioterapia maciça também deve ter o consentimento do paciente pois irá influenciar decisivamente no desenvolvimento. A maioria das condições intersexuais pode permanecer sem qualquer tipo de cirurgia. Uma mulher com um falo pode ter prazer com seu clitóris hipertrofiado, e também seu parceiro (a) sexual. Um homem com hipospadias pode Ter que se sentar para urinar, mas pode funcionar sexualmente sem qualquer cirurgia, satisfazer e ser pai.
7. Em alguns pacientes portadores de patologias em que há glândulas sexuais inoperantes para a fecundação, como na Síndrome da Insensibilidade aos Androgênios (SAI), o ideal é reter a glândula até a puberdade para prevenir a necessidade de hormonioterapia e do desenvolvimento de osteoporose e adiando a gonadectomia até a puberdade, a paciente entenderá melhor o diagnóstico, os motivos da cirurgia e a participará da decisão. Após a puberdade aconselha-se a remover para evitar o aparecimento de processos malignos. Conselhos em relação a remoção de glândulas de hermafroditas verdadeiros, pessoas com glândulas estriadas e outras em que neoplasias podem ocorrer não são tão claras. Profilaticamente, é

comum removê-los cedo, particularmente em casos de disgênese gonadal. Uma espera com observação freqüente é sempre prudente. Quando as glândulas são removidas o melhor é explicar porque o procedimento é necessário e tentar obter o consentimento do paciente, se a criança é muito nova para entender a necessidade da cirurgia, o esclarecimento é feito assim que for possível.

8. Orientar os pais que eles devem ser conscientes ao ver sua criança como menino ou menina e não neutros e que devem deixar a criança o mais livre possível quanto a escolhas de brinquedos, associação com amigos do sexo que se identificarem, aspirações para o futuro e assim por diante.
9. Sugerir sobre como lidar com situações imprevisíveis, como por exemplo, como lidar com avós, irmãos, babás e outros que questionam a aparência genital da criança e dizer que procure evitar o máximo possível as oportunidades para que tal questionamento. Deixar claro aos pais que a cirurgia é especial e em alguns casos poderá, antes ou depois da puberdade, ser uma menina com um jeito de menino ou um menino feminino ou ainda de gênero totalmente. Alguns podem ser ativos sexualmente ou outras mais conservadas. Se isso acontecer não foi falha dos pais, mas sim da interação de fatores biológicos, sociais, psicológicos e culturais. Ainda não há consenso a respeito de que gônadas que possam ser masculinizantes ou feminilizantes na puberdade devam ou não ser removidas quando o paciente ainda é criança e não deseja a cirurgia. A questão é que quando iniciar as transformações próprias da puberdade, estas poderão deixar o paciente confuso, sem saber se vai continuar ou não com o mesmo gênero. Há algumas indicações, no entanto, de que mesmo sem gônadas as adrenais irão produzir as mudanças na puberdade. Ainda não há dados suficientes para determinar se é melhor deixar ou não as gônadas, se vale ter todas as transformações da puberdade naturalmente à custa de conflitos existenciais que poderão surgir numa época já tão difícil até para quem não tem problemas com genitália, se é válido correr o risco de que a glândula inoperante possa se malignizar.
10. Orientar o paciente sobre como lidar com possíveis desafios impostos pelos pais, colegas e estranhos. Ele ou ela irá precisar de amor e apoio amigável. Estas pessoas do convívio social podem ser cruéis, porém quando a relação é boa deve ser encorajada e facilitada.
11. Manter sempre contato com a família principalmente em momentos cruciais, no mínimo nos seguintes estágios: no nascimento, mais uma vez ao menos aos dois anos, ao entrar na escola, antes e durante as mudanças da puberdade e normalmente durante a adolescência. O aconselhamento deve ser detalhado, honesto e direto, sem ser paternalista e proporcional ao que os pais e o paciente conseguem absorver. À medida que a criança cresce, se houver necessidades, deve existir oportunidade para aconselhamento a fim de evitar fantasias errôneas sobre a ambigüidade sexual e para detectar alterações que até então os pais não perceberam. O aconselhamento deve ser feito por pessoas treinadas em questões de sexualidade, gênero e intersexualidade.
12. O aconselhamento deve incluir a previsão de que ocorram seqüelas médico-biológicas e socio-psicológicas. Ser honesto e franco sobre assuntos sexuais, eróticos de futilidade, contracepção, do espectro de opções sexuais. No caso de pessoas inférteis sugerir adoções. Mesmo que pareça cedo é melhor abordar esse assunto claramente para poder propiciar ao enfermo uma vida estruturada de maneira informada e saudável.
13. Encorajar a discussão entre pais e filhos, com ou sem a presença do conselheiro, para que possam entender os acontecimentos futuros. Assim os pais entenderão as necessidades e os sentimentos da criança, e esta as preocupações dos pais.
14. Assim que considerar oportuno, colocar a família em contatos com grupos de apoio. Enfatizar que o contato direto com pessoas em situações similares é bom para o melhor desenvolvimento com uma pessoa com distúrbio psicológico. Propiciar oportunidades para os pais falarem livremente sobre os filhos, como também estes devem falar livremente sem a presença dos pais. Em alguns momentos é bom que os médicos estejam presentes em outros não.
15. Realizar o mínimo necessário de inspeção genital e sempre pedir permissão ao paciente, e só permita que outros vejam após o consentimento do enfermo, pois os genitais são deste e não do médico, dos pais ou de quem quer que seja. Lembrar que crianças podem se sentir envergonhadas em negar algum pedido, neste caso quando alguém pede para ver os genitais.
16. Dizer aos pais para deixar a criança crescer e se desenvolver com o mínimo de interferência possível, a não ser a necessária para cuidados médicos e aconselhamentos. Deixar o paciente saber que a ajuda está

disponível e sempre escutar, mesmo que seja uma criança. O médico deve ser visto como um amigo, e este sempre mostrar que o distúrbio é uma possível identidade não muito comum.

17. Conforme se aproxima a puberdade, o médico deve ser aberto e honesto a respeito das opções endócrinas e cirúrgicas e as opções de vida disponíveis. Tentar informar totalmente para que tenha subsídios para fazer a decisão final. Facilitar para que ele ou ela discuta o tratamento com alguém que passou pelo mesmo procedimento é o ideal. A maioria dos pacientes, nas idades entre 10 e 15 anos, já estão convencidos da direção mais adequada para eles, homem ou mulher.
18. Se uma mudança de gênero está sendo considerada, proponha que o paciente experimente um teste de vida real. Deste modo o paciente terá experiência em primeira mão sobre como é de fato viver outro gênero.
19. Mantenha registros médicos, cirúrgicos e psicoterápicos acurados de todos os aspectos de cada caso. Fazendo assim facilitará qualquer tipo de tratamento que venha a ser necessário e ajudar em pesquisas futuras para melhorar o tratamento de casos subsequentes de intersexo. Se possível anexar relatórios das avaliações nos registros e estes poderão ser acessados tanto por profissionais como por pacientes.
20. Saber que os médicos devem ser "autoridades" ao providenciar informações e conselhos para o paciente no melhor nível possível de acordo com a habilidade, mas não devem ser "autoritários" em suas ações. Devem permitir que pacientes pós-puberdade tenham tempo para considerar, refletir, discutir, avaliar e ser informado sobre tudo que está acontecendo no seu corpo, e assim ter condições de decidir sobre o que fazer, se muda ou não de gênero, se faz ou não determinadas cirurgias, ou se "simplesmente" fica como está.

Devem ser criados como meninos:

- Pessoas XY com SAI, graus 1-3;
- Pessoas XX com Hipertrofia Congênita das Adrenais (CAH) com grandes lábios extensamente fundidos e clitóris peniano;
- Pessoas XY com hipospádia;
- Pessoas com síndrome de Klinefelter;
- Pessoas XY com micro pênis;
- Pessoas XY com deficiência de redutase 5-alfa ou 17-beta.
- Devem ser criadas como meninas:
- Pessoas XY com SAI, graus 4-7;
- Pessoas XX com CAH com clitóris hipertrofiado;
- Pessoas XX com digenesia gonadal;
- Pessoas XY com digenesia gonadal (MGD)

Estas duas últimas devem ser designadas como menino ou menina dependendo do tamanho do falo e da extensão da fusão grandes lábios/escroto. A aparência genital dessas pessoas varia de uma síndrome de Turner típica até a aparência de um menino/homem típico. Altos níveis de testosterona também são um motivo para a designação masculina.

Por fim, ao analisar um caso o melhor é tê-lo como único, considerando sua história, sua família e seus valores, por isso não se pode generalizar quanto ao que fazer, como proceder diante de casos de genitália ambígua. Aos que fizeram mudanças no seu fenótipo através de cirurgias corretivas merecem elogios pela força e coragem de enfrentar mudanças radicais e irreversíveis e aos que permanecem da maneira como nasceram também merecem elogios por conseguir viver numa sociedade tão preconceituosa, mesmo que seja às custas de depressão, solidão e angústia. As diretrizes dispostas foram feitas com o intuito de melhorar a qualidade de vida e o ajustamento das pessoas intersexuais ou genitalmente traumatizadas que ainda estão lutando com essa questão, e daqueles que ainda virão.

Objetivos

Geral

Traçar o perfil clínico, social e psicológico dos pacientes portadores de anomalias de diferenciação sexual atendidos na Unidade da Criança do HUAC.

Específico

Determinar as frequências dos tipos de anomalias de diferenciação sexual.

Estabelecer a idade do diagnóstico da anomalia e de início de tratamento.

Estabelecer a frequência de discordância entre o sexo genital e psicológico-social.

Determinar a presença de reversão do sexo genital, gonadal, civil e psico-social.

Observar o grau de dificuldades de adaptação e qualidades de vida dessas pessoas e suas famílias, que tenham relação direta com os procedimentos médicos realizados ou com sua ausência.

Metodologia

A população será constituída de pacientes atendidos na Unidade da Criança (HUAC), a partir de 1997, identificados nos arquivos de Endocrinologia Pediátrica.

Os pacientes serão solicitados a comparecer ao ambulatório em uma data previamente marcada, quando será aplicado, após assinatura de consentimento informado (anexo), o questionário e seguido protocolo específico e entrevistas com psiquiatra (co-orientadora da pesquisa). Os dados inexistentes nos prontuários serão complementados.

Serão também incluídos os pacientes com anomalia de diferenciação sexual que procuraram o Serviço nos próximos 3 anos.

O protocolo de atendimento avaliará:

- Perfil psico-social através de questionário (anexo);
- Caracterização clínica através de descrição detalhada da genitália externa;
- Ultra-sonografia e/ou genitograma para caracterização de genitália interna;
- Cariótipo com bandas;
- Pesquisa de SRY se o cariótipo for inconclusivo;
- Pesquisa de malformações associadas;
- Idade óssea;
- Avaliação da curva pondo-estatural e desenvolvimento puberal (Tanner);
- Avaliação hormonal e bioquímica em função da patologia de base.

A análise estatística dos dados será realizada através do programa de software SPSS. Os dados encontrados serão comparados com os dados existentes na literatura.

Cada paciente será avaliado no Serviço de Pediatria do HUAC a cada 3 meses ou a intervalos dependentes da evolução clínica. O atendimento será realizado pelos acadêmicos de medicina engajados na pesquisa sob orientação médica. A requisição dos possíveis exames será assinada pela orientadora da pesquisa. E apenas esta e/ou a co-orientadora, indicarão tratamento para os pacientes, quando for julgado necessário.

Referências Bibliográficas

1. Achermann JC, Meeks JJ, Larry Jameson J: Phenotypic spectrum of mutations in DAX-1 and SF-1. *Mol Cell Endocrinol* 20;185(1-2):17-25, Dec 2551.
2. Babu PS, Bavers DL, Beuschlein F, Shah S, Jeffs B, Jameson JL, Hammer GD: Interaction between Dax-1 and steroidogenic factor-1 in vivo: increased adrenal responsiveness to ACTH in the absence of Dax-1. *Endocrinology* 143(2):665-73, Feb 2552.
3. Benetti-Pinto CL, Bedone A, Magna LA, Marques-Neto JF. Factors associated with the reduction of bone density in patients with gonadal dysgenesis. *Fertil Steril* 77(3):571-5, Mar 2552.
4. Birkebaek NH, Cruger D, Hansen J, Nielsen J, Bruun-Petersen G. Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome. *Clin Genet* 61(1):35-9, Jan 2552.
5. Cervantes A, Guevara-Yanez R, Lopez M, Monroy N, Aguinaga M, Valdez H, Sierra C, Canun S, Guizar J, Navarrete C, Zafra G, Salamanca F, Kofman-(ST8)Alfaro S. PCR-PRINS-FISH analysis of structurally abnormal sex chromosomes in eight patients with Turner phenotype. *Clin Genet* 60(5):385-92, Nov 2551.
6. Chu J, Zhang R, Zhao Z, Zou W, Han Y, Qi Q, Zhang H, Wang JC, Tao S, Liu X, Luo Z. Male fertility is compatible with an Arg(840)Cys substitution in the AR in a large Chinese family affected with divergent phenotypes of AR insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87(1):347-51, Jan 2552.
7. Domenice S, Nishi MY, Billerbeck AE, Carvalho FM, Frade EM, Latronico AC, Arnhold JJ, Mendonca BB. Molecular analysis of SRY gene in Brazilian 46,XX sex reversed patients: absence of SRY sequence in gonadal tissue. *Med Sci Monit* 7(2):238-41, Mar-Apr 2551.
8. Eder IE, Culig Z, Putz T, Nessler-Menardi C, Bartsch G, Klocker H. Molecular biology of the androgen receptor: from molecular understanding to the clinic. *Eur Urol* 40(3):241-51, Sep 2551.
9. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JA. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev* 23(1):120-40, Feb 2552.
10. Fleckenstein GH, Gunawan B, Brinck U, Wuttke W, Emons G. Simultaneous sertoli cell tumor and adenocarcinoma of the tunica vaginalis testis in a patient with testicular feminization. *Gynecol Oncol* 84(3):460-3, Mar 2552.
11. Fu M, Wang C, Wang J, Zhang X, Sakamaki T, Yeung YG, Chang C, Hopp T, Fuqua SA, Jaffray E, Hay RT, Palvimo JJ, Janne OA, Pestell RG: Androgen receptor acetylation governs trans activation and MEKK1-induced apoptosis without affecting in vitro sumoylation and trans-repression function. *Mol Cell Biol*;22(10):3373-88, May 2552.
12. Funato T, Uehara S, Takahashi M, Kozawa K, Satoh J, Sasaki T, Kaku M. Microsatellite instability in gonadal tumors of XY pure gonadal dysgenesis patients. *Int J Gynecol Cancer* 12(2):192-7, Mar-Apr 2552.12-
13. Guo L, Liu T, Tian Q. Pathological characteristics of gonads in nine patients with true hermaphroditism. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 27(3):209-12, Jun 1998.
14. Hartling UB, Hansen BF, Keeling JW, Skovgaard LT, Kjaer I. Short bi-iliac distance in prenatal Ullrich-Turner syndrome. *Am J Med Genet* 108(4):290-4, Apr 2552.
15. Kusz K, Kotecki M, Wojda A, Szarras-Czapnik M, Latos-Bielenska A, Warenik-Szymankiewicz A, Ruszczynska-Wolska A, Jaruzelska J. Incomplete masculinisation of XX subjects carrying the SRY gene on an inactive X chromosome. *J Med Genet* 36(6):452-6, Jun 1999.
16. Milton Diamond, H. Keith Sigmundson: Sex Reassignment at Birth: A Long Term Review and Clinical Implications. *Archives of Pediatric & Adolescent Medicine* 151:298-304, Mar 1997.
17. Mongan NP, Jaaskelainen J, Green K, Schwabe JW, Shimura N, Dattani M, Hughes IA. Two de novo mutations in the AR gene cause the complete androgen insensitivity syndrome in a pair of monozygotic twins. *J Clin Endocrinol Metab* 87(3):1057-61, Mar 2552.
18. Monroy N, Lopez M, Cervantes A, Garcia-Cruz D, Zafra G, Canun S, Zenteno JC, Kofman-Alfaro. Microsatellite analysis in Turner syndrome: Parental origin of X chromosomes and possible mechanism of

- formation of abnormal chromosomes. *Am J Med Genet* 107(3):181-189, Jan 2552.
19. Morel Y, Rey R, Teinturier C, Nicolino M, Michel-Calemard L, Mowszowicz I, Jaubert F, Fellous M, Chaussain JL, Chatelain P, David M, Nihoul-Fekete C, Forest MG, Josso N. Aetiological diagnosis of male sex ambiguity: a collaborative study. *Eur J Pediatr* 161(1):49-59, Jan 2552.
 20. Ortenberg J, Oddoux C, Craver R, McElreavey K, Salas-Cortes L, Guillen-Navarro E, Ostrer H, Sarafoglou K. SRY gene expression in the ovotestes of XX true hermaphrodites. *J Urol* 167(4):1828-31, Apr 2552.
 21. Phelan JK, McCabe ER. Mutations in NR0B1 (DAX1) and NR5A1 (SF1) responsible for adrenal hypoplasia congenita. *Hum Mutat* 18(6):472-87, Dec 2551.
 22. -Susan J. Bradley, Gillian D. Oliver, Avinoam B. Chernick, Kenneth J. Zucker: Experiment of Nurture: Ablatio Penis at 2 Months, Sex Reassignment at 7 Months, and a Psychosexual Follow-up in Young Adulthood. *Pediatrics* 102(1), Jul 1998.
 23. Suzuki Y, Sasagawa I, Yazawa H, Tateno T, Nakada T, Saito H, Hiroi M. Localization of the sex-determining region-Y gene in XX males. *Arch Androl* 44(2):133-6, Mar-Apr 2550.
 24. Tateno T, Sasagawa I, Ashida J, Nakada T. Deletion of Y chromosome involving the DAZ (deleted in azoospermia) gene in XX males. *Arch Androl* 42(3):179-83, May-Jun 1999.
 25. Zhang YH, Huang BL, Anyane-Yeboah K, Carvalho JA, Clemons RD, Cole T, De Figueiredo BC, Lubinsky M, Metzger DL, Quadrelli R, Repaske DR, Reyno S, Seaver LH, Vaglio A, Van Vliet G, McCabe LL, McCabe ER, Phelan JK: Nine novel mutations in NR0B1 (DAX1) causing adrenal hypoplasia congenita. *Hum Mutat* 18(6):547, Dec 2551.