

# PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO DISGENÉTICO

ELISA PROENÇA, SERAFINA FREITAS, MARCELO FONSECA, SUSANA FIGUEIREDO, CIDADE RODRIGUES  
Serviço de Cirurgia Pediátrica. Hospital Maria Pia. Porto

## RESUMO

O pseudohermafroditismo masculino disgenético resulta de um defeito no desenvolvimento testicular e compreende uma grande heterogeneidade clínica. Caracteriza-se pela presença de testículos disgenéticos, persistência de estruturas mullerianas e na maioria dos casos genitália ambígua e/ou estigmas de síndrome de Turner. Tipicamente o cariótipo é 46,XY ou 45,X/46,XY.

Os autores apresentam quatro casos de pseudohermafroditismo masculino disgenético, com idades de diagnóstico entre 1 mês e 17 anos. O primeiro apresentava fenótipo masculino mas com estigmas *Turner-like*, os outros genitália ambígua. Os cariótipos encontrados no sangue periférico incluíam dois mosaicos de 45,X/46,XY e 45,X/47,XXY e dois 46,XY, tendo o cariótipo das gónadas demonstrado mosaicismo (45,X/46,XY) nos quatro doentes.

No primeiro caso programou-se orquidectomia. Nos outros três casos procedeu-se a genitoplastia masculinizante, com vigilância das gónadas até ao final da puberdade.

*Palavras-chave: disgenesia gonadal, pseudohermafroditismo masculino disgenético*

## SUMMARY

### Dysgenetic male pseudohermaphroditism

Dysgenetic male pseudohermaphroditism is the result of a defect of testis development that encompasses a large clinical heterogeneity. It is characterized by bilateral dysgenetic testis, absence of mullerian regression, ambiguous genitalia and/or stigmata of Turner's syndrome in the majority of the cases. Typically, these individuals have either a 46,XY or 45,X/46,XY karyotype.

The authors present four cases of dysgenetic male pseudohermaphroditism, with ages of diagnosis between 1 month and 17 years old. The first had a male phenotype with stigmata of Turner's syndrome and the others ambiguous genitalia. Two patients were 45,X/46,XY and 45X/47,XXY mosaics and the other two were 46,XY. Gonadal karyotyping showed mosaicism (45,X/46,XY) in all four cases.

In the first case was programed orquidectomy; all the others assigned a male gender, with regular follow-up until the puberty.

*Key-words: gonadal dysgenesis, dysgenetic male pseudohermaphroditism*

## INTRODUÇÃO

O pseudohermafroditismo masculino disgenético (PHMD), descrito inicialmente por Federman em 1967, é uma alteração rara da diferenciação sexual, causada por

falência embriogénica do processo normal de diferenciação sexual<sup>1-3</sup>. Esta síndrome caracteriza-se pela presença de dois testículos disgenéticos e persistência de estruturas mullerianas<sup>1-6</sup>. Tipicamente o cariótipo é 46,XY ou um

mosaico de 45,X/46,XY e a maioria tem genitália ambígua ou estigmas de Síndrome de Turner<sup>4-5</sup>.

O PHMD e a disgenesia gonadal mista resultam de alterações do desenvolvimento testicular; segundo a mais recente classificação das anomalias da diferenciação sexual estas duas patologias constituem, juntamente com a disgenesia gonadal completa, o grupo das disgenesias gonadais XY ligadas ao Y(2). A apresentação clínica do PHMD e da disgenesia gonadal mista é semelhante, sendo considerados por alguns autores como variantes da mesma entidade<sup>4-6</sup>. O diagnóstico diferencial faz-se pela presença de dois testículos disgenéticos no PHMD e pela presença de um testículo disgenético de um lado e a ausência ou uma *streak* gónada do outro<sup>2,4</sup>.

A definição do sexo no período neonatal torna-se difícil quer pela presença de genitais ambíguos como pelo potencial risco de malignização do tecido gonadal.

Os autores apresentam quatro casos clínicos de PHMD, sendo apenas um diagnosticado no período neonatal.

## CASOS CLÍNICOS

### CASO 1

Adolescente de 17 anos, enviado à Consulta de Ambiguidade Sexual por baixa estatura e cariótipo 45,X/46,XY. Antecedentes pessoais e familiares irrelevantes.

Ao exame objectivo apresentava um fenótipo masculino com estigmas *Turner-like*. Uma nova amostra de sangue periférico confirmou um mosaico de 45,X/46,XY (52%/48%, respectivamente).

Efectou a prova de HCG (testosterona: basal 0,17 à 1,6 ng/dl) e a prova de LHRH (quadro 1) que foram normais.

A ecografia pélvica e a genitografia não identificaram restos mullerianos.

#### Quadro 1- Prova de LHRH dentro dos valores normais.

min	FSH(mUI/ml)	LH(mUI/ml)
-15	2,9	3,4
0	2,4	2,3
30	7,1	24,3
60	8,3	19,1
90	6,8	16,4
120	6,3	12,6

Foi efectuada biópsia testicular cuja histologia revelou túbulos seminíferos hipoplásicos, revestidos por células de Sertoli de tipo imaturo; não se observaram células de Leydig. O cariótipo do tecido gonadal revelou um mosaico de 45,X/46,XY (E: 80%/20%, D: 97%/46%).

Optou-se pela vigilância, tendo-se programado orquidectomia no final da puberdade.

### CASO 2

Adolescente de 14 anos, sem antecedentes pessoais ou familiares de relevo, referenciado à Consulta por testículo não descido à direita e hipospádias peniano médio.

O cariótipo no sangue periférico revelou um mosaico de 47,XY/45,X (99%/1%).

Estudo hormonal sem alterações.

Realizou ecografia pélvica e genitografia que não identificaram estruturas mullerianas.

A histologia das gónadas demonstrou tubos seminíferos quase sempre obliterados pelos seus próprios elementos celulares constituintes, sendo estes na generalidade revestidos por pequenas células indiferenciadas.

A análise cromossómica de fibroblastos da pele, confirmou o mosaicismo, mas contrariamente ao encontrado no sangue periférico a percentagem das células com 45,X era uma maioria (84%).

Fez orquidectomia direita com colocação de prótese testicular e vigilância da gónada contralateral.

### CASO 3

Criança de 2 anos referenciado à Consulta por genitália ambígua (figura 1).

Antecedentes pessoais: pré-termo de 32 semanas, com atraso de crescimento intra-uterino simétrico, sem outros problemas.

Ao exame apresentava hipospádias peniano médio e testículos não descidos, canaliculares.

Cariótipo 46,XY no sangue periférico. Sem alterações hormonais.

Não foram identificados restos mullerianos na ecografia pélvica e genitografia.



Fig. 1: - Caso 3 - Genitália ambígua

Fez biópsia testicular bilateral cuja histologia revelou aspecto pré-pubertário, revelando a análise cromossômica da gónada esquerda um mosaico de 45,X/46,XY (32%,68%).

Foi submetido a orquidopexia bilateral e cirurgia correctiva do hipospádias, mantendo-se em vigilância.

#### CASO 4

Lactente de 1 mês, enviado à Consulta por ambiguidade sexual.

Antecedentes familiares irrelevantes.

Notada ambiguidade genital no período neonatal, tendo realizado ecografia pélvica, que revelou imagem compatível com útero pequeno ou vagina alongada.

Ao exame objectivo: *phalus* 3cm, hipospádias penoescrotal.

O estudo hormonal (LH, FSH, testosterona, e 17-OH-progesterona) foi normal e o cariótipo no sangue periférico 46,XY.

A genitografia confirmou a presença de cavidade vaginal, cavidade uterina e trompa esquerda (figura 2).



Fig. 2: - Caso 4 - Genitografia: presença de cavidades vaginal, uterina e de trompa esquerda.

Foi efectuada laparotomia exploradora encontrando-se à direita um testículo e à esquerda uma gónada indiferenciada. O exame histológico revelou parênquima testicular com padrão infantil na gónada direita e um testículo hipoplásico à esquerda. O cariótipo das gónadas identificou mosaicismo - 45X/46,XY (E: 93 %, 7 %; D: 32%, 68%).

Está programada genitoplastia masculinizante, exérese dos restos mullerianos, orquidectomia esquerda e vigilância.

#### DISCUSSÃO

O princípio clássico da diferenciação sexual é definido como um processo sequencial que se inicia com a determinação do sexo cromossômico, seguido pelo sexo gonadal e conseqüente sexo fenotípico<sup>4</sup>.

O sexo cromossômico é determinado no momento da fertilização, conduzindo a um genótipo feminino ou masculino. A presença da região do cromossoma Y determinante do sexo (SRY) conduz à diferenciação das células somáticas da gónada indiferenciada em células de Sertoli, as quais secretam hormona anti-mulleriana. No indivíduo de sexo masculino normal, a secreção da hormona anti-mulleriana é rapidamente seguida pela produção de células de Leydig e secreção de testosterona, que conduz ao fenótipo masculino<sup>4,5</sup>.

Em três dos casos apresentados os cariótipos são os descritos como típicos no PHMD- 46,XY e 45,X/46,XY e o quarto um mosaico menos frequente - 47,XYY/45,X.

Em todos os casos se comprovou a existência de testículos disgenéticos bilaterais. Muitos doentes com PHMD apresentam trompas e útero, no entanto podem estar presentes apenas estruturas mullerianas rudimentares<sup>3</sup>. A não identificação de restos mullerianos nos três primeiros casos, por ecografia e genitografia, parece-nos poder estar relacionada com presença de células de Sertoli com um grau de diferenciação suficiente para produzir hormona anti-mulleriana capaz de uma regressão a estruturas rudimentares. A laparoscopia é um método mais sensível, utilizado por alguns para detecção destas estruturas, no entanto não está disponível entre nós<sup>3,4</sup>.

O sexo fenotípico pode variar entre ambiguidade sexual e fenótipo masculino, dependendo do grau de maturidade das células de Leydig e conseqüente produção de androgénios. O primeiro caso descrito apresentava um fenótipo masculino mas com estigmas de Síndrome de Turner, enquanto que os três casos restantes tinham genitália ambígua.

## CONCLUSÃO

A questão da escolha do sexo fenotípico é o aspecto mais difícil no tratamento da criança com PHMD<sup>2,4,7,8</sup>. A feminização é frequente atendendo à presença de estruturas mullerianas de um *microphalus* e ao risco tumoral da gónada disgenética; no entanto para além da pré-determinação do sexo na altura do nascimento, o grau de impregnação por testosterona e de virilização da genitália externa são factores importantes para uma decisão no sentido da masculinização, como nos casos apresentados.

Actualmente, a ambiguidade sexual é ainda um problema médico complexo, com implicações psicológicas e sociais que podem ser minoradas com uma abordagem precoce. A investigação deverá ser pluridisciplinar, com a colaboração de Pediatra, Cirurgião Pediátrico, Endocrinologista e Pedopsiquiatra e o devido apoio laboratorial.

## AGRADECIMENTOS

Agradecimentos a Maximina Pinto (Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães) e a Silva Caspurro (Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Geral de Santo António) pela colaboração neste trabalho.

## BIBLIOGRAFIA

1. FEDERMAN DD: Abnormal sexual development. N Engl J Med 1967;277:51-60
2. SULTAN C, LOBACCARO JM, LUMBROSO S & POUJOL N: In: Baillière's Clinical Paediatrics - Paediatric Endocrinology : Kelnar CJH; London, Baillière Tindall 1996;221-243
3. SATO T et al: Presence of Turner stigmata in a case of dysgenetic male pseudohermaphroditism with 45,X/46,X+mar Karyotype. Arch Dis Child 1997;76:268-271
4. BORER JG, NITTI VW, GLASSBERG KI: Mixed gonadal dysgenesis and dysgenetic male pseudohermaphroditism. J Urol 1995;153:1267-73
5. RAPPAPORT R, FOREST MG: Disorders of Sexual Differentiation. In: Pediatric Endocrinology, Physiology, Pathophysiology and Clinical Aspects: Bertrand J, Rappaport R, Siconenko PC. Baltimore. Williams & Wilkins 1993;447-470
6. BERKOWITZ GD, FECHNER PY, ZACUR HW et al: Clinical and pathologic spectrum of 46,XY gonadal dysgenesis: its relevance to the understanding of sex differentiation. Medicine 1991;70:375-83
7. HOURTANE M, LEHEUZEY MF: Trouble d'identité de genre chez une enfant porteuse d'une dysgénésie gonadique asymétrique avec anomalie caryotype complexe. Arch Pédiatr 1994;1:659-662
8. ANTUNES H, CUNHA I, RODRIGUES C: Ambiguidade Sexual- a propósito de três casos clínicos. Nasc e Crescer 1994;3:276-278