



# ANÁLISE DA CASUÍSTICA DE HERMAFRODITISMO VERDADEIRO EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO DO SEXO



Vanessa Brito Campoy Rocha; Gil Guerra-Júnior;  
Antonia Paula Marques-de-Faria; Andréa Trevas Maciel-Guerra.

Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, CEP 13083-887, Campinas, SP, Brasil.

## I. INTRODUÇÃO

O hermafroditismo verdadeiro (HV) é um distúrbio da determinação gonadal raro caracterizado pela presença concomitante de tecido ovariano e testicular em um mesmo indivíduo. Esses tecidos podem estar presentes em gônadas distintas (ovário e testículo) ou na mesma gônada, denominada ovotestis; essa última pode ser bilateral, associada a ovário contralateral, ou a testículo contralateral.

De acordo com a literatura médica, no HV predomina o cariótipo 46, XX, o qual corresponde de 57,4% a 96,9% dos casos. No entanto, essa condição pode estar presente em pacientes de sexo genético masculino (46, XY) e em indivíduos que apresentam aberrações numéricas ou estruturais de cromossomos sexuais ou quimeras (46,XX/46,XY) (cerca de 22% dos casos). Surpreendentemente, a maior parte dos hermafroditas 46, XX são SRY negativos à análise de sangue periférico ou fibroblastos, ou seja, nesses pacientes não se encontra o gene responsável pela diferenciação testicular.

Clinicamente, o HV pode cursar com os mais variados graus de ambiguidade genital. Nos casos não diagnosticados antes da puberdade, pode se manifestar por meio do aparecimento de características secundárias do sexo oposto ao de criação, ou, ainda, na vida adulta, por infertilidade ou neoplasia gonadal.

Quanto às gônadas, o ovotestis é a mais comum (54%), seguido de ovário e testículo. Krob et al. (1994) descreveu maior frequência de tecido ovariano puro do lado esquerdo e de tecido testicular do lado direito. Já a associação gonadal de maior prevalência, segundo a literatura, é ovotestis + ovário, seguida de dois ovotestis e ovário + testículo.

No que se refere à genitália interna, há uma variação ampla de apresentação, sendo que a diferenciação dos condutos geralmente corresponde à composição gonadal ipsilateral, ou seja, genitais internos masculinos associados a testículos e femininos a ovários. Na presença de ovotestis, o achado de genitais internos masculinos geralmente está associado a uma maior proporção de tecido testicular; verifica-se, porém, que na maior parte dos pacientes com ovotestis há predomínio da diferenciação genital interna para o sexo feminino com derivados müllerianos (útero e trompa).

Há, em geral, a preferência pela criação no sexo feminino, com preservação da porção ovariana das gônadas. Estas pacientes podem desenvolver puberdade feminina espontânea e inclusive serem férteis, principalmente quando o cariótipo é 46,XX. Os pacientes com esta constituição genética que optarem pelo sexo masculino devem ser gonadectomizados, devido ao risco de malignidade da porção testicular. Já em se tratando de pacientes 46,XY ou quimerismos, pode-se optar por manter a porção testicular das gônadas, caso a opção seja pela criação no sexo masculino. A possibilidade de fertilidade masculina é raríssima. Não há consenso, porém, quanto ao tratamento do HV. Ele deve ser realizado, sempre que possível, por uma equipe multidisciplinar com abordagem holística do paciente e da família.

Dada a raridade do HV, é importante reunir dados de diversas casuísticas de serviços de referência para conhecer todo o espectro de apresentação clínica, citogenética e molecular dessa condição.

## II. OBJETIVOS

- Verificar as características clínicas, histológicas, hormonais e citogenéticas desses pacientes.
- Verificar a frequência de alterações no gene SRY.

## III. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram incluídos no projeto 16 pacientes atendidos no ambulatório do GIEDDS (Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo) do HC-UNICAMP desde o final dos anos 1980 que atenderam ao requisito: presença de tecido testicular (com túbulos seminíferos) e ovariano (com folículos). Dez casos já haviam sido publicados em 1998, aos quais foram somados mais seis casos atendidos nos 13 anos subsequentes.

Foi realizado um estudo retrospectivo, com dados

obtidos a partir dos prontuários das pacientes. Foram coletadas as seguintes informações:

- idade da primeira consulta no GIEDDS (em meses);
- sexo social na primeira consulta: feminino, masculino ou indeterminado;
- sexo de criação final: feminino ou masculino;
- localização da abertura uretral: balânica, peniana, penoescrotal ou perineal;
- cariótipo a partir de linfócitos de sangue periférico utilizando técnicas convencionais de bandamento: 46,XX, 46,XY ou aberração estrutural ou numérica de cromossomos sexuais (mosaicismos ou quimerismos);
- estudo molecular do SRY (a partir de DNA genômico, extraído de leucócitos periféricos, após amplificação por PCR): realizado nos casos de cariótipo 46,XX;
- dosagens de testosterona total: basal e, quando necessário, após estímulo com gonadotrofina coriônica humana;
- tecido gonadal (ovário, testículo, ovotestis, gônada disgenética ou ausência de tecido gonadal) e sua lateralidade; a partir dos dados obtidos, os pacientes foram divididos em grupos: ovotestis + ovotestis (HV bilateral), ovotestis + ovário ou ovotestis + testículo (HV unilateral), ovário + testículo (HV lateral ou alternado), ovotestis + gônada disgenética e ovotestis + gônada ausente.

Os dados foram arquivados em SPSS versão 11.0 e analisados de forma descritiva. Em seguida foi realizado o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher para os grupos de sexo final de criação contra cariótipo, tamanho do falo e tipo de tecido gonadal; e para os grupos de tipo de tecido gonadal contra cariótipo. Foram considerados significativos valores de  $p < 0,05$ .

## IV. RESULTADOS

Havia pouquíssimos dados no prontuário de um dos pacientes descritos em 1998; assim, foi possível analisar os dados referentes a 15 pacientes, que tinham, no momento da procura do serviço, idades variando entre 25 dias e 19 anos e 11 meses, com média de 4,35 anos. Somente um paciente foi encaminhado antes de 1 mês de vida, e pouco mais da metade da amostra, ou 8 pacientes, buscaram avaliação antes dos 2 anos (Tabela 1).

Dez pacientes (66,67%) foram inicialmente registrados no sexo masculino. Apenas dois (13,34%) tinham sido registrados como meninas e os outros três (20%) permaneciam com o sexo social indeterminado no momento da primeira consulta. Após a avaliação do GIEDDS, sete pacientes do sexo masculino mantiveram esse registro e os outros três, juntamente com os três de sexo inicialmente indefinido, foram registrados no sexo feminino, resultando em 7 meninos (46,67%) e 8 meninas (53,34%).

O cariótipo mais freqüente foi o 46,XX, presente em seis pacientes (40%), juntamente com anomalias cromossômicas (45,X/46,X,+mar e 46,X,+mar), indicando que os cromossomos estruturalmente anômalos eram derivados de Y. O sequenciamento do gene SRY na porção do quadro de leitura HMG nos pacientes com cariótipo XY foi normal em todos os três casos.

A pesquisa do gene SRY foi negativa em todos os casos 46,XX estudados, e positiva em duas anomalias cromossômicas (45,X/46,X,+mar e 46,X,+mar), indicando que os cromossomos estruturalmente anômalos eram derivados de Y. O sequenciamento do gene SRY na porção do quadro de leitura HMG nos pacientes com cariótipo XY foi normal em todos os três casos.

Dentre os pacientes 46,XX, três (50%) foram criados no sexo masculino e três no feminino. Os pacientes 46,XY foram todos criados no sexo feminino e quatro dos seis pacientes com anomalias cromossômicas optaram pelo sexo masculino ( $p=0,163$ ).

O tamanho do falo foi analisado de acordo com a idade de cada paciente, segundo o padrão de referência da antropometria peniana elaborado por Gabrich *et al.* (2004). Assim, 12/15 pacientes (80%) possuíam micropênis, ou seja, o tamanho de seu falo encontrava-se abaixo de 2,5 DP,

conforme explicitado na Tabela 2. Todos os três pacientes com falo de tamanho normal foram registrados no sexo masculino; entre os demais, oito tiveram registro final feminino e quatro masculino ( $p=0,076$ ).

Sete pacientes (46,67%) possuíam meato uretral perineal. Os outros se dividiram entre meato penoescrotal, balânico e peniano, com cinco, dois e um paciente respectivamente (Tabela 2). Havia sete casos classificados como Prader grau III (46,67%), seis grau IV (40%) e somente dois apresentaram genitália grau V.

Na maioria dos casos (12/15) as dosagens de testosterona total foram basais em pacientes pré-púberes, sem estímulo com hCG, o que dificultou a interpretação dos dados; estes, portanto, não puderam ser considerados na análise estatística.

Quanto ao tipo de gônada encontrada, o testículo veio em primeiro lugar (12/28 gônadas encontradas - duas eram ausentes), seguido de ovotestis (oito gônadas), ovário (sete) e uma gônada disgenética. Houve clara predominância de testículo à direita (11/15). Do lado esquerdo, a gônada mais comum foi o ovotestis, em sete pacientes (46,67%), seguida do ovário, seis pacientes (40%) (Tabela 2).

A associação gonadal mais encontrada foi ovário e testículo (HV lateral) em 7/15 casos (46,67%), cinco com registro final feminino e dois masculino, seguida por ovotestis e testículo e ovotestis unilateral (8 casos de HV unilaterais), sendo três registrados no sexo feminino e cinco no masculino ( $p=0,315$ ). Não houve casos de HV bilateral (ovotestis + ovotestis) nem de ovotestis e ovário. Entre os sete casos de HV lateral, três eram 46,XY, um 46,XX e três tinham anomalias cromossômicas; entre os oito HV unilaterais, não houve casos 46,XY; cinco eram 46,XX e três tinham anomalias cromossômicas ( $p=0,112$ ).

**Tabela 1.** Cariótipo, idade ao diagnóstico e sexo social inicial e final dos 15 pacientes com hermafroditismo verdadeiro diagnosticados no GIEDDS num período de 22 anos.

Caso	Cariótipo	Idade (meses)	Sexo inicial	Sexo final
1	XY	36	I	F
2	XY	19	M	F
3	XY	23	M	F
4	XX (SRY-)	93	M	M
5	XX (SRY-)	2	M	M
6	XX (SRY-)	58	M	F
7	XX (SRY-)	9	M	M
8	XX (SRY-)	0,84	I	F
9	XX (SRY-)	1,3	I	F
10	46,XX/47,XXY/48,XXYY	2	M	M
11	45,X/46,X,+mar (SRY+)	1,2	F	F
12	46,XX/46,XY	239	M	M
13	46,XX/46,XY	145	M	M
14	45,X/47,XXY	128	F	F
15	46,X,+mar (SRY+)	26	M	M

**Tabela 2.** Características genitais e gonadais dos 15 pacientes com hermafroditismo verdadeiro diagnosticados no GIEDDS num período de 22 anos.

Caso	Falo (cm) *	Meato uretral	TG DIREITO	TG ESQUERDO
1	3 (<-2,5 DP)	PES	O	T
2	2 (<-2,5 DP)	PER	T	O
3	3 (<-2,5 DP)	PER	T	O
4	5	PER	A	OT
5	3	PEN	T	OT
6	2,5 (<-2,5 DP)	PER	T	OT
7	1,5 (<-2,5 DP)	PES	T	OT
8	2 (<-2,5 DP)	B	T	O
9	0,5 (<-2,5 DP)	PER	T	OT
10	4	PES	T	OT
11	1,5 (<-2,5 DP)	PER	OT	GD
12	5,5 (<-2,5 DP)	B	T	O
13	4 (<-2,5 DP)	PES	A	OT
14	2 (<-2,5 DP)	PER	T	O
15	2 (<-2,5 DP)	PES	T	O

A = ausente; B = balânico; GD = gônada disgenética; DP = desvio-padrão; ND = não há dados; O = ovário; OT = ovotestis; PEN = peniano; PER = perineal; PES = penoescrotal; T = testículo; TG = tecido gonadal

\*desvio em relação à média para o sexo masculino calculado em desvios-padrão de acordo com Gabrich *et al.*

## V. DISCUSSÃO

A média de idade de 4,35 anos à primeira consulta revela que muitos diagnósticos de HV foram tardios, o que chama a atenção em vista da presença de ambiguidade genital evidente, ou no mínimo de uma gônada não palpável em bolsa escrotal nos casos mais masculinizados.

Na análise comparativa do sexo inicial com o sexo final, observou-se que mais da metade da casuística possuía registro civil no sexo masculino sem investigação prévia adequada sobre o sexo da criança. Desta forma, em três casos foi necessário haver retificação do registro para o sexo feminino após a investigação. Pode-se ainda inferir que os casos 4, 13 e 15, com genitais altamente ambíguos (meato perineal ou penoescrotal) provavelmente teriam sido registrados e criados no sexo feminino caso houvesse um encaminhamento precoce. Dentre os oito casos encaminhados antes dos dois anos, três tiveram sexo de criação masculino e em cinco a opção foi pelo sexo social feminino. Portanto, o rápido encaminhamento resultou em maior possibilidade de criação no sexo preferencial no HV, o feminino, devido ao melhor prognóstico.

Somente 40% da amostra analisada no presente trabalho possuía constituição cromossômica 46,XX, valor inferior ao dos trabalhos publicados até o momento. Por outro lado, a frequência de pacientes com aberrações cromossômicas numéricas ou estruturais, também de 40%, superou a observada em outros estudos (22%).

O estudo do gene SRY em dois casos de anomalias cromossômicas (45,X/46,X,+mar e 46,X,+mar) foi fundamental para confirmar que esses cromossomos eram derivados de Y. Por outro lado, não foram detectadas alterações nesse gene nos indivíduos 46,XY. Finalmente, assim como já observado em outros trabalhos, o estudo molecular do gene SRY em sangue periférico foi negativo em todos os casos 46,XX.

O sexo final de criação não se associou significativamente ao tipo de cariótipo, mostrando que este não foi um parâmetro relevante para a definição do registro civil. Por outro lado, a associação do sexo de criação com o tamanho do falo ficou próxima da significância ( $p=0,076$ ), mostrando que o grau de ambiguidade genital, e, conseqüentemente, o prognóstico estético e funcional da correção cirúrgica foi um fator importante para essa definição.

A distribuição dos diferentes tipos de gônada neste projeto diferiu bastante dos dados presentes na literatura. O testículo foi a gônada mais encontrada, seguindo-se ovotestis e ovário, enquanto que outros estudos apontam predominância de ovotestis, seguindo-se ovário e, em terceiro lugar, testículo. Houve predominância de tecido testicular do lado direito, como já observado na literatura; do lado esquerdo, porém, não houve predominância de tecido ovariano puro, mas sim de ovotestis, seguido de ovário.

A principal disparidade encontrada entre os trabalhos já publicados e este estudo está no tipo de distribuição das gônadas. Enquanto na literatura observam-se, em ordem decrescente de frequência, ovotestis + ovário (HV unilateral), ovotestis + ovotestis (HV bilateral) e ovário + testículo (HV lateral), em nossa amostra houve maior prevalência de HV lateral, seguido de ovotestis + testículo; não houve nenhum caso de ovotestis + ovário, nem de HV bilateral.

O tipo de distribuição das gônadas não se associou ao sexo final de criação, nem houve associação significativa com o tipo de cariótipo. Neste último caso, no entanto, chamou a atenção o fato de não haver nenhum caso 46,XY entre os HV unilaterais.

As diferenças observadas entre os pacientes desta amostra e aqueles encontrados na literatura demonstram a heterogeneidade do HV e indicam a necessidade de novos estudos neste tema que permitam chegar à etiologia dessa afecção nos casos não associados a anomalias cromossômicas.

## VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- KROB, G.; BRAUN, A.; KUHNLE, U. True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology. *Eur J Pediatr*. 153(1):2-10, 1994.
- VAN NIEKERK, W. A. True hermaphroditism: an analytic review with a report of 3 new cases. *Am J Obstet Gynecol*. 126(7):890-907, 1976.
- DAMIANI, D.; GUEDES, D. R.; DAMIANI, D.; SETIAN, N.; MACIEL-GUERRA, A. T.; MELLO, M. P.; GUERRA-JUNIOR, G. True hermaphroditism: experience with 36 patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 49(1):71-8, 2005.
- WIERSMA, R.; RAMDIAL, P. K. The gonads of 111 South African patients with ovotesticular disorder of sex differentiation. *J Pediatr Surg*. 44(3):556-60, 2009.
- (VERKAUSKAS, G.; JAUBERT, F.; LORTAT-JACOB, S.; MALAN, V.; THIBAUD, E.; NIHOUL-FEKÉTÉ, C. The long-term followup of 33 cases of true hermaphroditism: a 40-year experience with conservative gonadal surgery. *J Urol*. 177(2):726-31, 2007.
- GABRICH, P. N.; VASCONCELOS, J. S. P.; DAMIÃO, R.; DA SILVA, E. A. Anthropometry, penis, child development, adolescent development, growth. *J Pediatr*. 83(5):441-446, 2007.

