

Stela Carpini (Bolsista PIBIC/CNPq),

Antônia Paula Marques de Faria, Gil Guerra Júnior e Profa. Dra. Andréa Trevas Maciel-Guerra (Orientadora).

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

INTRODUÇÃO

Os distúrbios da diferenciação do sexo (DDS) incluem uma série de afecções congênitas do aparelho reprodutor nas quais o desenvolvimento do sexo cromossômico, gonadal ou anatômico é atípico e que determinam ambiguidade genital e(ou) hipogonadismo. A avaliação diagnóstica inclui cariótipo, exames hormonais e de imagem, exploração cirúrgica e biópsia das gônadas e exames moleculares e tem por objetivo chegar ao diagnóstico sindrômico e etiológico preciso. Deste depende não só a definição do sexo, mas também a análise do risco de desenvolvimento de neoplasias gonadais, as medidas terapêuticas e o aconselhamento genético da família.

Uma nova classificação dessas afecções foi proposta em 2005 em reunião que congregou pesquisadores de todo o mundo e que é conhecida como "consenso de Chicago". Esta classificação busca uniformizar os dados referentes a casuísticas de diferentes populações sobre a distribuição dos diagnósticos etiológicos em DDS. Esse conhecimento é de grande valia para o ensino de profissionais de diversas áreas relacionadas ao manejo dessas condições e também para o estabelecimento de linhas de pesquisa relacionadas a diagnóstico, prognóstico e terapêutica.

Este trabalho teve por objetivo analisar a casuística de um serviço de referência, verificando a frequência das diversas etiologias dos DDS utilizando como parâmetro a classificação proposta pelo consenso de Chicago, a fim de proporcionar instrumentos para o aprimoramento da atuação das equipes interdisciplinares no atendimento a esses indivíduos.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram analisados os prontuários dos pacientes encaminhados com suspeita de DDS ao ambulatório do Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS) do HC da UNICAMP entre 2000 e 2010 e que tinham idade inferior a 20 anos no momento da primeira consulta nesse ambulatório (faixa etária pediátrica). Foram obtidos de cada paciente: idade ao diagnóstico, sexo social na primeira consulta, resultado do cariótipo, diagnóstico final e sexo social definitivo.

RESULTADOS

No período analisado foram atendidos 566 pacientes. Destes, 285 (50,35%) não apresentavam um DDS; a maioria deles (67%) havia sido encaminhada por suspeita de Síndrome de Turner (ST) que não foi confirmada pelo exame citogenético. Os demais (281 pacientes ou 49,6%) apresentavam quadro compatível com um DDS. Dentre eles o sexo na primeira consulta era masculino em 87, feminino em 145 e indefinido em 49; entre esses últimos, o registro civil definitivo foi masculino em 21 casos e feminino em 28. A idade da primeira consulta variou de 0,01 a 19,22 anos (média: 6,67 anos), e a distribuição por faixa etária encontra-se na Figura 1.

Faixa Etária - DDS

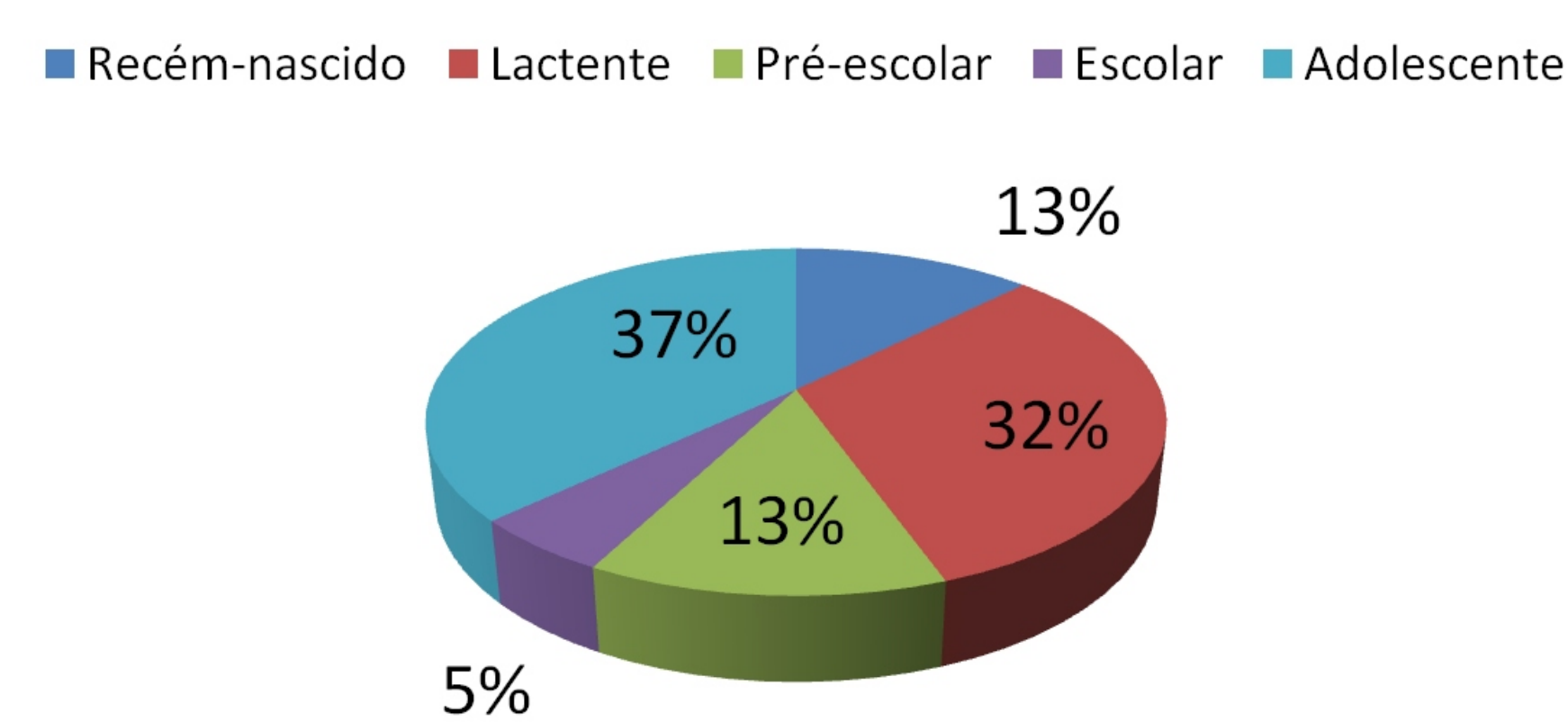


Figura 1. Distribuição dos pacientes com DDS de acordo com a faixa etária.

O diagnóstico final foi, em 53,7% dos casos, de distúrbio da diferenciação gonadal (DDG). Em 34,2% dos casos havia um DDS 46,XY (sem DDG) e em 12,1% um DDS 46,XX (sem DDG). Dos pacientes com DDG, 76,2% apresentavam aberração dos cromossomos sexuais (ACS), com destaque para a ST (78,3%).

Em 14,5% o DDG ocorreu em indivíduos 46,XY, sendo mais frequentes a disgenesia gonadal parcial (36,4%) e a disgenesia gonadal pura (27,3%), e em 9,3% o DDG estava associado ao cariótipo 46,XX, com destaque para a disgenesia gonadal pura (57,1%) (Figura 2).

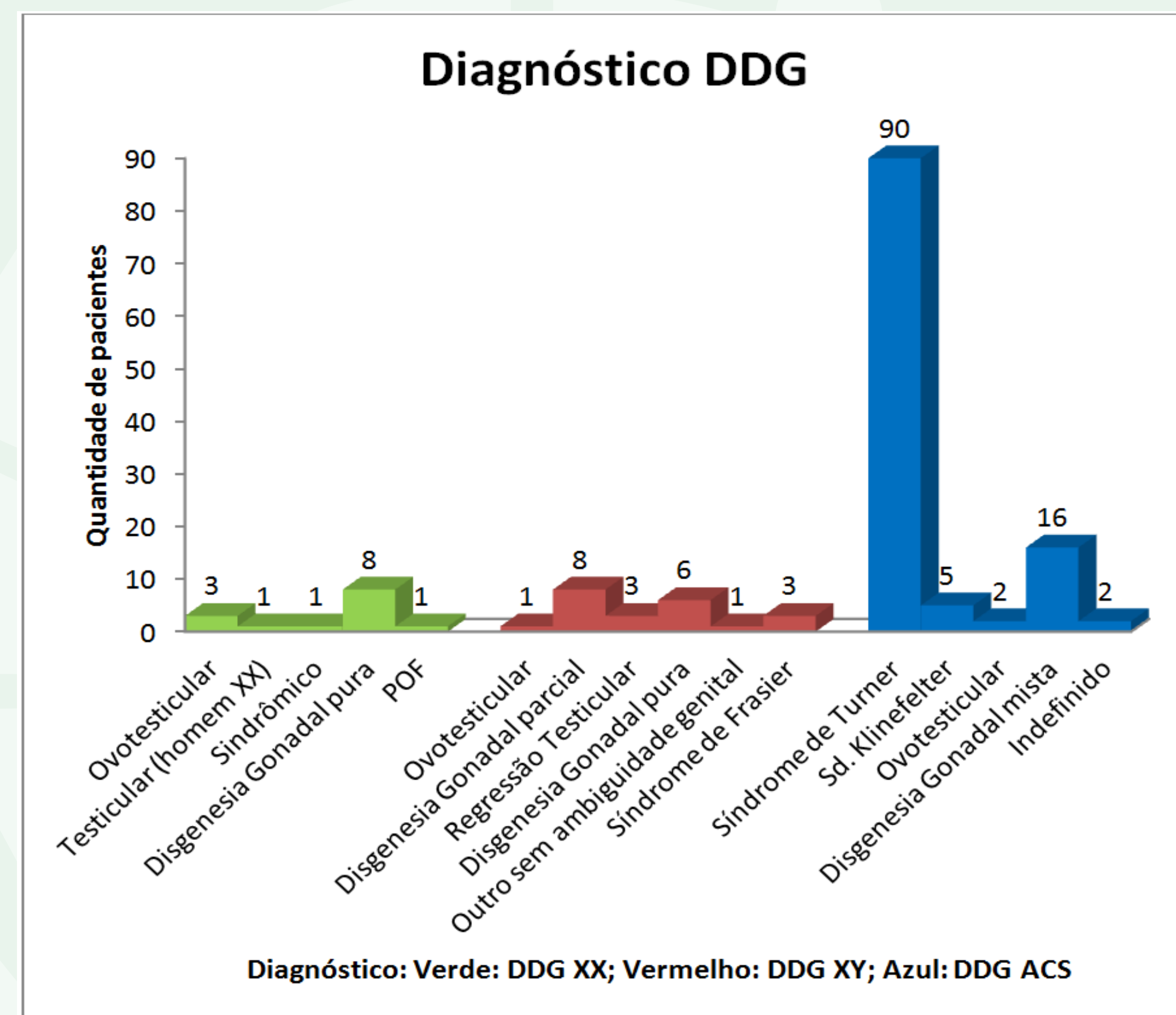


Figura 2. Distribuição dos pacientes com DDG de acordo com o diagnóstico final.

Dos 34 pacientes com DDS 46,XX, a maioria (18 casos ou 52,9%) ocorreu por excesso de andrógenos fetais, predominando a hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxiase (94,4%); 20,6% eram sindrômicos e 26,5% idiopáticos. Dos 38 pacientes com DDS 46,XY, 39,6% eram sindrômicos, 30,2% idiopáticos, 28,1% por distúrbio da síntese ou ação de hormônios testiculares e 2,1% iatrogênicos.

Dentre os casos de DDS foi constituído um subgrupo de indivíduos com ambiguidade genital (AG), sendo excluídos os casos de disgenesias gonadais puras XX e XY, falência ovariana prematura, ST, síndrome de Frasier e um caso de DDG XY sem ambiguidade genital de etiologia indefinida (todos com fenótipo feminino) e os casos de síndrome de Klinefelter (com fenótipo masculino).

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Considerando que indivíduos com AG devem ser avaliados preferencialmente como recém-nascidos ou, no máximo, enquanto lactentes, a média ao diagnóstico desses casos foi alta (3,35 anos) mostrando que em muitos casos a AG pode passar despercebida e ter sérias consequências para os indivíduos, tanto na esfera física quanto psicológica, e também para as famílias. Entre os casos de AG houve predomínio de crianças previamente registradas no sexo masculino; já na definição do sexo de criação dos que chegaram sem registro civil após investigação adequada, a razão de sexo não diferiu da esperada de 1:1. Isso indica que muitas crianças com registro prévio masculino podem ter sido prejudicadas devido ao registro precipitado.

Dentre os casos de DDS como um todo predominam os DDG, entre os quais se destacam as disgenesias gonadais associadas ou não a anomalias cromossômicas, particularmente a ST. Entre os casos de DDS 46,XX predomina a hiperplasia adrenal congênita (HAC) por deficiência da enzima 21-hidroxiase (n=17); já entre os DDS 46,XY os diagnósticos etiológicos são mais variados, o que decorre da maior complexidade da diferenciação sexual masculina.

Ao destacarmos apenas as afecções que cursam com AG, passa a haver predomínio do grupo dos DDS 46,XY (57,5%). No entanto, considerando as causas isoladas mais frequentes de AG, prevalecem a HAC por deficiência da 21-hidroxiase (DDS 46,XX) e a disgenesia gonadal mista (DDG com anomalia de cromossomos sexuais), ficando a insensibilidade androgênica (DDS 46,XY) em terceiro lugar.

Este trabalho mostra que é fundamental a criação de serviços de referência em DDS capacitados para realizar os estudos clínicos, genéticos, hormonais, anatomopatológicos e de imagem necessários à condução desses casos. Mais importante, ainda, ressalta mais uma vez a importância da formação dos profissionais de saúde, principalmente pediatras, acerca da necessidade de detectar e encaminhar rapidamente os DDS a esses serviços, e também que isso ocorra antes do registro civil, nos casos de AG. O estudo desta casuística revelou também que as etiologias mais frequentes de DDS, e que devem ser bem conhecidas por esses profissionais são, além da ST e da HAC, as disgenesias gonadais mista, pura e parcial e as síndromes de insensibilidade a andrógenos.

REFERÊNCIAS

- Lee PA, Houk CP, Ahmed F, Hughes IA. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. *Pediatrics* 118(2):488-500, 2006.
- Guerra-Júnior G, Maciel-Guerra AT. O pediatra frente a uma criança com ambiguidade genital. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83:184-191.

Dentre os casos com AG (n=167 ou 59,4% dos casos de DDS), 49 chegaram sem registro civil; dentre eles, o sexo definitivo não diferiu de 1M:1F. A idade na primeira consulta variou de 0,01 e 19,09 anos (média: 3,35 anos) e a distribuição por faixa etária encontra-se na Figura 3. O grupo mais frequente entre os indivíduos com AG foi o dos DDS 46,XY (57,5%). Entre os casos de DDG, predominaram as anomalias de cromossomos sexuais (54,1%), particularmente a disgenesia gonadal mista (Figura 4). Quando foram analisados todos os diagnósticos etiológicos de AG, os mais frequentes foram a hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxiase (17/167 ou 20,7%), a disgenesia gonadal mista (16/167 ou 19,5%) e a insensibilidade androgênica total ou parcial (13/167 ou 15,9%).

Faixa Etária - Ambiguidade Genital

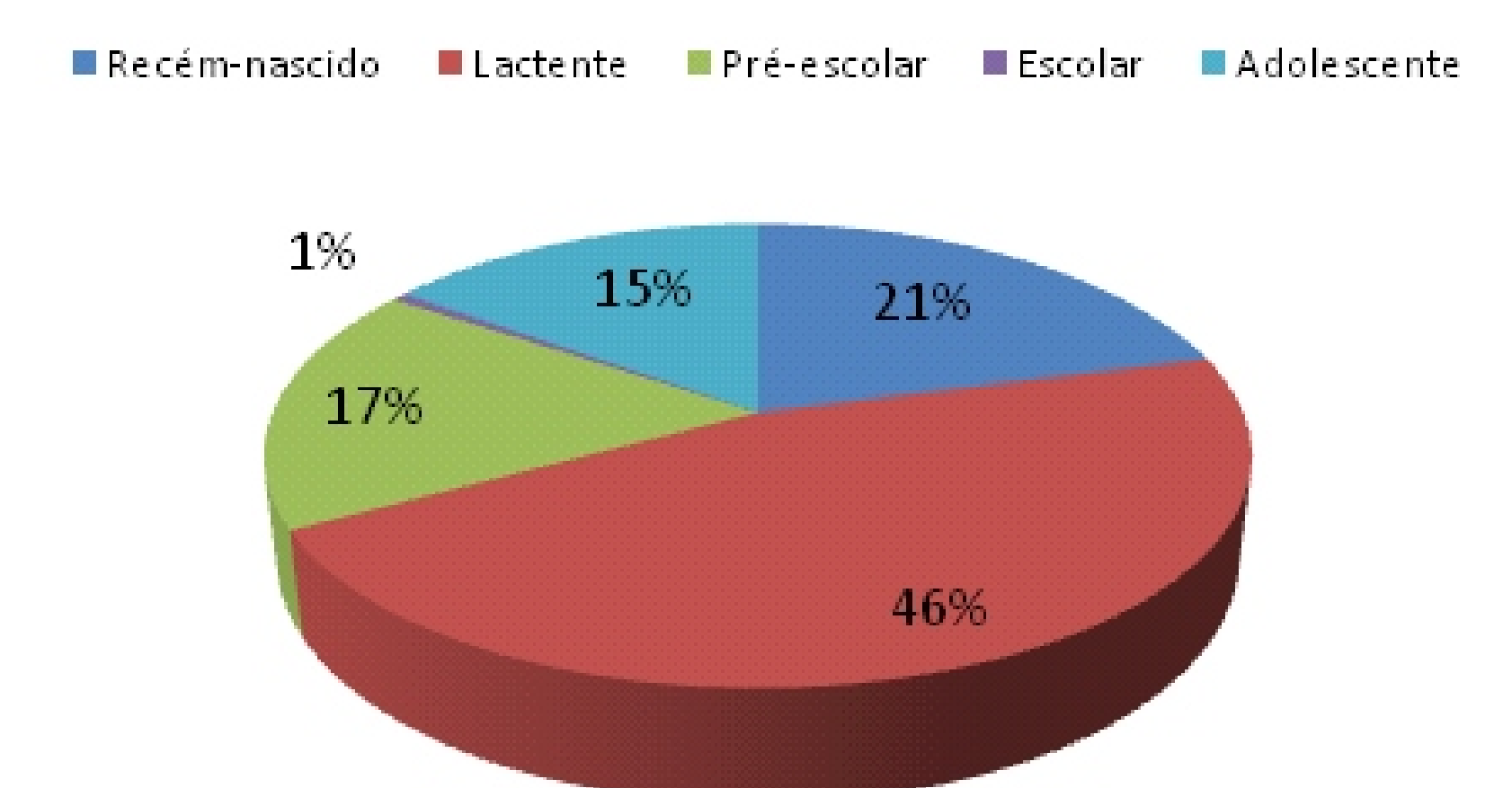


Figura 3. Distribuição dos pacientes com AG de acordo com a faixa etária.

Distúrbios da Diferenciação Gonadal

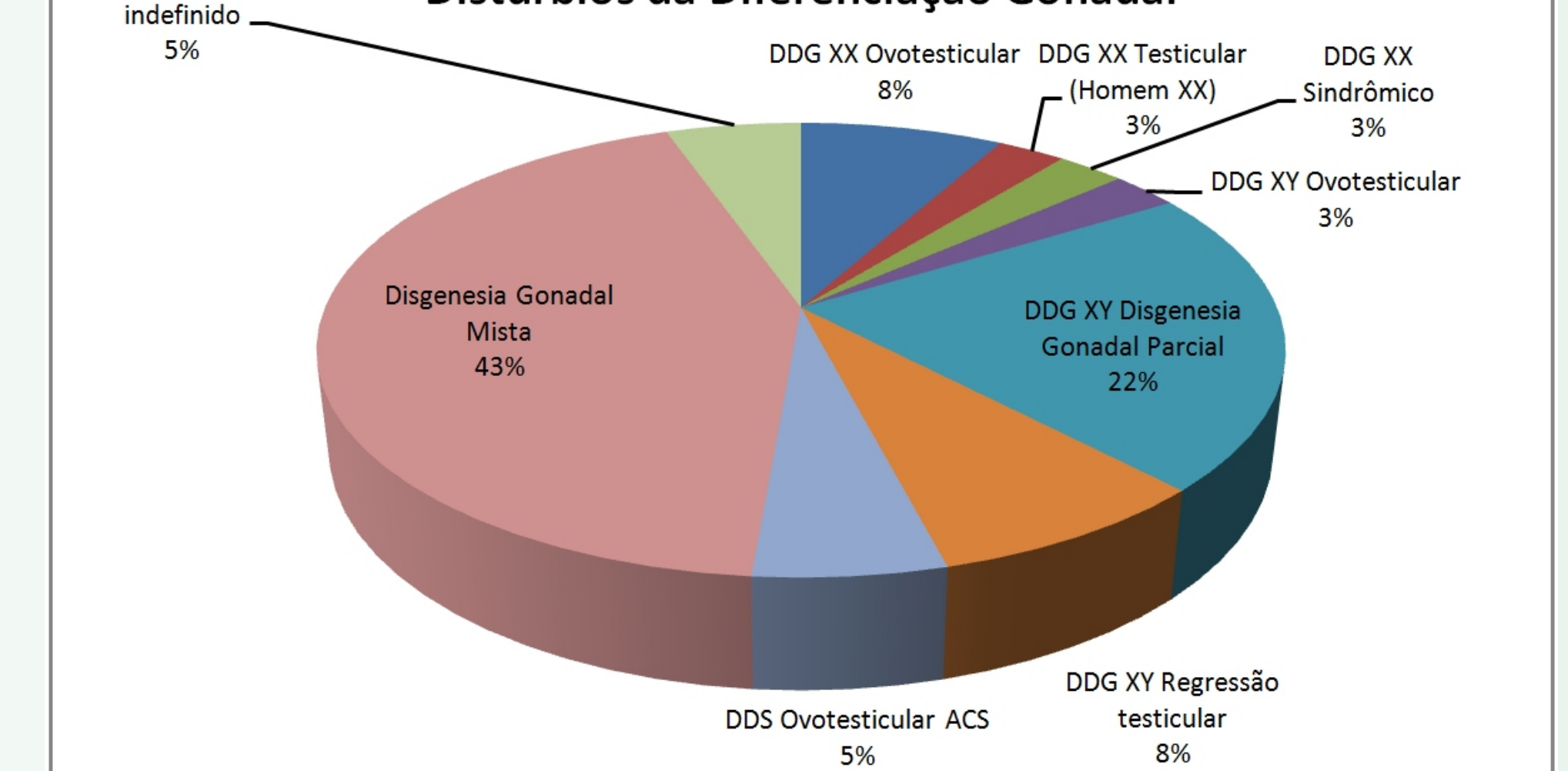


Figura 4. Distribuição dos pacientes com AG e DDG de acordo com o diagnóstico etiológico.