



# The role of the pediatrician in the management of children with genital ambiguities

## *O pediatra frente a uma criança com ambigüidade genital*

Gil Guerra-Júnior<sup>1</sup>, Andréa T. Maciel-Guerra<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Apresentar os critérios diagnósticos de ambigüidade genital, a conduta médica inicial e a postura esperada do pediatra.

**Fontes dos dados:** Revisão de literatura científica por meio de artigos publicados no MEDLINE nos idiomas inglês e português, no período de 1990 a 2007 e na faixa etária pediátrica.

**Síntese dos dados:** O pediatra tem papel fundamental na avaliação da ambigüidade genital, cujo objetivo é obter diagnóstico etiológico preciso no menor tempo possível para definição do sexo e estabelecimento dos procedimentos terapêuticos. Há critérios diagnósticos específicos, porém, de modo geral, uma genitália é ambígua sempre que houver dificuldade para se atribuir o sexo à criança. O pediatra deve informar à família que a definição do sexo dependerá de investigação laboratorial minuciosa, feita preferencialmente por equipe interdisciplinar em serviço terciário. O cariótipo 46,XX ou 46,XY não é suficiente para definir o sexo de criação, porém esse exame é fundamental para direcionar a investigação. Quando não houver gônadas palpáveis, a primeira hipótese deve ser hiperplasia adrenal congênita. Entre as outras causas, estão insensibilidade parcial a andrógenos, deficiência da enzima 5 $\alpha$ -redutase, disgenesia gonadal parcial e hermafroditismo. A família deve receber apoio e informações durante todo o processo de avaliação, e sua participação é fundamental na decisão sobre o sexo de criação.

**Conclusões:** Embora casos de ambigüidade genital sejam relativamente raros para o pediatra, este deve estar informado sobre o tema e a conduta adequada a tomar, pois freqüentemente será o responsável pela orientação inicial da família e pela ligação entre esta e a equipe interdisciplinar.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(5 Supl):S184-191: Ambigüidade, determinação, diferenciação, genitália, intersexo.*

### Introdução

Perante uma criança com ambigüidade genital (AG), o pediatra deve ter em mente a importância de seu papel em

### Abstract

**Objective:** To present the diagnostic criteria of genital ambiguity, the initial medical management and the attitude expected of pediatricians.

**Sources:** Review of the scientific literature in the form of articles indexed on MEDLINE, in English and Portuguese, published between 1990 and 2007 and dealing with the pediatric age group.

**Summary of the findings:** Pediatricians have a fundamental role to play in the assessment of genital ambiguity, the purpose of which is to arrive at an etiologic diagnosis in the shortest possible time in order to define the patient's sex and plan treatment. There are specific diagnostic criteria, but, in general, genitalia are ambiguous whenever there is difficulty in attributing gender to a child. The pediatrician should inform the patient's family that assignment of their child's sex will depend upon detailed laboratory investigations, preferably carried out by a multidisciplinary team at a tertiary service. The 46,XX or 46,XY karyotypes are not alone sufficient to define the gender of rearing, although the test is fundamental to guide the investigation. When there are no palpable gonads, the first hypothesis should be congenital adrenal hyperplasia. Other causes included partial androgen insensitivity, 5 $\alpha$ -reductase deficiency, partial gonadal dysgenesis and hermaphroditism. The family should be provided with support and information throughout the assessment process, and their participation is fundamental in the decision of which gender to rear the child in.

**Conclusions:** Although cases of genital ambiguity are relatively rare for pediatricians, they should be well-informed on the subject and the correct management of these conditions, since they will often be responsible for the initial guidance that families receive and for maintaining contact between them and the multidisciplinary team.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(5 Supl):S184-191: Ambiguity, determination, differentiation, genitalia, intersex.*

uma situação ainda cercada de preconceitos e que traz consigo graves implicações médicas, psicológicas e sociais. Além disso, o manejo das anomalias da diferenciação sexual (ADS) exige muita sensibilidade, de modo que, ao longo do tempo,

1. Professor livre-docente, Departamento de Pediatria, Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS), Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP.

2. Professora titular, Departamento de Genética Médica, Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS), Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP.

**Como citar este artigo:** Guerra-Júnior G, Maciel-Guerra AT. The role of the pediatrician in the management of children with genital ambiguities. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5 Suppl):S184-191.

doi 10.2223/JPED.1706

não exista confusão a respeito da identificação sexual da criança<sup>1,2</sup>.

O grande desafio perante pacientes com ADS é chegar ao diagnóstico etiológico preciso no menor tempo possível. Deste diagnóstico depende não só a definição do sexo, mas também todos os procedimentos terapêuticos subseqüentes e, ainda, o aconselhamento genético à família<sup>1,2</sup>.

Em todos os casos, é fundamental que o diagnóstico seja feito antes do estabelecimento da identidade sexual. O ideal é que a investigação seja feita no período neonatal, com detecção de casos potencialmente letais, como a forma perdutora de sal de hiperplasia adrenal congênita, minorando os problemas psicológicos e sociais<sup>1-4</sup>.

É necessário o envolvimento de vários profissionais da área da saúde – pediatra, endocrinologista, geneticista, cirurgia, ginecologista, radiologista, anatomopatologista, médico-legista, psicólogo (ou psiquiatra) e assistente social. A atuação conjunta e integradora desses profissionais permite não só maior rapidez no diagnóstico, mas também uniformização das informações transmitidas à família e, conseqüentemente, maior confiança da equipe médica como um todo. Além disso, a concentração destes casos em serviços terciários, como hospitais universitários, possibilita contato entre pacientes e famílias com experiências semelhantes<sup>1,2,5,6</sup>.

Ao identificar um recém-nascido com AG, a atuação do “primeiro médico” – pediatra ou neonatologista – na abordagem da família é fundamental, já que sua palavra pode ser tomada como “verdade absoluta” e dificilmente ser desfeita, se não estiver correta. Ao informar com tranquilidade que não há como definir de imediato o sexo da criança, e que esta definição depende de investigação laboratorial minuciosa, ajuda a evitar algumas das “cicatrizes” que o problema pode acarretar<sup>1,2</sup>.

Como sabem aqueles que atendem crianças com ADS, entre os momentos mais críticos para os pais em todo esse processo está, certamente, aquele em que são informados de que o sexo é indefinido. Barbara Thomas, coordenadora da associação alemã XY-Frauen de suporte a mulheres que, como ela, têm sexo genético masculino, durante sua palestra em Lübeck (Alemanha) em 2006 sugeriu: “Antes de tudo, diga aos pais que têm um bebê bonito e saudável”.

Quando a identificação da AG ocorre logo ao nascimento, a família deve ser imediatamente comunicada da alteração genital, da necessidade da realização de exames especializados, da avaliação por profissionais experientes (geralmente existentes em hospitais universitários) e, portanto, do atraso no registro civil<sup>1,2,5,6</sup>.

### **Entendendo a determinação e diferenciação sexual normais**

Para explicar à família a causa da AG, o pediatra (ou outro profissional da saúde) precisa entender as influências genéticas e hormonais responsáveis pelo desenvolvimento normal das gônadas, dutos genitais internos e genitália externa<sup>1,2</sup>.

Até cerca de 6 a 7 semanas após a fertilização, o embrião humano é um organismo bissexual, equipado com primórdios gonadais e genitais idênticos nos dois sexos, e não é possível distinguir macro ou microscopicamente entre embriões com predestinação masculina ou feminina. Esse estado sexualmente neutro é representado por rudimentos gonadais (gônadas indiferenciadas), primórdios dos dutos genitais internos masculinos e femininos (dutos de Wolff e Müller, respectivamente) e rudimentos genitais externos (tubérculo genital, pregas genitais, saliências labioescrotais e seio urogenital)<sup>7-9</sup>.

Dependendo do sexo genético do embrião (46,XY ou 46,XX), ocorrerá a formação de testículos ou ovários, processo conhecido como determinação sexual; a diferenciação sexual, por sua vez, diz respeito a processos subseqüentes à formação das gônadas, ou seja, ao surgimento de genitais internos e externos<sup>7-9</sup>.

O papel do cromossomo Y como determinante da masculinidade já era conhecido desde o final dos anos 1950, quando teve início o estudo do cariótipo humano. A seguir, a análise de portadores de diversas aberrações numéricas e estruturais dos cromossomos sexuais indicou a existência de uma região no braço curto do cromossomo Y envolvida especificamente na diferenciação testicular. Finalmente, o estudo molecular de homens 46,XX cujo cromossomo X paterno carregava um segmento do braço curto do cromossomo Y e de mulheres 46,XY com microdeleções nessa região permitiu que se chegasse ao gene *SRY* (sex-determining region on the Y chromosome), localizado na região 1A1 do braço curto desse cromossomo e que tem papel fundamental na determinação do testículo a partir da gônada indiferenciada. Estudos subseqüentes mostraram, porém, que o controle da gonadogênese masculina é um processo muito complexo, dependendo de outros genes presentes nos autossomos e no cromossomo X<sup>10-12</sup>.

Em embriões de sexo genético masculino (46,XY), por volta da sétima semana, a presença do gene *SRY* faz com que as células de Sertoli se diferenciem a partir de células epiteliais e se agrupem, formando cordões que englobam as células sexuais primitivas – que se tornam, assim, espermatogônias. Esses cordões desenvolvem-se para formar túbulos seminíferos, túbulos retos e rede testicular. As células de Leydig podem ser observadas entre os túbulos a partir da oitava semana<sup>7-9</sup>.

Uma vez diferenciado o testículo, este é responsável por conduzir tanto a regressão dos primórdios dos genitais internos femininos quanto a diferenciação dos condutos internos e genitais externos masculinos. A partir da sétima semana, as células de Sertoli produzem o hormônio anti-mülleriano (HAM), que induz a regressão dos dutos de Müller, cujos resquícios são representados pelo utrículo prostático e apêndices testiculares. A ação do HAM ocorre por via parácrina, de modo que cada testículo é responsável pela destruição do duto de Müller de seu lado<sup>13</sup>. A partir da oitava/nona semana, as

células de Leydig produzem testosterona, que estabiliza os dutos de Wolff e permite sua diferenciação em epidídimos, canais deferentes, vesículas seminais e ducto ejaculatório. A ação local da testosterona sobre os dutos de Wolff é muito mais importante que sua ação sistêmica, de modo que cada testículo é também responsável pela diferenciação do ducto de Wolff de seu lado<sup>14</sup>. A próstata surge, por volta da 10ª semana, a partir de evaginações endodérmicas do seio urogenital<sup>8</sup>.

A testosterona é convertida pela enzima 5 $\alpha$ -redutase tipo 2 em dihidrotestosterona (DHT), andrógeno mais potente que viriliza os rudimentos genitais externos entre a nona e a 12ª semanas de gestação. Pela ação desse hormônio, o tubérculo genital dá origem à glândula e aos corpos cavernosos; as pregas genitais alongam-se juntamente com o tubérculo e fundem-se para formar o corpo esponjoso; ocorre fusão das saliências labioescrotais na linha média, originando a bolsa escrotal; e o seio urogenital dá origem à uretra peniana. Na glândula, uma invaginação ectodérmica forma a porção balânica da uretra, que se une à porção peniana por volta da 12ª semana; o prepúcio envolve quase por completo a glândula em torno da 14ª semana. A migração dos testículos da cavidade pélvica para a bolsa escrotal inicia-se por volta da 28ª semana, completando-se, em geral, em torno da 32ª<sup>7-9</sup>.

A gonadotrofina coriônica humana (hCG), produzida pelo sinciotrofoblasto, estimula a secreção de testosterona pelas células de Leydig durante o período crítico da diferenciação sexual masculina, ou seja, a primeira metade da gestação. A partir de então, o hormônio luteinizante (LH) do próprio feto é necessário para a continuidade do estímulo das células de Leydig, de modo a promover a completa descida testicular e o crescimento peniano<sup>7-9</sup>.

Em embriões de sexo genético feminino (46,XX), a ausência do *SRY* faz com que as gônadas permaneçam no estágio indiferenciado até o final da 10ª semana, quando se inicia a diferenciação dos ovários. Para a manutenção ovariana, é necessária a presença de dois cromossomos X íntegros, caso contrário acelera-se o processo de degeneração dos folículos ovarianos e a gônada torna-se disgenética, ou seja, constituída somente de tecido conjuntivo, sem elementos da linhagem germinativa<sup>7-9</sup>.

Uma vez que não há produção de HAM, os dutos de Müller se desenvolvem para formar o trato genital feminino (útero, trompas e porção superior da vagina). Na ausência de altas concentrações locais de andrógenos, não há diferenciação dos dutos de Wolff, que persistem como vestígios embrionários (epoóforo, paraóforo, dutos de Gartner). Na falta de estímulo pela DHT, o tubérculo genital dá origem à glândula e à haste do clitóris, as pregas genitais aos pequenos lábios, as saliências labioescrotais aos grandes lábios, e o seio urogenital divide-se para formar a uretra feminina e a porção inferior da vagina<sup>7-9</sup>.

### **Definição de ambigüidade genital. Quem deve ser investigado?**

A AG no recém-nascido configura uma situação de emergência que exige do pediatra não só preocupação com possíveis complicações em curto prazo – já que algumas de suas

etiologias, como a forma perdedora de sal da hiperplasia adrenal congênita e algumas síndromes malformativas, podem ser potencialmente letais –, mas também em longo prazo, pois falhas no processo de definição do sexo acarretam prejuízos irreparáveis ao paciente e à família<sup>1,2,5,6,15</sup>.

No entanto, nem sempre o médico dá a devida atenção ao exame da genitália do recém-nascido e, em vários casos, o achado de uma anomalia genital é feito por um membro da família. É importante o conhecimento de variações da normalidade que, para o profissional menos experiente, podem ser confundir com AG, como no caso de prepúcio mais desenvolvido no clitóris sem tecido cavernoso, que não configura hipertrofia do clitóris, ou o excesso de adiposidade em região pubiana, que pode dar a falsa impressão de micropênis. Por outro lado, a não palpção de gônadas em uma genitália de aspecto masculino, freqüentemente considerada apenas como criptorquidia bilateral, pode ser o modo de apresentação de meninas com hiperplasia adrenal congênita com grau extremo de virilização intra-uterina<sup>1,2,5,6</sup>.

A associação de criptorquidia e hipospádia deve alertar ainda mais o pediatra. Em 1999, Kaefer et al.<sup>16</sup> avaliaram 79 pacientes, entre os quais a incidência de ADS chegou a 32%. Quando a gônada não foi palpada ao exame clínico, o risco de ADS foi três vezes maior do que quando se palpava a gônada. De forma análoga, quanto mais grave a hipospádia, maior foi a probabilidade de se detectar uma ADS. Portanto, em casos como esses, é mais seguro encaminhar a criança a um serviço especializado para avaliação diagnóstica.

O critério diagnóstico proposto por Danish<sup>17</sup> em 1982 é dos mais citados na literatura e facilmente aplicável à prática médica. De acordo com ele, há AG se estiver presente qualquer uma das características listadas a seguir.

Em genitália de aparente aspecto masculino: (1) gônadas não palpáveis; (2) tamanho peniano esticado abaixo de -2,5 desvios padrão em relação à média para a idade (Tabela 1); (3) gônadas pequenas, ou seja, maior diâmetro inferior a 8 mm; (4) presença de massa inguinal (que poderá corresponder a útero e trompas rudimentares); (5) hipospádia.

Em genitália de aparente aspecto feminino: (1) diâmetro clitoriano superior a 6 mm; (2) gônada palpável em saliência labioescrotal; (3) fusão labial posterior; (4) massa inguinal que possa corresponder a testículos.

De acordo com Danish, qualquer das alterações mencionadas é suficiente para levantar a suspeita de AG, de modo que casos de hipospádia isolada ou criptorquidia bilateral devem ser investigados para que não se deixe de diagnosticar uma ADS.

Não se fixando em critérios rígidos, pode-se dizer que uma genitália é ambígua sempre que ofereça dificuldade para o médico (supostamente conhecedor das variantes da normalidade de uma genitália externa) atribuir o sexo à criança. É fundamental, porém, diferenciar AG de malformação genital,

**Tabela 1** - Tamanho peniano (em cm) para diferentes idades

Idade	Média ± DP	Média - 2,5 DP
RN de 30 semanas	2,5±0,4	1,5
RN de 34 semanas	3,0±0,4	2,0
RN de termo	3,5±0,4	2,5
0-5 meses	3,9±0,8	1,9
6-12 meses	4,3±0,8	2,3
1-2 anos	4,7±0,8	2,6
2-3 anos	5,1±0,9	2,9
3-4 anos	5,5±0,9	3,3
4-5 anos	5,7±0,9	3,5
5-6 anos	6,0±0,9	3,8
6-7 anos	6,1±0,9	3,9
7-8 anos	6,2±1,0	3,7
8-9 anos	6,3±1,0	3,8
9-10 anos	6,3±1,0	3,8
10-11 anos	6,4±1,1	3,7
Adulto	13,3±1,6	9,3

DP = desvio padrão; RN = recém-nascido.

como ocorre na epispádia, na inversão peno-escrotal parcial ou total e na agenesia de pênis ou clitóris, que não devem ser consideradas ADS<sup>1,2,5,6</sup>.

### A importância da história clínica e do exame físico

Na anamnese, devem ser avaliados os antecedentes gestacionais, com especial atenção ao uso de medicamentos e a sinais de virilização materna; história de baixo peso ao nascimento<sup>18</sup>; antecedentes familiares, como consangüinidade entre os pais, casos semelhantes, história familiar de atraso ou avanço puberal, infertilidade, hipertensão arterial na infância ou mortes inexplicadas nos primeiros meses de vida, entre outros<sup>1,2,5,6,19,20</sup>.

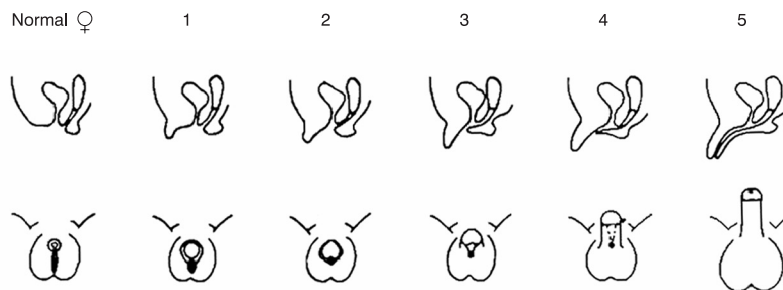
Quanto ao exame físico, deve-se ter em mente que "os achados no exame dos genitais não definem o diagnóstico etiológico, mas podem priorizar a realização de exames". Deve-se procurar por dismorfismos ou malformações (em especial de coluna e anorretais) que configurem um quadro sindrômico e avaliar os genitais externos. Na criança maior, é importante avaliar também o estado nutricional, pressão arterial, presença de pêlos sexuais, acne e sinais puberais. A genitália externa deve ser avaliada determinando o grau de virilização (Figura 1), com análise do tamanho do falo; da posição do meato uretral; da presença de intróito vaginal ou abertura de seio urogenital; do grau de fusão, simetria, pigmentação e enrugamento das saliências labioescrotais; e da presença de massas inguinais, assim como a localização e tamanho das gônadas<sup>1,2,5,6,15,19,20</sup>.

A classificação dos graus de virilização da genitália externa de 1 a 5 proposta por Prader<sup>21</sup> para meninas virilizadas com hiperplasia adrenal congênita também é de grande utilidade para descrição de outras ADS.

### Os exames laboratoriais iniciais

Embora a definição do sexo genético não seja suficiente para que se tomem decisões acerca do sexo de criação, sua realização é fundamental para direcionar a investigação laboratorial. O exame do cariótipo permite ainda detectar alterações numéricas ou estruturais em cromossomos sexuais ou autossomos, em cariótipos homogêneos ou em mosaico (mais de uma linhagem de células somáticas em um mesmo indivíduo oriundas da mesma fonte genética), e também a presença de quimerismo (mais de uma linhagem de células somáticas em um mesmo indivíduo oriundas de fontes genéticas diferentes). Os exames de cromatina sexual (X e Y) não devem substituir o exame de cariótipo, devido à possibilidade de falsos positivos e negativos inerentes à técnica e às dificuldades de interpretação em casos complexos<sup>1,2,5,6,15,19,20</sup>.

As aberrações numéricas ou estruturais dos cromossomos sexuais e o quimerismo 46,XX/46,XY determinam anomalias da determinação gonadal; assim sendo, sua detecção indica a necessidade de realizar biópsia gonadal para definição diagnóstica. Por sua vez, anomalias autossômicas são mais freqüentemente observadas em quadros de anomalias



Grau 1 = genitália de aspecto feminino, com somente aumento do falo; Grau 2 = maior aumento do falo, associado à fusão posterior das saliências labioescrotais, sem seio urogenital; Grau 3 = importante aumento do falo, associado à fusão quase completa das saliências labioescrotais, e presença de seio urogenital com abertura perineal; Grau 4 = falo de aspecto peniano, associado à fusão completa das saliências labioescrotais, e presença de seio urogenital com abertura perineal na base do falo; Grau 5 = falo de aspecto peniano bem desenvolvido, associado à fusão completa das saliências labioescrotais, e presença de seio urogenital com abertura no corpo do falo ou balânica.

**Figura 1** - Classificação de Prader para os graus de ambigüidade genital

congênitas múltiplas associadas à deficiência de crescimento e de desenvolvimento neuropsicomotor<sup>1,2,5,6,15,19,20</sup>.

Nos casos de AG sem gônadas palpáveis, a hipótese de hiperplasia adrenal congênita deve ser investigada mesmo antes do resultado do cariótipo, por ser esta a principal causa de AG em recém-nascidos e pelo fato de a forma perdedora de sal ser potencialmente letal. Esta geralmente se manifesta por hiponatremia, hipercalemia, acidose metabólica e hipovolemia a partir da segunda ou terceira semana de vida (ou até mais tarde), quando a criança já está em casa. Como a principal causa de hiperplasia adrenal congênita é a deficiência da 21-hidroxilase, ao menos a mensuração da 17-OH-progesterona sérica deve ser realizada nesses casos e, quando possível, realizar também a avaliação freqüente (diária ou a cada 2 dias) de sinais clínicos, do peso e das dosagens séricas de sódio e potássio<sup>1,2,5,6</sup>.

Os exames hormonais e o cariótipo devem ser realizados em serviços especializados, assim como a avaliação por imagem de útero, gônadas, próstata e seio urogenital, que é necessária, porém nem sempre conclusiva<sup>1,2,5,6,15,19,20</sup>. Os procedimentos mais utilizados são ultra-sonografia em associação com genitografia (ou uretrocistografia miccional retrógrada) e, menos freqüentemente, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética da região pélvica<sup>22,23</sup>. A laparoscopia vem sendo realizada com maior freqüência e traz maior precisão a essa avaliação; a ela deve se associar, sempre que possível, cistoscopia intra-operatória, que fornece informações importantes a respeito da presença ou não de seio urogenital<sup>24,25</sup>.

### Principais etiologias

São várias as classificações das ADS encontradas na literatura, uma vez que os critérios para agrupar as diversas anomalias são bastante heterogêneos<sup>6,15,19</sup>. Como consequência da enorme complexidade do assunto, todas elas podem ser questionadas em alguns de seus aspectos. Até mesmo na mais recente classificação das ADS, realizada por um grupo

de pesquisadores experientes no assunto – o chamado Consenso de Chicago –, não foram totalmente eliminados problemas em relação à terminologia e não foi possível afastar totalmente algum grau de estigmatização. Em primeiro lugar, a sugestão de incluir o cariótipo no nome da doença supõe, erroneamente, que os pacientes não tenham conhecimento do que significa ser 46,XY ou 46,XX. Embora a discussão a respeito da nomenclatura seja bem vinda, deve-se continuar na busca de termos alternativos que sejam realmente neutros e não tragam, em si, a conotação de um sexo que pode não condizer com o escolhido para aquele paciente em particular. De todo modo, a sugestão feita pelo Consenso de Chicago de substituir o termo intersexo por ADS teve uma acolhida unânime<sup>2</sup>.

Abaixo estão listadas algumas das mais freqüentes etiologias das ADS.

A forma clássica da hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21-hidroxilase (ADS – 46,XX – fetal – 21-hidroxilase) é uma das principais causas de ADS e a mais freqüente causa de virilização (cerca de 80 a 90% dos casos) de fetos de sexo genético feminino (46,XX). Pode se manifestar sob duas formas clínicas, virilizante simples (VS) e perdedora de sal (PS). A forma VS corresponde a 20 a 30% dos casos e determina AG em recém-nascidos do sexo feminino; quando não tratada, acarreta em ambos os sexos virilização pós-natal progressiva, com sinais e sintomas evidentes de pseudopuberdade precoce (aumento do clitóris, aumento do pênis sem correspondente aumento testicular, pubarca, hirsutismo, acne, engrossamento da voz, avanço da velocidade de crescimento e maturação esquelética). Na forma PS, que corresponde a 70 a 80% dos casos, as manifestações clínicas incluem, além do quadro de virilização pré-natal no sexo feminino e pós-natal em ambos os sexos, desde formas graves de desidratação hiponatrêmica e hipercalemica, vômitos, acidose metabólica, choque hipovolêmico e óbito, se não houver tratamento adequado, até quadros mais discretos, em que



somente são observados baixo ganho ponderal, alterações de eletrólitos e atividade plasmática da renina aumentada. Nesses casos, há risco de desidratação e choque quando as crianças são submetidas a situações de estresse sem o adequado tratamento glico e mineralocorticoide<sup>1,2,5,6,15,19,20</sup>.

Dentre as causas de AG em fetos de sexo genético masculino (46,XY), destacam-se a insensibilidade parcial aos andrógenos (ADS – 46,XY – insensibilidade parcial aos andrógenos) e a deficiência da enzima 5 $\alpha$ -redutase (ADS – 46,XY – deficiência da 5 $\alpha$ -redutase), que, ao nascimento, se manifestam por graus variados de micropênis, hipospádia e criptorquidia, sendo, portanto, praticamente clinicamente indistinguíveis entre si, bem como de outras causas de deficiência de virilização de fetos masculinos. O diagnóstico definitivo freqüentemente depende de extensa avaliação laboratorial<sup>1,2,5,6,15,19,20</sup>. Na puberdade, a insensibilidade parcial aos andrógenos caracteriza-se por ginecomastia e pouca virilização genital e pilificação corpórea, ao passo que, na deficiência de 5 $\alpha$ -redutase, há virilização genital, embora nem sempre com aumento peniano adequado, ausência de ginecomastia e hipoplasia ou ausência de próstata<sup>26</sup>.

Finalmente, dentre as causas de AG ligadas a distúrbios da determinação gonadal, destacam-se a disgenesia gonadal parcial (ADS – 46,XY – disgenesia gonadal parcial) e o hermafroditismo verdadeiro (ou ADS ovotesticular). A disgenesia gonadal parcial é caracterizada pela presença de cariótipo 46,XY, sem mosaïcismo, em indivíduos com diferenciação testicular parcial ou gônadas disgenéticas, evidência de derivados dos dutos de Müller e AG sem sinais clínicos da síndrome de Turner. O hermafroditismo verdadeiro é também um diagnóstico histológico; caracteriza-se pela presença de tecido ovariano (com folículos) e testicular (com túbulos seminíferos, com ou sem espermatozoides) no mesmo indivíduo, em uma mesma gônada (denominada ovotestis) ou em gônadas opostas<sup>1,2,5,6,15,19,20</sup>.

### **O sexo de criação**

Na grande maioria das vezes, o diagnóstico do sexo é realizado ao nascimento de forma correta e sem qualquer dificuldade, com base apenas nas características da genitália externa. Em situações normais, há concordância entre genitais externos (sexo genital externo) e internos (sexo genital interno), gônadas (sexo gonadal) e sexo cromossômico. A produção hormonal (sexo endocrinológico) tem papel fundamental tanto a partir da puberdade, quando os indivíduos desenvolvem caracteres sexuais secundários e capacidade reprodutiva, quanto durante o desenvolvimento fetal<sup>27</sup>. Finalmente, a concordância entre os sexos cromossômico, gonadal, genital interno, genital externo e endocrinológico pode ficar prejudicada se não houver a correspondente identificação psicológica do indivíduo (sexo psicológico). Além do que, deve-se levar em conta sua inserção social em um ou outro sexo (sexo social)<sup>1,2</sup>.

Entretanto, em situações patológicas, ele somente pode ser alcançado se forem levados em conta outros dados. Frente

a uma criança com AG, o objetivo principal é o diagnóstico preciso da etiologia desse distúrbio, o que permitirá a correta definição do sexo<sup>1,2,28</sup>, a estimativa do risco de malignização gonadal e da época adequada da gonadectomia (quando indicada)<sup>29-31</sup>, a definição da época e do tipo de correção cirúrgica reconstrutiva da genitália<sup>32</sup>, a previsão quanto ao desenvolvimento de caracteres sexuais secundários espontâneos<sup>26</sup>, a necessidade de terapia de reposição ou substituição, a possibilidade de fertilidade futura<sup>33,34</sup> e, finalmente, o aconselhamento genético e o acompanhamento psicológico-psicoterápico da família e do paciente<sup>35-37</sup>.

### **Aspectos socioculturais, legais e éticos**

Há evidências de que a definição do sexo de criação e aceitação da sexualidade difere significativamente entre várias sociedades e culturas, quer por aspectos sociais, culturais ou religiosos. Na maioria das sociedades, a posição social e econômica dos homens difere da alcançada pelas mulheres de forma significativa, e o sexo masculino parece oferecer nesses casos mais e melhores opções de vida. A bagagem cultural do próprio médico pode também influenciar de alguma forma na decisão do sexo de criação, o que reforça a importância da equipe interdisciplinar<sup>38</sup>. Portanto, na discussão com a família para a tomada da decisão do sexo de criação, não se deve deixar de ponderar sobre aspectos sociais, culturais, étnicos e religiosos próprios daquela família ou da sociedade onde ela está inserida<sup>38,39</sup>.

Do ponto de vista legal, no Brasil, o Conselho Federal de Medicina (Resolução nº 1664 de maio de 2003) estabelece, no Artigo 2, que "pacientes com ADS devem ter assegurada uma conduta de investigação precoce com vistas a uma definição adequada do gênero e tratamento em tempo hábil". Ainda de acordo com o Conselho Federal de Medicina, no Artigo 4, "é necessária uma estrutura mínima que permita a realização de exames hormonais, genéticos, de imagem e de patologia. Para a definição final e adoção do sexo de criação, é obrigatória a existência de equipe multiprofissional, que assegure o conhecimento nas áreas de pediatria, endocrinologia pediátrica, endocrinologia, genética, psiquiatria infantil e cirurgia". É uma exigência legal, portanto, que o ambiente de avaliação garanta segurança e suporte no acompanhamento. No entanto, não são todos os hospitais que contam com profissionais com experiência nessa área.

A família tem todo o direito à assistência médica e jurídica, apoio e informações sobre o problema e suas conseqüências durante todo o processo de avaliação. O paciente, dependendo da idade e condições de entendimento, também pode participar da definição de seu próprio sexo. Está determinado pelo Conselho Federal de Medicina que "no momento da definição final do sexo, os familiares ou responsáveis legais e, eventualmente, o paciente, devem estar devidamente informados de modo a participar da decisão do tratamento proposto".

Quando a revisão de registro de nome e sexo legal é solicitada para crianças que já possuem uma identidade psicológica e social ou para adolescentes, esse processo requer avaliação profunda e detalhada, feita por vários profissionais. É fundamental a participação da família e, quando possível, do próprio interessado (o paciente), na decisão do sexo de criação e na programação terapêutica, em especial, a época da(s) cirurgia(s) corretiva(s). Esse é geralmente um processo longo e que exige muita colaboração do paciente e dedicação da equipe médica. Considera-se hoje que alguns registros podem ser modificados, desde que essa mudança seja feita para a real integração social e psicológica dos pacientes.

É importante salientar que, nos últimos anos, um movimento liderado por sociedades de pacientes com ADS tem combatido fortemente a prática realizada por alguns médicos ou equipes de tomar decisões unilaterais a respeito da definição do sexo de criação e do tratamento da AG. Isso adquire maior relevância quando essas decisões foram realizadas com informações incompletas às famílias e as correções cirúrgicas genitais foram precoces e definitivas. No contexto ético atual, esta decisão tem que ser totalmente compartilhada com os responsáveis do (ou o próprio, quando possível) paciente. A família deve receber todas as informações e ter o tempo que for necessário para participar da definição junto com a equipe médica do sexo de criação e do planejamento cirúrgico de correção dos genitais<sup>40-44</sup>.

### Considerações finais

Apesar de as ADS com AG serem relativamente raras na população e pouco observadas na prática diária do pediatra, seu diagnóstico precoce e correto requer atenção médica adequada, de modo a possibilitar o estabelecimento do prognóstico (puberdade, fertilidade e neoplasia), o planejamento terapêutico e o aconselhamento genético. Isso reduz de forma acentuada a ansiedade da família e o risco de problemas psicológicos e sociais. Uma equipe interdisciplinar atuando em serviço terciário é fundamental para o sucesso diagnóstico e terapêutico. O pediatra é peça-chave nessa equipe, pois frequentemente será o responsável pelas primeiras informações dadas à família e deverá assumir o papel de interlocutor entre esta e a equipe interdisciplinar, respeitando suas particularidades sociais, culturais, econômicas e religiosas.

### Agradecimentos

A todos aqueles que direta ou indiretamente têm contribuído para o crescimento do Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS) da FCM – UNICAMP, como os Drs. Antonia Paula Marques-de-Faria, Maria Tereza Matias Baptista, Maricilda Palandi de Mello, Roberto Benedito de Paiva-e-Silva, Márcio Lopes Miranda, Suzana Guimarães Moraes, a assistente social Mariângela Ceschini, os residentes, os alunos de graduação e pós-graduação, os estagiários, os pacientes e as famílias.

### Referências

1. Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics Pediatrics. 2000;106:138-42.
2. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA; International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics. 2006;118:e488-500.
3. Ogilvy-Stuart AL, Brain CE. Early assessment of ambiguous genitalia. Arch Dis Child. 2004;89:401-7.
4. Nelson CP, Gearhart JP. Current views on evaluation, management, and gender assignment of the intersex infant. Nat Clin Pract Urol. 2004;1:38-43.
5. Eugster EA, Hains D, DiMeglio LA. Initial management of infants with intersex conditions in a tertiary care center: a cautionary tale. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006;19:191-2.
6. Hughes IA. Intersex. BJU Int. 2002;90:769-76.
7. Migeon CJ, Wisniewski AB. Human sex differentiation and its abnormalities. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003;17:1-18.
8. Hughes IA. Minireview: sex differentiation. Endocrinology. 2001;142:3281-7.
9. Guerra-Junior G, Maciel-Guerra AT. A determinação e diferenciação sexual normais: atualização. Arq Bras Endocrinol Metab. 1997;41:191-7.
10. Vilain E. Genetics of sexual development. Annu Rev Sex Res. 2000;11:1-25.
11. Wilhelm D, Palmer S, Koopman P. Sex determination and gonadal development in mammals. Physiol Rev. 2007;87:1-28.
12. Pannetier M, Mandon-Pepin B, Copelli S, Fellous M. Molecular aspects of female and male gonadal development in mammals. Pediatr Endocrinol Rev. 2004;1:274-87.
13. MacLaughlin DT, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance: an update. Adv Exp Med Biol. 2002;511:25-38.
14. Hannema SE, Hughes IA. Regulation of Wolffian duct development. Horm Res. 2007;67:142-51.
15. Sultan C, Paris F, Jeandel C, Lumbroso S, Galifer RB. Ambiguous genitalia in the newborn. Semin Reprod Med. 2002;20:181-8.
16. Kaefer M, Diamond D, Hendren WH, Vemulapalli S, Bauer SB, Peters CA, Atala A, Retik AB. The incidence of intersexuality in children with cryptorchidism and hypospadias: stratification based on gonadal palpability and meatal position. J Urol. 1999;162:1003-6.
17. Danish RK. Intersex problems in the neonate. Indian J Pediatr. 1982;49:555-75.
18. de Andrade Machado Neto F, Moreno Morcillo A, Trevas Maciel-Guerra A, Guerra-Junior G. Idiopathic male pseudohermaphroditism is associated with prenatal growth retardation. Eur J Pediatr. 2005;164:287-91.
19. Frimberger D, Gearhart JP. Ambiguous genitalia and intersex. Urol Int. 2005;75:291-7.
20. Hyun G, Kolon TF. A practical approach to intersex in the newborn period. Urol Clin North Am. 2004;31:435-43, viii.
21. Prader A. Genital findings in the female pseudo-hermaphroditism of the congenital adrenogenital syndrome; morphology, frequency, development and heredity of the different genital forms. Helv Paediatr Acta. 1954;9:231-48.

22. Tokgoz H, Turksoy O, Toparli S. The importance of preoperative radiological assessment in intersex patients. *Pediatr Surg Int.* 2006;22:873-4.
23. Biswas K, Kapoor A, Karak AK, Kriplani A, Gupta DK, Kucheria K, et al. Imaging in intersex disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17:841-5.
24. Denes FT, Cocuzza MA, Schneider-Monteiro ED, Silva FA, Costa EM, Mendonca BB, et al. The laparoscopic management of intersex patients: the preferred approach. *BJU Int.* 2005;95:863-7.
25. Chertin B, Koulikov D, Alberton J, Hadas-Halpern I, Reissman P, Farkas A. The use of laparoscopy in intersex patients. *Pediatr Surg Int.* 2006;22:405-8.
26. Hiort O, Reinecke S, Thyen U, Jurgensen M, Holterhus PM, Schon D, Richter-Appelt H. Puberty in disorders of somatosexual differentiation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16 Suppl 2:297-306.
27. Damiani D, Damiani D, Ribeiro TM, Setian N. Brain sex: just beginning to pave the way. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49:37-45.
28. Thyen U, Richter-Appelt H, Wiesemann C, Holterhus PM, Hiort O. Deciding on gender in children with intersex conditions: considerations and controversies. *Treat Endocrinol.* 2005;4:1-8.
29. Robboy SJ, Jaubert F. Neoplasms and pathology of sexual developmental disorders (intersex). *Pathology.* 2007;39:147-63.
30. Cools M, Drop SL, Wolffebuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev.* 2006;27:468-84.
31. Fallat ME, Donahoe PK. Intersex genetic anomalies with malignant potential. *Curr Opin Pediatr.* 2006;18:305-11.
32. Crouch NS, Creighton SM. Minimal surgical intervention in the management of intersex conditions. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17:1591-6.
33. Brown J, Warne G. Practical management of the intersex infant. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:3-23.
34. Warne GL, Grover S, Zajac JD. Hormonal therapies for individuals with intersex conditions: protocol for use. *Treat Endocrinol.* 2005;4:19-29.
35. Dayner JE, Lee PA, Houk CP. Medical treatment of intersex: parental perspectives. *J Urol.* 2004;172:1762-5.
36. Parisi MA, Ramsdell LA, Burns MW, Carr MC, Grady RE, Gunther DF, et al. A Gender Assessment Team: experience with 250 patients over a period of 25 years. *Genet Med.* 2007;9:348-57.
37. Gollu G, Yildiz RV, Bingol-Kologlu M, Yagmurlu A, Senyucler MF, Aktug T, Gokcora IH, Dindar H. Ambiguous genitalia: an overview of 17 years' experience. *J Pediatr Surg.* 2007;42:840-4.
38. Kuhnle U, Krahl W. The impact of culture on sex assignment and gender development in intersex patients. *Perspect Biol Med.* 2002;45:85-103.
39. Creighton SM, Liao LM. Changing attitudes to sex assignment in intersex. *BJU Int.* 2004;93:659-64.
40. Daaboul J, Frader J. Ethics and the management of the patient with intersex: a middle way. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14:1575-83.
41. Spinola-Castro AM. Importance of ethical and psychological features in the intersex management. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49:46-59.
42. Kirtane J. Ethics in intersex disorders. *Issues Med Ethics.* 2000;8:47-8.
43. Hester JD. Intersex(es) and informed consent: how physicians' rhetoric constrains choice. *Theor Med Bioeth.* 2004;25:21-49.
44. Hermer L. Paradigms revised: intersex children, bioethics & the law. *Ann Health Law.* 2002;11:195-236.

**Correspondência:**

Gil Guerra-Júnior  
Departamento de Pediatria, FCM, UNICAMP  
Cidade Universitária Zeferino Vaz, s/nº  
Caixa Postal, 6111  
CEP 13083-970 – Campinas, SP  
Tel.: (19) 3521.7322  
E-mail: gilguer@fcm.unicamp.br