

JULIANA GABRIEL RIBEIRO DE ANDRADE

***ESTUDO RETROSPECTIVO SOBRE CRESCIMENTO,
PUBERDADE ESPONTÂNEA E ANOMALIAS
ASSOCIADAS EM PACIENTES COM DISGENESIA
GONADAL PARCIAL 46,XY.***

Campinas
2010

JULIANA GABRIEL RIBEIRO DE ANDRADE

***ESTUDO RETROSPECTIVO SOBRE CRESCIMENTO,
PUBERDADE ESPONTÂNEA E ANOMALIAS
ASSOCIADAS EM PACIENTES COM DISGENESIA
GONADAL PARCIAL 46,XY.***

**Dissertação de Mestrado apresentada
à Pós-Graduação da Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas, para obtenção do
título de Mestre Saúde da Criança e do
Adolescente, área de concentração
Saúde da Criança e do Adolescente.**

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª Andrea Trevas Maciel-Guerra

Campinas
Unicamp
2010

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

An24e Andrade, Juliana Gabriel Ribeiro de
Estudo retrospectivo sobre crescimento, puberdade espontânea e anomalias associadas em pacientes com disgenesia gonadal parcial 46, XY / Juliana Gabriel Ribeiro de Andrade . Campinas, SP : [s.n.], 2010.

Orientador : Andréa Trevas Maciel-Guerra
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Diferenciação dos sexos, Anomalias na. 2. Disgenesia gonadal. 3. Crescimento. 4. Puberdade. I. Maciel-Guerra, Andréa Trevas. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês : “Growth, pubertal development and associated anomalies in patients with XY partial gonadal dysgenesis”

Keywords: • Sex differentiation disorders
• Gonadal dysgenesis
• Growth
• Puberty

Titulação: Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

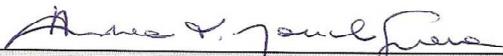
Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Andréa Trevas Maciel-Guerra
Prof^o. Dr^o. Ângela Maria Spinola e Castro
Prof^a. Dr^a. Maria Tereza Matias Baptista

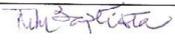
Data da defesa: 10-02-2010

Banca Examinadora de Dissertação de Mestrado

Aluno (a) Juliana Gabriel Ribeiro de Andrade


Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Andrea Trevas Maciel Guerra

Membros:
Professor (a) Doutor (a) Angela Maria Spinola e Castro

Professor (a) Doutor (a) Maria Tereza Matias Baptista


Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 10/02/2010

DEDICATÓRIA

Ao meu Pai, um grande homem, o qual eu faço questão de dar motivos
de orgulho.

À minha mãe, mulher de fibra, que foi e sempre será meu porto seguro.

Ao meu irmão, amigo e companheiro, por seu amor incontestável.

À minha família, pelo apoio e confiança.

Aos meus amigos, que são a família que eu escolhi.

À minha orientadora, que foi além da simples orientação.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho é fruto de uma grande guinada. Chegar até aqui implicou em escolhas e renúncias. Deixo aqui meus agradecimentos a todos os que contribuíram nesta caminhada.

Aos meus professores do IEDE, que fizeram despertar um sonho e sempre me incentivaram a ampliar meu mundo e correr atrás do meu potencial. Em especial, Dra. Mônica, Dra. Dayse e Dra. Vera.

Aos amigos que me apoiaram no momento da decisão de sair do Rio de Janeiro e buscar um sonho em Campinas. Principalmente aquelas que fizeram questão de deixar marcado que uma amizade não morre com a distância. Flávia, Renata, Ana Lígia, Monaliza, Lu, Fernandinha, Ana Paula, amo vocês!

À minha família, que por zelo e amor não concordaram com minha partida, mas me apoiaram mesmo assim. E que estavam presentes em todos os momentos, difíceis e gratificantes, apoiando e incentivando, mesmo que secretamente torcessem para que eu voltasse mais rápido. Foram pequenos gestos de carinho, telefonemas, que fizeram a grande diferença neste começo em Campinas. Minha mãe, que mesmo contra minha vinda, esteve do meu lado desde a escolha da primeira *kitnet* à defesa do mestrado. Ao meu pai, que com seu método socrático, sempre fez de tudo para me ver crescer e melhorar. Ao meu irmão, aquele que mais sentiu a minha partida e ainda assim não deixou de estar ao meu lado. A minha avó Léa, que orava por mim todos os dias. Á minha Tivó, que além do carinho, muitas vezes completou a feira da semana. Aos tios Márcia e Arapuan, que foram meu “GPS” na vida e no papel e ainda me deram um colchão para dormir. Aos meus “dindos” Regina e Paulinho, que nunca deixaram de estar presentes, nem que fosse por um plástico bolha para estourar nos momentos de angústia. A todos os tios e primos que se preocuparam, que apoiaram e torceram em todos os momentos.

Aos meus amigos de Campinas, que se tornaram minha família e que nos momentos difíceis, nunca deixaram de estar presentes. Queridos: Vinícius

(Vini), Ana Claudia (mais que especial), Fernanda, Filipi, Rachel, Fábio (Baiano), Leonel (Barata), Ricardo (Pexe), Inaiá, Gabriel, Mariana, Samanta, Wilon, Wênia. Vocês hoje fazem parte da minha vida e vão morar para sempre no meu coração!

À minha colega de AP, Danúbia, que me agüenta todos os dias e que hoje eu posso dizer que além de amiga, você é uma irmã!

Às pessoas da Unicamp, que me receberam de braços abertos e fizeram do meu sonho realidade! Dra. Andrea, Dr. Gil, Dra. Antônia, Profª Maricilda, Roberto, Suzana, Lígia, Mariângela, Lucélia, as residentes Flávia, Pri, Cecília, Keyla, Georgete, Mariana, Fabíola 1e Fabíola 2, obrigada por tudo!

Ao pessoal do laboratório de Cito (em especial a Jô e o Henry) e do CBMEG (em especial: Mara, Carol, Carol, Fer2, Fer4, Flavinha e Reginaldo), que foram muito mais do que colegas de laboratório.

Aos meus amigos do forró e da academia, que foram a válvula de escape nos momentos de tensão.

Aos meus colegas de trabalho do Centro de Saúde Jardim Ipaussurama, pelo convívio diário.

E a todas as outras pessoas, que com suas participações especiais, tornaram esta jornada mais suave e alegre.

OBRIGADA POR TUDO!

*"Não deixe que a saudade sufoque, que a rotina acomode, que o medo impeça de
tentar.
Desconfie do destino e acredite em você.
Gaste mais horas realizando que sonhando, fazendo que planejando, vivendo que
esperando porque, embora quem quase morre esteja vivo, quem quase vive já
morreu."
(O Quase – Luiz Fernando Veríssimo)*

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	11
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	13
LISTA DE TABELAS	14
RESUMO	15
ABSTRACT	16
1. INTRODUÇÃO	17
1.1. Histórico	18
1.2. Diferenciação Sexual	20
1.2.1. Determinação e diferenciação sexual normais	20
1.2.2. Fatos e Teorias sobre a diferenciação sexual em vertebrados	22
1.3. Conceito e classificação dos DDS	23
1.3.1. Conceitos Básicos	23
1.3.2. Classificação	24
1.3.3. Distúrbios da diferenciação gonadal	26
1.4. Disgenesias Gonadais em presença do cromossomo Y	27
1.5. A Disgenesia Gonadal Parcial XY	28
1.5.1. Conceito	28
1.5.2. Etiologia	28
1.5.3. Histologia	29
1.5.4. Quadro Clínico	30
1.5.5. Diagnóstico	30
1.5.6. Diagnóstico Diferencial	30
1.5.7. Tratamento e manejo	31
1.5.8. Neoplasias	32
2. JUSTIFICATIVA	33
3. OBJETIVOS	34
3.1. Objetivos Gerais	34
3.2. Objetivos Específicos	34
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	35
4.1. Casuística	35
4.2. Metodologia	38
4.2.1. Dados Gerais	38

4.2.2. Dados de história clínica e exame físico	38
4.2.3. Exames complementares	39
4.2.4. Crescimento	39
4.2.5. Puberdade espontânea	40
4.3. Aspectos Éticos e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	40
5. RESULTADOS	41
5.1. Dados Gerais	41
5.2. Dados de História Clínica e Exame Físico	43
5.3. Exames Complementares	43
5.4. Crescimento e Puberdade espontânea	48
6. DISCUSSÃO	51
7. CONCLUSÕES	56
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
9. ANEXOS	62
9.1. Anexo 1: Ficha de coleta de dados	62
9.2. Anexo 2: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	65

LISTA DE ABREVIATURAS

AG	Ambigüidade Genital
CP	Cavidade pélvica (Tabela 2)
<i>DAX-1</i>	<i>DSS-AHC critical region on the X chromosome</i>
DDS	Distúrbios da Diferenciação Sexual
DG	Disgenesia Gonadal
DHT	Diidrotestosterona
DNM	Desenvolvimento neuromotor
DP	Desvio-padrão
DSD	<i>Disorders of sex development</i>
EIE/Elisa	enzimo-imunoensaio
EQL	Eletroquimiluminescência
ESPE	<i>European Society for Paediatric Endocrinology</i>
GIEDDS	Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo
F	Sexo Feminino (Tabela 1)
FSH	<i>Follicle-stimulating hormone</i> (Hormônio Folículo-Estimulante)
GD	<i>Gonadal dysgenesis</i>
HAM	Hormônio Anti-Mulleriano
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HC	Hospital das Clínicas
hCG	<i>Human chorionic gonadotrophin</i> (Gonadotrofina coriônica humana)
I	Sexo indefinido (Tabela 1)
ITU	Infecção do Trato Urinário
LH	<i>Luteinizing hormone</i> (Hormônio Luteinizante)
<i>Lhx 9</i>	<i>Lim Homeobox Domain Gene 9</i>

M	Sexo masculino (Tabela 1)
NCHS	<i>National Center of Health Statistics</i>
PHF	Pseudo-hermafroditismo feminino
PHM	Pseudo-hermafroditismo masculino
RIE	Radioimunoensaio
<i>SF1</i>	<i>Steroidogenic factor 1</i>
SLE	Saliência labioescrotal
SISCREs	Sistema de análise do crescimento
<i>SOX9</i>	<i>SRY</i> homeobox 9
<i>SRY</i>	<i>sex-determining region on the Y chromosome</i>
TDF	<i>Testis Determining Factor</i>
TL	Testosterona livre
TT	Testosterona total
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
USA	<i>United States of America</i>
<i>WT1</i>	<i>Wilm's tumor 1</i>

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	O Deus Hermaphroditus.	19
Figura 2	Estadiamento de Prader para ambigüidade genital.	36
Figura 3	Concentração de FSH em diferentes idades (obs: limite superior 12,4 mUI/mL). a) considerando todos os dados; b) excluindo o valor extremo do paciente 3 para melhor visualização.	44
Figura 4	Boxplot mostrando a variação dos valores de FSH (em mUI/mL) nas diferentes faixas etárias, na amostra estudada.	45
Figura 5	Concentração de LH em diferentes idades (obs: limite superior 8,6 mUI/L).	46
Figura 6	Boxplot mostrando a variação dos valores de LH (em mUI/mL) nas diferentes faixas etárias, na amostra estudada.	46
Figura 7	Concentração de testosterona total em diferentes idades (obs: limite inferior 2,86 ng/ml).	47
Figura 8	Boxplot mostrando a variação dos valores de testosterona total (em ng/mL) nas diferentes faixas etárias, na amostra estudada.	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Nova classificação dos DDS segundo o Consenso de Chicago.	26
Tabela 2	Descrição da casuística.	37
Tabela 3	Dados de história clínica e exame físico dos 11 pacientes com disgenesia gonadal parcial 46,XY avaliados no presente trabalho.	42
Tabela 4	Dados relativos ao crescimento, desenvolvimento puberal e genital dos 11 pacientes com disgenesia gonadal parcial 46,XY avaliados no presente trabalho.	49
Tabela 5	Evolução dos estadios puberais de 6 pacientes no decorrer do seguimento clínico.	50

RESUMO

Introdução: A disgenesia gonadal (DG) parcial XY, caracterizada por disgenesia testicular e genitais internos e externos ambíguos em indivíduos com cariótipo 46,XY, é uma causa rara de distúrbio da diferenciação do sexo, de prognóstico ainda não completamente elucidado e etiologia ainda desconhecida. No entanto, o conhecimento a respeito de sua evolução clínica, da ocorrência de puberdade espontânea e de anomalias associadas é fundamental para definição do sexo de criação e orientação das famílias. Além disso, como genes responsáveis pela diferenciação testicular agem como promotores do crescimento, é possível haver associação dessa afecção com distúrbios do crescimento pré e pós-natal. **Objetivo:** Avaliar características clínicas associadas a esse distúrbio da diferenciação gonadal: antecedentes gestacionais e familiares, crescimento, puberdade espontânea e anomalias associadas. **Sujeitos e Métodos:** Análise retrospectiva dos dados contidos nos prontuários de 11 pacientes com DG Parcial XY criados no sexo masculino e com ao menos um dos testículos situado na bolsa escrotal. Estes pacientes haviam sido objeto de extensa avaliação clínica, histopatológica e molecular entre 1996 e 1998. **Resultados:** A maioria dos pacientes atingiu altura final dentro do canal de crescimento, e todos tiveram puberdade espontânea, apesar de níveis elevados de LH em alguns casos; apenas um necessitou de reposição de andrógenos para completar o desenvolvimento puberal. Havia níveis elevados de FSH e grave oligospermia; deficiência mental foi observada em três casos e hipotireoidismo em dois. **Discussão:** Portadores de DG parcial XY criados no sexo masculino e que tenham ao menos um testículo típico têm bom prognóstico quanto à puberdade espontânea, embora haja possibilidade de falência secundária das células de Leydig; já o prognóstico quanto à função reprodutora é reservado. Não há indicações de que haja distúrbios do crescimento pré e pós-natal associados à disgenesia testicular. Apesar do pequeno número amostral, a maior frequência de déficit cognitivo e hipotireoidismo observada nesta amostra indica que é necessário haver especial atenção a estas possíveis anomalias associadas.

ABSTRACT

Introduction: XY partial gonadal dysgenesis (GD), characterized by ambiguous internal and external genitalia in 46,XY subjects, is a rare cause of disorder of sex development. Both prognosis and etiology are still unknown. However, knowledge regarding natural history, spontaneous puberty and associated anomalies is essential to define sex of rearing and to discuss the prognosis with the parents. In addition, as genes responsible for testicular differentiation act as growth promoters, there may be an association of this disorder with pre and postnatal growth deficiency. **Aim:** To evaluate the clinical features associated with this disorder of gonadal differentiation: gestational and family history, growth, spontaneous puberty and associated anomalies. **Subjects and Methods:** Retrospective analysis of data from the clinical files of 11 patients with XY partial GD reared as males and who had at least one testis located in the scrotum. These patients had been subject to careful clinical, histopathological and molecular evaluation between 1996 and 1998. **Results:** Most patients attained final height within the limits of their growth channel, and all had spontaneous pubertal development, though some had high levels of LH. Only one needed androgen replacement to complete puberty. There were high levels of FSH and severe oligospermia. Mental deficiency was observed in three cases and hypothyroidism in two. **Discussion:** Patients with XY partial GD with at least one topic testis have good prognosis regarding spontaneous puberty, though there is a possibility of secondary Leydig cells' failure; there is no good prognosis regarding reproductive function. There are no indications on pre or postnatal growth deficiency associated with testicular dysgenesis. Despite the small sample size, the higher frequency of cognitive deficit and hypothyroidism indicates that there must be special attention to these associated disorders.

1. INTRODUÇÃO

Deparar-se com um caso de ambigüidade genital é uma situação difícil para toda equipe de saúde que assiste a crianças recém-nascidas. Se, por um lado, o diagnóstico diferencial rápido se faz importante, pela possibilidade de configurar-se uma emergência neonatal, por outro a designação sexual dita pelo médico pode ter repercussões importantes, tanto psicológicas quanto sociais, na família e por toda a vida da criança.

Além da dificuldade imposta pela responsabilidade de dar tal notícia à família, a decisão é ainda mais delicada quando se leva em consideração a complexidade da fisiopatologia, a grande diversidade de apresentações clínicas e, o mais importante, o vasto leque de possibilidades diagnósticas. Fatores prognósticos (como adaptação ao sexo social, possibilidade de puberdade espontânea, fertilidade e altura final) também variam com a etiologia.

Muitas afecções que levam a ambigüidade genital ainda não têm sua fisiopatologia completamente esclarecida. Um exemplo é a disgenesia gonadal (DG) parcial XY, caracterizada por disgenesia testicular e genitais internos e externos ambíguos em indivíduos com cariótipo 46,XY. A maioria dos trabalhos publicados sobre esta afecção se limita a descrever as características gonadais, genitais e hormonais dos pacientes. Alguns mais recentes dizem respeito a tentativas de elucidação diagnóstica (verificando mutações em genes relacionados a outras patologias já conhecidas), mas pouco se sabe sobre o quadro clínico de uma forma mais ampla e sobre a evolução desses pacientes após o diagnóstico.

O conhecimento a respeito dos mecanismos de diferenciação testicular e ovariana normais é, logicamente, fundamental para a compreensão dos distúrbios da diferenciação gonadal. Nesse sentido, desde os anos 1960 existem teorias que associam a diferenciação testicular ao crescimento somático em vertebrados. Em determinadas espécies, é a velocidade do crescimento embrionário quem determina o tipo de gônada, masculina ou feminina. Em seres humanos, há trabalhos que demonstram que embriões 46,XY crescem mais rapidamente que os 46,XX desde os primeiros estágios após a fertilização, e que existe associação entre retardo de crescimento intra-

uterino e deficiência de virilização dos genitais externos em fetos do sexo masculino. É possível, portanto, que distúrbios da diferenciação gonadal estejam associados a distúrbios do crescimento somático.

Uma vez que a DG parcial XY é um distúrbio da diferenciação gonadal raro e de origem ainda desconhecida na maioria dos casos, a avaliação de um grupo de pacientes com essa afecção permitiria verificar se há associação com distúrbios do crescimento pré e pós-natal e contribuiria, ainda, para a caracterização de seu prognóstico de forma mais abrangente.

1.1. Histórico

Desde os primórdios da humanidade, a mitologia e a religião buscavam respostas para questões que a ciência ainda não conseguia explicar, entre elas aquelas referentes ao nascimento de crianças com sexo indefinido (1). Existem registros de casos supostamente de distúrbios da diferenciação sexual desde a antiguidade, e o próprio termo “hermafrodita”, que tem origem na mitologia grega, pode ter sido uma tentativa de explicar casos de crianças com ambigüidade genital que morriam logo após o nascimento (possivelmente em decorrência de hiperplasia adrenal congênita).

De acordo com a mitologia, o deus *Hermes* e a deusa *Afrodite* tiveram um filho chamado *Hermaphroditos* (Figura 1). Era um rapaz de extrema beleza que costumava se banhar em fontes e ficar admirando sua imagem refletida na água. Ao passar pela fonte da cidade de *Halicarnassus*, despertou o amor da ninfa desta fonte, *Salmacis*. Como não retribuía seu amor, a Ninfa pediu aos Deuses que trouxessem seu amado para junto dela, para que pudessem viver unidos em toda a eternidade, enquanto *Hermaphroditos* preferia a morte a ficar ao lado da ninfa. Ambos os desejos foram atendidos: quando *Hermaphroditos* foi se banhar na fonte, os deuses os uniram fisicamente, dando origem a um ser especial, que unia traços femininos e masculinos e que morreu em seguida (1).



Figura 1. O Deus Hermaphroditus. Fonte: www.renevidal-sculpteur.com

Ao longo do tempo, pessoas com ambigüidade genital sofreram todo tipo de julgamento até que seus quadros fossem relacionados a um problema médico. Enquanto na Grécia Antiga os “intersexos” eram reverenciados e mortos, na Idade Média esta era uma questão pouco mencionada e associada a “punição divina” ou a “seres enviados pelo diabo” (2). Já no Renascimento, os europeus viam os indivíduos com intersexo como curiosidades ou erros da natureza, possibilitando a redução do preconceito de cunho religioso. Ao longo do tempo, esses casos foram perdendo a conotação mística, e a evolução da cultura e da medicina preparou as condições para o estudo científico dos estados intersexuais. No entanto, somente no século XIX, época da Revolução Industrial, momento em que a mulher começou a aumentar seu papel na sociedade e a Ginecologia passou a ser reconhecida como especialidade médica, esses casos começaram a ser estudados e publicados. Recentemente, como será visto adiante, um consenso internacional propôs o abandono do termo intersexo, substituído por distúrbio da diferenciação do sexo (DDS), e a padronização da investigação e manejo desses indivíduos pela comunidade médica.

1.2. Diferenciação Sexual

1.2.1. Determinação e diferenciação sexual normais

A compreensão da fisiopatologia e do quadro clínico dos DDS depende do conhecimento sobre determinação e diferenciação sexual normais (4). A determinação sexual ocorre na gametogênese, quando um espermatozóide que contém um cromossomo X ou Y dá origem, ao fecundar um óvulo contendo um cromossomo X, a um zigoto com 23 pares de cromossomos, sendo 22 pares de cromossomos chamados *autossomos* e 2 *cromossomos sexuais* – a constituição cromossômica 46,XX ou 46,XY determinará o sexo genético do embrião, respectivamente feminino ou masculino.

A diferenciação gonadal começa em torno da terceira semana gestacional, quando as células germinativas primordiais começam a migrar da parede do saco vitelínico em direção ao local onde se desenvolvem as cristas genitais. Essas cristas começam a surgir em cada lado do embrião em torno da quarta semana, mas é na quinta semana que as células germinativas as alcançam e penetram em seu interior, formando a chamada gônada primitiva ou indiferenciada. Participam da formação desta gônada primitiva os genes *WT1* (5), *SF-1* (6) e *DAX-1* (7).

Em torno da sétima semana, na presença do gene *SRY* (*sex-determining region on the Y chromosome*), localizado na região 1A1 do cromossomo Y, é iniciada uma cascata de eventos que culmina na diferenciação da gônada primitiva (bipotencial) em testículo. O gene *SRY*, antigamente chamado “fator de diferenciação testicular” (TDF – *Testis Determining Factor*), produz uma proteína que atua como fator de transcrição, regulando a ação de outros genes (8). Na ausência do cromossomo Y e na presença de dois cromossomos X íntegros e das células germinativas, a gônada primitiva se diferencia em ovário em torno da décima semana gestacional.

No estágio indiferenciado, tanto embriões de sexo genético masculino quanto feminino apresentam dois pares de primórdios de condutos genitais internos: os dutos de Müller, que dão origem aos genitais internos

femininos, e os de Wolff, precursores da genitália interna masculina. A definição dos genitais internos masculinos começa ainda na sétima semana, quando o testículo em formação começa a produzir o hormônio anti-Mülleriano (HAM), que leva à regressão do ducto de Müller por ação parácrina, de modo que cada gônada é responsável apenas pela regressão das estruturas ipsilaterais. Em torno da oitava semana, o testículo em formação já é capaz de produzir testosterona, hormônio que estimulará (também de forma parácrina) o desenvolvimento do ducto de Wolff em estruturas genitais internas masculinas (epidídimos, ducto deferentes, vesículas seminais e ductos ejaculatórios). Em embriões do sexo feminino, na ausência desses estímulos hormonais, o ducto de Wolff não se desenvolve e o de Müller se diferencia nas estruturas genitais internas femininas (trompas, útero e porção superior da vagina).

Em embriões de ambos os sexos, os rudimentos genitais externos encontrados no estágio indiferenciado compreendem o tubérculo genital, as pregas genitais, as saliências lábio-escrotais e o seio urogenital. A genitália externa masculina é formada pela ação da diidrotestosterona (DHT), andrógeno que é um metabólito mais potente da testosterona, formado a partir desta última pela ação da enzima 5α -redutase do tipo 2. Esse hormônio se liga ao receptor androgênico com maior afinidade que a testosterona, e é responsável pela virilização dos genitais externos e formação da próstata. Por ação da DHT, o tubérculo genital dá origem à glândula e à maior parte do corpo do pênis, as pregas genitais se alongam e se fundem na linha média, dando origem à porção ventral do pênis, as saliências lábio-escrotais formam a bolsa escrotal e o seio urogenital origina a uretra peniana. Na ausência desse estímulo hormonal, a genitália externa segue diferenciação feminina, com o tubérculo genital originando o clitóris, as pregas genitais os pequenos lábios e as saliências lábio-escrotais os grandes lábios; o seio urogenital se divide, dando origem à uretra feminina e à porção inferior da vagina.

1.2.2. Fatos e teorias sobre a diferenciação testicular em vertebrados

Segundo Mittwoch (1), há basicamente dois modos pelos quais o sexo pode ser determinado em vertebrados: ou o zigoto está predeterminado geneticamente a se desenvolver como macho ou fêmea, ou o sexo é imposto gradualmente por fatores ambientais agindo sobre um zigoto de sexo indeterminado. Em muitos répteis, por exemplo, o sexo é determinado pela temperatura de incubação (9).

Paralelamente aos avanços que levaram à descoberta de genes envolvidos na determinação sexual, outras linhas de pesquisa se concentram em diferenças quantitativas entre embriões de sexo masculino e feminino, mostrando que em embriões de diversos tipos de mamíferos os testículos crescem mais rapidamente que os ovários, e que diferenças em tamanho podem ser detectadas antes de qualquer evidência de diferenciação histológica, sugerindo que o crescimento rápido seja um pré-requisito para a formação dos testículos (10,11).

O crescimento mais acelerado de embriões humanos do sexo masculino pode ser observado por ultrassonografia antes que os testículos iniciem a produção hormonal (12), e embriões 46,XY produzidos por fertilização *in vitro* têm, em média, maior número de células que os 46,XX dois dias após a fertilização (13), indicando que a diferenciação sexual começa, na verdade, logo após a concepção (14). Além disso, estudos de expressão do gene *Sry* em gônadas de embriões de ratos mostraram que um aumento na proliferação celular é o primeiro efeito identificável da expressão gênica (15).

Atualmente a idéia de que um único gene do cromossomo Y seja responsável pela diferenciação testicular está dando lugar à percepção de que esse gene, em cooperação com outros fora do cromossomo Y, aumenta a proliferação das células nas quais se expressa (1). Sugere-se que os genes requeridos para a diferenciação testicular levem a um aumento da taxa metabólica, no que parece ser uma característica quase universal dos machos em mamíferos (16). A compreensão atual de que os genes da diferenciação testicular agem como promotores do crescimento, e, portanto, devem interagir de algum modo com fatores ambientais, pode ajudar a explicar diversos

distúrbios da diferenciação do sexo e até mesmo levar a tratamentos mais efetivos (1).

Em relação a fatores ambientais, Alejandro *et al*, 2002 (17) demonstraram que a nutrição intraútero interfere na formação gonadal, e que embriões subnutridos têm menor número de células de Sertoli nos testículos. Recentemente, tem sido demonstrada a associação entre pseudo-hermafroditismo masculino idiopático e retardo de crescimento intra-uterino (18). O baixo peso ao nascer parece estar relacionado a maior incidência de anomalias da genitália externa, como criptorquidia e hipospádia. O mecanismo ainda não foi elucidado, mas postula-se que fatores genéticos ou ambientais influenciariam no desenvolvimento gonadal do feto tanto quanto em seu desenvolvimento global (18).

1.3. Conceitos e Classificação dos Distúrbios da Diferenciação do Sexo

1.3.1. Conceitos básicos

Falhas na diferenciação gonadal durante a embriogênese podem levar ao surgimento não de ovários e testículos normais, mas sim de gônadas disgenéticas, testículos rudimentares ou disgenéticos e de coexistência de tecido gonadal masculino e feminino no mesmo indivíduo (hermafroditismo).

Entende-se por *gônada disgenética* (em fita ou *streak*) aquela constituída somente por tecido fibroso, sem função hormonal ou capacidade de produção de gametas, e sem estruturas que permitam caracterizá-la como testículo ou ovário. O *testículo rudimentar ou disgenético*, por sua vez, é caracterizado histologicamente por anomalias tubulares e intersticiais em graus variáveis, associadas a fibrose e hialinização. Clinicamente se apresenta com anomalias na regressão mülleriana, na diferenciação dos dutos de Wolff e na virilização da genitália externa, indicando função deficiente das células de Leydig e Sertoli (19). Já o termo *hermafroditismo* é empregado nos casos em que há tecido ovariano e testicular no mesmo indivíduo, em gônadas separadas ou na mesma gônada (denominada ovotestis).

Quando a diferenciação gonadal ocorre normalmente e em consonância com o sexo genético do embrião, porém há distúrbios na diferenciação dos genitais internos e (ou) externos, fala-se em *pseudo-hermafroditismo*. O *pseudo-hermafroditismo masculino* (PHM) caracteriza-se por sexo genético e gonadal masculino e virilização parcial ou ausente dos genitais externos e internos. No *pseudo-hermafroditismo feminino* (PHF) o sexo genético e gonadal é feminino e há virilização dos genitais externos em graus variáveis.

1.3.2. Classificação

Os DDS são um grupo de situações clínicas onde não há correspondência entre os vários sexos do indivíduo (genético, gonadal e fenotípico), com ou sem ambigüidade genital. Desta forma, situações clínicas como homens 46,XX, onde o sexo genético é feminino e o fenótipo é na maioria das vezes completamente masculino, e a disgenesia gonadal pura 46,XY, na qual há genitais internos e externos tipicamente femininos, se enquadram dentro deste grande grupo dos DDS.

Na classificação antiga, os casos de DDS eram divididos em quatro grupos (20): distúrbios da diferenciação gonadal, pseudo-hermafroditismo masculino, pseudo-hermafroditismo feminino, e “*outros*”, este último incluindo anomalias congênitas do aparelho reprodutor não associadas a aberrações cromossômicas, anomalias gonadais ou afecções endócrinas.

Entre os *Distúrbios da Diferenciação Gonadal* estão diversas afecções associadas a disgenesias gonadais, hermafroditismo verdadeiro, homem XX, síndromes de regressão testicular, síndrome de Turner e aberrações do cromossomo X sem fenótipo de Turner e síndrome de Klinefelter e suas variantes.

No grupo do *Pseudo-Hermafroditismo Masculino* estão diversas condições que levam a deficiência de produção de testosterona (hipogonadismo hipogonadotrófico, hipoplasia ou agenesia de células de Leydig, erros inatos da biossíntese de testosterona), deficiência do metabolismo dos andrógenos nos tecidos periféricos (defeito no receptor de

andrógenos e deficiência de 5 α -redutase tipo 2), persistência dos dutos de Müller e quadros sindrômicos.

A principal causa de *Pseudo-Hermafroditismo Feminino* é a hiperplasia congênita das adrenais (na maioria das vezes por deficiência da enzima 21-hidroxilase, seguida por deficiência da 11-beta-hidroxilase e da 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2); pode ainda ser decorrente de deficiência de aromatase placentária, transferência placentária de andrógenos (doença materna virilizante, uso de medicamentos) e quadros sindrômicos.

Entre os *Outros* DDS estão a seqüência de Rokitansky, epispádia, hipospádia balânica isolada, criptorquidia isolada e agenesia de pênis ou de clitóris.

Recentemente foi publicado um consenso internacional propondo nova nomenclatura para classificar os pacientes com ambigüidade genital, numa tentativa de uniformizar a designação dessas afecções e diminuir o estigma que trazem para os pacientes palavras como “intersexo”, “ambigüidade” e “hermafrodita”, entre outras, substituindo-as por DDS (3). Os pseudo-hermafroditismos masculino e feminino passaram a ser incluídos no grupo dos DDS 46,XY e 46,XX, respectivamente, e o termo hermafroditismo verdadeiro foi substituído por “DDS ovotesticular” (Tabela 1). Será necessário algum tempo, porém, para que se verifique as vantagens e desvantagens dessa nova classificação e a adesão de médicos e pesquisadores à nova nomenclatura.

Tabela 1: Nova classificação dos DDS segundo o Consenso de Chicago:

DDS por alteração nos cromossomos sexuais	DDS 46,XY	DDS 46,XX
45,X (Síndrome de Turner e variantes)	Distúrbios da diferenciação gonadal (testicular): Disgenesia gonadal pura (Síndrome de Swyer); Disgenesia gonadal parcial; Regressão testicular; DDS ovotesticular	Distúrbios da diferenciação gonadal (ovariano): Disgenesia gonadal pura; DDS ovotesticular
47,XXY (Síndrome de Klinefelter e variantes)	Distúrbios da síntese ou ação dos andrógenos: Defeitos de síntese androgênica (p.ex, deficiência de 17-hidroxiesteróide desidrogenase, deficiência de 5 α -redutase tipo 2); defeitos na ação androgênica (Síndromes de Insensibilidade androgênica), defeito no receptor de LH, defeitos na síntese e aç do AMH e receptor de AMH (Síndrome de persistência do ducto de Muller)	Excesso de Andrógenos: fetal (p.ex, deficiência de 21-hidroxilase), fetoplacentaria (p.ex, deficiência de aromatase), materna (p.ex, luteoma, exógeno)
45,X/46,XY (Disgenesia gonadal mista; DDS ovotesticular)		
46,XX/46,XY (DDS ovotesticular por quimera)	Outros: ex, hipospádia severa, extrofia de cloaca	Outros: p.ex, associação MURCS, extrofia de cloaca

1.3.3. Distúrbios da diferenciação gonadal

Dentre os DDS, tanto naqueles com cariótipo 46,XY quanto 46,XX e também em casos de aberrações de cromossomos sexuais, há distúrbios da diferenciação gonadal associados a disgenesia gonadal (DG). As DGs, caracterizadas por deficiência de desenvolvimento da gônada no período fetal, representam cerca de 1% a 20% dos casos de DDS em diferentes casuísticas (21-24). O hipodesenvolvimento gonadal pode ser tão grave a ponto de tratar-se de uma gônada completamente disgenética (*streak*) ou ser mais leve, levando a quadros intermediários de desenvolvimento gonadal (disgenesia testicular ou ovariana).

1.4. Disgenesias Gonadais em presença do cromossomo Y

A presença de duas gônadas disgenéticas em indivíduos com complemento cromossômico normal, seja 46,XX ou 46,XY, determina fenótipo feminino e hipogonadismo primário, levando à chamada DG pura. No caso de pacientes XY, a DG pura determina ainda risco de gonadoblastoma nas gônadas disgenéticas.

Já em quadros intermediários de disgenesia testicular em indivíduos com cromossomo Y em seu material genético, o fenótipo pode variar desde o predominantemente masculino até o predominantemente feminino, passando por quadros de evidente ambigüidade genital. Nos testículos disgenéticos, que podem ocorrer bilateralmente ou estarem associados a *streak* contralateral, os achados histológicos variam desde gônadas com predomínio de tecido fibroso e poucas estruturas tubulares até alterações leves como diminuição do diâmetro tubular médio, do número de células germinativas e do número de células de Sertoli e de Leydig (25). O grau de comprometimento da função testicular na vida embrionária determina o grau de virilização da genitália interna e externa, levando à variabilidade no fenótipo.

Esses quadros intermediários de disgenesia testicular podem ser classificados histologicamente em DG mista, na qual há uma gônada disgenética e um testículo disgenético contralateral, e DG parcial, caracterizada por testículos disgenéticos bilateralmente (25). O quadro histológico de DG mista é mais freqüentemente observado em indivíduos com mosaicismo 45,X/46,XY, enquanto que naqueles com cariótipo 46,XY sem mosaicismo predomina a DG parcial (26, 27).

Com o tempo, a denominação DG mista foi consagrada pelo uso para designar os casos de disgenesia testicular com cariótipo 45,X/46,XY e o termo DG parcial XY para aqueles com cariótipo 46,XY, independentemente do quadro histológico (26, 27,28).

Nos indivíduos com cariótipo 45,X/46,XY, além da ambigüidade genital e das questões a ela relacionadas (como definição do sexo de criação, risco de malignização gonadal e genitoplastias), associam-se sinais clínicos da síndrome de Turner: baixa estatura, alta freqüência de alterações cardíacas,

renais e de vias urinárias e de doença tireoideana auto-imune, entre outras (27).

1.5. A Disgenesia Gonadal Parcial XY

1.5.1. Conceito

A DG parcial XY é também conhecida como disgenesia gonadal incompleta, atípica, pseudo-hermafroditismo masculino disgenético ou, pela nova classificação, DDS 46,XY disgenético.

1.5.2. Etiologia

Apesar de ser considerada por alguns autores uma variante da DG pura XY, diferentemente desta não se encontram mutações no gene *SRY* nesses pacientes (29), nem em outros genes sabidamente participantes da diferenciação gonadal (30-33).

Em 1996, Fuqua *et al.* (30) não detectaram mutações nos genes *WT1* e *SOX9* em uma família com casos recorrentes de DG parcial XY. No ano seguinte, o mesmo grupo publicou os resultados da análise do gene *SRY* em tecido gonadal de 16 pacientes com esse mesmo diagnóstico, sem que fossem encontradas mutações em nenhum dos casos (31). Ottolenghi *et al.* (32) estudaram o gene *LHX9* (*Lim Homeobox Domain Gene 9*) em um grupo de pacientes com subdesenvolvimento gonadal (desde disgenesia testicular até agonadismo) e não encontraram mutações nesse gene. Por sua vez, Tagliarini *et al.* (33) pesquisaram mutações nos genes *SRY* e *WT1* em dez pacientes com DG Parcial XY e em nenhum dos casos estudados havia mutações nestes genes.

Casos familiares de DG parcial XY e associação com outros distúrbios da diferenciação gonadal foram também descritos em nosso serviço. Entre eles, há a recorrência de DG parcial XY, associada ainda à DG pura XY na mesma irmandade, em decorrência de mutação no gene *SRY* (34) e a

associação de DG parcial XY, DG pura XX e DG pura XY na mesma família, por mutação em homozigose no gene *SF1* (35).

Efeitos ambientais também já foram estudados como prováveis fatores etiológicos da DG parcial XY. Em 2001, após avaliar uma tendência secular de declínio da função hormonal, do índice de fecundidade e do aumento do número de gestações obtidas após tratamento médico na Dinamarca, um grupo de pesquisadores propôs uma entidade nosológica chamada “síndrome da disgenesia testicular” (36).

De acordo com esses autores, casos de criptorquidismo e hipospádia ditos “idiopáticos”, além de casos de infertilidade ou baixa fertilidade masculina e também de tumor testicular em pacientes até então ditos “normais” poderiam ter um fator etiológico comum ligado a um defeito no desenvolvimento testicular intra-útero. Esse grupo levantou a hipótese de que fatores ambientais (disruptores endócrinos) poderiam responder por parte destes achados.

1.5.3. Histologia

Histologicamente podem ser encontrados na DG parcial XY diferentes graus de distúrbio da diferenciação testicular, podendo variar desde um testículo com características próximas da normalidade até uma gônada quase caracterizada como “em fita”. No primeiro caso, não raro há diagnósticos errôneos de testículo “pré-púbere” ou “em fase estática do desenvolvimento”. Por esse motivo, a avaliação histológica de pacientes com quadro clínico compatível com DG parcial deve ser feita de forma minuciosa, observando os índices que auxiliam no diagnóstico das disgenesias mais leves. Estes índices são o diâmetro tubular médio; a gravidade da hipoplasia tubular, o índice de fertilidade tubular, a gravidade da hipoplasia germinal, o número de células de Sertoli por corte tubular; e o grau de hiperplasia de células de Sertoli (19).

Essa avaliação rigorosa permite detectar, em todos os casos, alguma alteração no diâmetro médio dos túbulos seminíferos (hipoplasia tubular, que pode ser leve, marcante ou grave) e também algum grau de

redução do Índice de Fertilidade Tubular, que é uma estimativa da média do número de células germinativas por corte tubular (hipoplasia germinal, que pode ser leve, marcante ou grave) (19).

1.5.4. Quadro Clínico

As alterações histológicas descritas anteriormente se manifestam clinicamente com baixa produção de HAM e testosterona na vida embrionária. Conseqüentemente, há sub-virilização da genitália externa e presença de derivados de Müller na genitália interna.

O espectro clínico é muito variável e depende do grau de disgenesia, levando conseqüentemente a vários graus de ambigüidade genital (37).

Nos pacientes com genitais externos mais virilizados, nos quais o sexo de criação é definido como masculino, deve-se considerar a possibilidade de subprodução de testosterona e esterilidade futuras; por esse motivo, o desenvolvimento puberal deve ser acompanhado cuidadosamente.

1.5.5. Diagnóstico

A hipótese diagnóstica da DG parcial XY deve ser feita em pacientes com cariótipo 46,XY sem mosaicismo que apresentam ambigüidade genital associada a níveis elevados de gonadotrofinas, particularmente o FSH, e principalmente na presença de derivados dos dutos de Müller. Entretanto, a confirmação depende de avaliação histológica após biópsia das gônadas.

1.5.6. Diagnóstico Diferencial

O principal diagnóstico diferencial se faz com a DG mista, cujo fenótipo genital e gonadal é semelhante. Nessa última, porém, há mosaicismo com linhagem 45,X e podem ser detectados sinais clínicos associados à síndrome de Turner, como baixa estatura e anomalias cardiovasculares e

renais, entre outras. Em vista da necessidade de distinguir entre DG mista e parcial XY, é importante que o exame de cariótipo seja realizado com a contagem de um número de células que permita a exclusão do mosaicismo com alto grau de probabilidade (38,39).

Outro diagnóstico importante a ser considerado em casos de ambigüidade genital interna e externa em indivíduos com cariótipo 46,XY é o DDS ovotesticular (hermafroditismo verdadeiro). A distinção entre essas duas condições é feita por meio do estudo histopatológico das gônadas.

Defeitos da síntese de testosterona também são causa de ambigüidade genital e hipogonadismo hipergonadotrófico, porém com acúmulo de precursores desse hormônio.

1.5.7. Tratamento e Manejo

O principal desafio após o diagnóstico de DG parcial XY em recém-nascidos e lactentes é a escolha do sexo de criação. Em pacientes com disgenesia mais grave e genitália pouco virilizada, a escolha é pelo sexo feminino, desde que o diagnóstico seja precoce e que sejam removidas as gônadas e os derivados de Wolff.

Naqueles com fenótipo mais virilizado e com ao menos um testículo tóxico nos quais a opção tenha sido pelo registro no sexo masculino, deve-se fazer avaliação hormonal periódica, particularmente a partir do início da adolescência, tendo em vista a possibilidade de que venha a ser necessária reposição hormonal masculina. Se esta precisar ser realizada, o seguimento deve incluir exames laboratoriais como PSA, enzimas hepáticas, hemograma e avaliação de massa óssea.

No final da adolescência, deve-se indicar realização de espermograma; em caso de oligospermia pode-se indicar fertilização assistida.

1.5.8. Neoplasias

É alto o risco de transformação neoplásica nas gônadas disgenéticas de indivíduos com DG parcial XY (chegando a 30% em algumas casuísticas) (25). Os principais tumores encontrados são o gonadoblastoma e o disgerminoma (seminoma); assim sendo, há indicação de gonadectomia profilática. Tumores também podem ocorrer nos testículos disgenéticos, particularmente aqueles com disgenesia mais evidente e situados fora da bolsa escrotal. Assim sendo, em pacientes criados no sexo masculino, a possibilidade de manutenção do(s) testículo(s) deve ser avaliada caso a caso.

2. JUSTIFICATIVA

O Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS) da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP vem atuando, há 20 anos, como centro de referência nacional na investigação de casos de ambigüidade genital, tendo reunido uma casuística única no país. Nesse período, foram identificados diversos casos de DG parcial XY; entre eles, 13 pacientes haviam sido estudados entre os anos de 1996 e 1998 por meio de critérios diagnósticos clínicos, histopatológicos, citogenéticos e moleculares homogêneos (19, 33).

Após o diagnóstico, esses pacientes foram encaminhados para acompanhamento no serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas (HC) da UNICAMP, trazendo a oportunidade de obter dados não só sobre crescimento e puberdade espontânea, mas sobre o quadro clínico geral desse indivíduos, que apresentam um distúrbio da diferenciação gonadal raro, de etiologia ainda indefinida, e cujos estudos clínicos têm se restringido às anomalias do aparelho reprodutor.

A maioria dos trabalhos publicados sobre a DG parcial XY trata do diagnóstico neonatal e da conduta inicial. Alguns mais recentes dizem respeito a tentativas de elucidação diagnóstica (verificando mutações em genes relacionados a outras patologias já conhecidas) e sobre o risco de neoplasia gonadal. Pouco se sabe, porém, sobre a evolução desses pacientes após o diagnóstico, o que impossibilita fornecer às famílias um prognóstico mais preciso no momento do diagnóstico.

3. OBJETIVOS

3.1. Geral

Avaliar de forma abrangente as características clínicas e a evolução de portadores de DG parcial XY.

3.2. Específicos

Avaliar desenvolvimento somático, puberdade, fertilidade e presença de anomalias associadas a esse distúrbio da diferenciação gonadal.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. Casuística

Foram incluídos neste trabalho 11 dos 13 pacientes com diagnóstico de DG parcial associada a cariótipo 46,XY diagnosticados no ambulatório do GIEDDS entre 1989 e 1998 e que tiveram suas características genitais e gonadais estudadas por Scolfaro *et al.* (19); dez deles tiveram, ainda, a análise dos genes *SRY* e *WT1* (33). Os 13 pacientes analisados por Scolfaro *et al.* foram selecionados, na ocasião, entre cerca de 200 casos de ambigüidade genital atendidos até então. Dois dos 13 pacientes foram excluídos devido a manifestações clínicas surgidas posteriormente a esse trabalho (19): um por apresentar sinais clínicos da síndrome de Kallman (hipogonadismo hipogonadotrófico associado à anosmia) e outro por apresentar tumor de Wilms, indicando que seja portador da Síndrome de Denys-Drash.

Nenhum dos pacientes havia sido submetido à gonadectomia profilática bilateral, ou seja, todos permaneceram com pelo menos uma das gônadas (testículo) localizada na saliência labioescrotal (espontaneamente ou após orquidopexia) e todos foram criados no sexo masculino.

Dez dos onze pacientes haviam sido encaminhados ao nosso serviço para avaliação de ambigüidade genital e um por testículo não palpável unilateral e história familiar de genitália ambígua (paciente 2, que é primo do paciente 11). Na primeira avaliação, as idades variavam de 14 dias a 8 anos, sendo que nove foram encaminhados no primeiro ano de vida. Na ocasião, quatro ainda não haviam recebido registro civil, todos eles com idade menor ou igual a 3 meses.

Em relação ao exame dos genitais ao nascimento, estes foram classificados de acordo com Prader (40). Dentre eles, 3/11 haviam sido classificados como Prader III, 6/11 Prader IV e 2/11 Prader V. Os dois classificados como Prader V apresentavam criptorquidia; um deles era o paciente 2, primo do paciente 11.

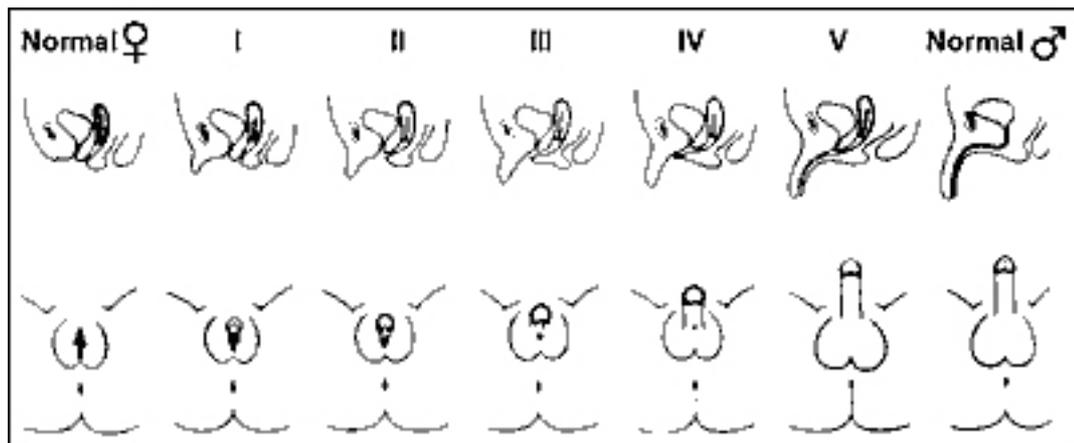


Figura 2: Estadiamento de Prader para ambigüidade genital. (fonte: adaptado de Speiser and White. Endocrine Reviews, 2000) (41)

Os pacientes haviam sido submetidos a biópsia de ambas ou ao menos uma das gônadas. No total, foram obtidos resultados de 19 gônadas (nove à direita e dez à esquerda); duas das gônadas direitas não foram biopsiadas por serem tópicas e sem anormalidades ao exame físico, e uma das gônadas esquerdas era ausente. Das nove gônadas direitas biopsiadas, oito eram testículos disgenéticos e uma era totalmente disgenética (gônada em fita), ou seja, constituída somente por tecido fibroso. Das dez gônadas esquerdas, sete foram classificadas como testículos disgenéticos e três como gônadas disgenéticas. Em nenhum caso havia neoplasia testicular no momento do diagnóstico nem no seguimento clínico.

Em 10/11 pacientes havia sido indicada realização do teste de estímulo com hCG na avaliação inicial em nosso serviço, sendo que nove foram responsivos. No teste de estímulo com gonadotrofina coriônica humana (hCG) foram mensurados níveis androgênicos antes e após a aplicação intramuscular de 3 doses de hCG (de 1500 a 2000 UI), para avaliação da função testicular nos pacientes pré-púberes cujas dosagens basais não foram feitas até 6 meses de vida. O teste foi considerado positivo quando houve um aumento de 150 ng/dl de testosterona em relação ao basal (20)

A Tabela 2 contém os dados da casuística analisada por Scolfaro, especificamente no que se refere aos 11 pacientes avaliados neste trabalho, cujo exame de cariótipo foi feito por meio da análise de 16 células.

Tabela 2- Descrição da casuística

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Idade (1ª consulta)	2m	8a	3m	14d	7m	1m20d	4a	6m	18d	3m	6m
Motivo da consulta	AG	Antecedente familiar de AG	AG	AG	AG	AG	AG	AG	AG	AG	AG
Sexo social (1ª consulta)	M	M	M	I	M	I	M	M	I	I	M
Sexo social definitivo	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
Prader ao nascer	III	V	III	IV	IV	IV	V	IV	III	IV	IV
Teste com hCG (idade)	Resp (6m)	Resp (8a)	Resp (<6m)	NR	Resp (7m)	Resp (8a)	Resp (4a)	Resp (6m)	Resp (7a)	Resp (3m)	Não resp (1a6m)
Testosterona total pré e pós-estímulo (ng/mL)	<0,2 / 4,3	<0,1 / 0,21	0,2 / 0,8	NR	<0,2 / 2,8	<0,1 / 0,27	<0,1 / 0,34	<0,2 / 2,57	<0,2 / 0,12	1,9 / 8,5	<0,1 / <0,1
Gônada direita (tipo, localiz)	Testículo disgenético, SLE	Clinicamente normal (NB), SLE	Testículo disgenético, SLE	Testículo disgenético, SLE	Testículo disgenético, SLE	Clinicamente normal (NB), SLE	Testículo disgenético, inguinal	Testículo disgenético, inguinal	Testículo disgenético, inguinal	NB, inguinal	Gônada disgenética, inguinal
Gônada esquerda (tipo, localiz)	Testículo disgenético, SLE	Gônada disgenética, CP	Testículo disgenético, SLE	Gônada disgenética, SLE	Testículo disgenético, SLE	Testículo disgenético, inguinal	ausente	Testículo disgenético, SLE	Gônada disgenética, impalpável	NB, inguinal	Testículo disgenético, inguinal
Ultra-sonografia abdominal e pélvica	normal	Normal (gônadas não visualizadas)	Normal	Normal (gônadas não visualizadas)	Normal	Normal (abdome); imagem hipocóide em FIE sugestiva de testículo.	Normal (gônadas não visualizadas)	NR	Cistos renais à esquerda	-	Normal
Genitografia	Utrículo masculino desmoldado em uretra prostática de calibre e morfologia normais, com abertura em base do pênis	NR	Vagina em fundo cego e refluxo vesico-ureteral à direita	Normal (divertículo uretral)	Utrículo prostático grau 0	Masculina normal com hipospádia	Normal	NR	Presença de seio urogenital com cavidade cilíndrica bifida que pode corresponder à útero rudimentar	Masculina normal	Presença de seio urogenital, vagina e útero.
Outros exames	Urografia excretora normal	Uretrocistografia miccional normal		Teste da cortrosina normal			Cintilografia testicular inconclusiva; Teste do LHRH: FSH responsivo, LH inconclusivo	Uretrocistografia miccional: bexiga com pequeno pseudodivertículo; RVU grau I à esquerda; uretra prostática normal com hipospádia na base do pênis.	Cintilografia testicular: não encontrada gônada esquerda		

AG= ambiguidade genital; CP= cavidade pélvica; F= Feminino; FIE= fossa ilíaca esquerda; FSH= hormônio folículo estimulante; hCG= gonadotrofina coriônica humana; I= Indeterminado; LH= hormônio luteinizante; localiz= localização; M= masculino; NB= não biopsiado; NR= não realizado; Resp= responsivo; SLE= saliência labioescrotal; TL= testosterona livre; TT= testosterona total.

4.2 Metodologia

Foi realizado um estudo retrospectivo, por meio do levantamento dos prontuários do GIEDDS e do HC - UNICAMP. Desses prontuários foram obtidos os seguintes dados, coletados durante o seguimento nesse hospital e em avaliação recente no ambulatório do GIEDDS nos casos em que haviam perdido seguimento, e que estão anotados em protocolo apresentado no Anexo 1:

4.2.1. Dados gerais (identificação e antecedentes gestacionais e familiares)

Idade atual; idade materna e paterna ao nascimento; naturalidade dos pais; intercorrências gestacionais; tempo de gestação (pré-termo, termo ou pós-termo); peso e comprimento ao nascer; consangüinidade entre os pais; recorrência familiar de ambigüidade genital.

4.2.2. Dados de história clínica e exame físico

Desenvolvimento neuromotor; anomalias congênitas detectadas durante a evolução; presença de dismorfismos; neoplasias testiculares e afecções adquiridas.

4.2.3. Exames complementares

Avaliação retrospectiva do espermograma e da mensuração das concentrações de gonadotrofinas (hormônio folículo-estimulante, FSH, e hormônio luteinizante, LH) e testosterona total, solicitadas em consultas de rotina e realizadas pela técnica de enzimo-imunoensaio (EIE/Elisa) e eletroquimiluminescência (EQL). A faixa de normalidade de FSH para o sexo masculino é de 1,5 a 12,4 mUI/mL, de LH é de 1,7 a 8,6 mUI/mL e de testosterona total é de 2,86 a 8,10 ng/mL.

4.2.4. Crescimento

Foi levantado todo o histórico de crescimento contido no prontuário, dando ênfase às medidas de altura ao diagnóstico e na última consulta encontrada no prontuário.

Os dados de estatura foram transformados em desvios-padrão da média (escore z) por meio do software SISCRE¹, que usa como referência os dados do NCHS 2000. A altura-alvo foi calculada através da fórmula²:

$$\text{Estatura alvo} = \frac{(\text{Estatura da mãe} + \text{estatura do pai} + 13)}{2} + \text{ou} - 6,5 \text{ cm}$$

Foi considerada altura final quando a velocidade de crescimento foi menor ou igual a 0,5 cm/ano, tendo o paciente completado a puberdade (ao menos estágio 4 de Tanner).

¹ MORCILLO e LEMOS-MARINI, **SISCRE - Sistema de análise do crescimento**. Versão Windows, 2002.

² Falkner F, Tanner JM (Eds) Human Growth New York: Plenum Press. Volume 3, pp 104-109.

4.2.5. Puberdade espontânea

A puberdade foi avaliada por meio da idade de surgimento dos primeiros sinais puberais e de sua progressão e expressa de acordo com os estágios de Tanner (42).

As informações obtidas foram organizadas em planilhas no *software* SPSS versão 7.5 (SPSS, Inc., Chicago, USA) e submetidas à análise descritiva, conforme apresentado no próximo tópico.

4.3 Aspectos Éticos e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Este projeto teve caráter retrospectivo, baseado nos dados contidos em prontuários de pacientes cujas primeiras avaliações foram feitas há dez anos. Alguns permaneceram em acompanhamento até hoje, enquanto que outros foram seguidos por períodos de tempo variáveis e poderiam não mais ser localizados. Não foi manipulado qualquer tipo de material biológico, e os pacientes não foram e nem serão identificados de nenhum modo na divulgação do resultado deste trabalho, mantendo assim o sigilo e confiabilidade dos sujeitos da pesquisa e resguardando sua imagem.

Foi solicitada a dispensa de obtenção de consentimento informado dos pacientes ou de seus responsáveis, a qual foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa (Parecer 776/2007 – Anexo 2).

5. RESULTADOS

Após o levantamento dos prontuários, foi observado que apenas quatro pacientes estavam ainda em acompanhamento regular no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do HC da Unicamp (pacientes 5, 7, 8 e 11). Três eram acompanhados em outros ambulatórios do HC – cirurgia pediátrica (paciente 4), urologia (paciente 9) e psiquiatria (paciente 3); um estava em acompanhamento por endocrinologistas pediátricos de outro serviço, o Centro Infantil Boldrini (paciente 10) e três haviam perdido o seguimento em diferentes momentos (pacientes 1, 2 e 6). Em vista da importância do seguimento clínico, os pacientes 1, 2, 3, 4, 6, 9 e 10 foram convidados pelos ambulatórios do GIEDDS e de Endocrinologia Pediátrica a retomar o seguimento. No entanto, os pacientes 2 e 3 continuaram ausentes, sendo que a perda de seguimento do paciente 2 havia sido muito precoce. Assim, foi possível obter ao menos um dado de seguimento clínico em 10 dos 11 casos.

Os resultados deste trabalho encontram-se resumidos nas Tabelas 3 a 5 e nas Figuras 3 a 8.

5.1. Dados gerais (identificação e antecedentes gestacionais e familiares) (Tabela 3)

Os pacientes estudados encontravam-se, no momento da realização deste trabalho, com idades variando entre 12 e 23 anos (em média 18,2 anos).

A idade materna ao nascimento variou de 19 a 46 anos (média 28,8 anos) e a paterna de 16 a 52 anos (média 31,1). A maioria das gestações (8/11) foi a termo; entre as intercorrências gestacionais foram encontradas hipertensão (3 casos), hemorragia (2 casos) e anemia (1 caso).

O peso ao nascimento entre os pacientes nascidos a termo variou entre 2470 e 3750g, com média de 3134g (entre p25 e p50) e o comprimento ao nascer variou entre 46 e 51,5cm, média 48,5 (também entre p25 e p50) (43).

Nenhum dos pacientes tinha história de consangüinidade entre os pais e três tinham história familiar de ambigüidade genital: os pacientes 2 e 11, primos em segundo grau, e o paciente 5.

Tabela 3- Dados de história clínica e exame físico dos 11 pacientes com disgenesia gonadal parcial 46,XY avaliados no presente trabalho.

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Idade atual (anos)	18	21	23	12	18	21	19	17	18	19	15
Idade materna ao nascimento	29	36	38	19	23	46	19	27	32	19	ND
Idade paterna ao nascimento	32	31	38	36	23	52	16	32	28	23	ND
Naturalidade da mãe	Tefé - AM	São João da Boa Vista - SP	ND	Cruzeiro do Sul (PR)	Franca (SP)	Bragança Paulista (SP)	Itatina (CE)	Mogi-guaçu (SP)	Boa Sorte (PI)	Águas de Lindóia (SP)	ND
Naturalidade do pai	Tefé - AM	Caconde-SP	ND	Caitité (BA)	Franca (SP)	Senador Amaral (MG)	Jataizinho (PR)	Santo André (SP)	Parnaguá (PI)	Monte Sião (MG)	ND
Intercorrências gestacionais	HAS	hemorragia	ND	nega	hemorragia	HAS	nega	Anemia, HAS, pré-eclâmpsia	nega	nega	ND
Tempo de gestação	termo	8m	termo	termo	termo	termo	termo	8m	termo	termo	Pós termo
Peso ao nascer	3500	2470	3000	2470*	3000	3550	3750	1650*	2850	2950	2800
Comprimento ao nascer	48	-	48	47	48	51,5	50	41	46	49	48
Consangüinidade entre os pais	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
Recorrência familiar de ambigüidade genital	não	Sim (paciente 11, primo em 2º grau)	não	não	Tia-avó materna e tia paterna#	não	não	não	não	não	Sim (paciente 2, primo em 2º grau)
DNM	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	Normal
Anomalias congênicas	Hérnia inguinal		Pé torto congênito						Cisto renal à esquerda	Deseritropoiese congênita	
Dismorfismos						Leves					
Neoplasia testicular	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Afeções adquiridas	Dificuldade escolar		Doença Psiquiátrica			Déficit cognitivo leve; oíte de repetição com baixa acuidade auditiva			Déficit cognitivo moderado; hipotireoidismo		Hipotireoidismo, obesidade

*pequeno para a idade gestacional; # segundo relato da família (não avaliadas em nosso serviço); AG= ambigüidade genital; DNM= desenvolvimento neuromotor; HAS= hipertensão arterial sistêmica; ITU= infecção de trato urinário; ND= não disponível. *Localiz= localização; SLE= saliência lábio-escrotal

5.2. Dados de história clínica e exame físico (Tabela 3)

Todos haviam tido desenvolvimento neuromotor normal. Quatro apresentavam anomalias congênitas diversas (hérnia inguinal, pé torto congênito, cisto renal à esquerda e disritropoiese). Apenas um era levemente dismórfico (paciente 6): apresentava pavilhões auriculares com anti-hélice proeminente, telecanto, ponte nasal alargada e palato alto.

Durante o seguimento clínico, que ocorreu por períodos de tempo variáveis em 10/11 pacientes, três apresentaram déficit cognitivo (dois leves e um moderado) e dois hipotireoidismo primário; outras anormalidades observadas foram otites de repetição associadas a alteração auditiva, doença psiquiátrica e obesidade (um caso cada).

5.3. Exames complementares (Figuras 3 a 8)

Em relação às concentrações de FSH (Figura 3), seis pacientes tiveram esse hormônio mensurado desde a pré-adolescência, dos quais três já tinham naquele momento valores no limite superior da normalidade (11, 6 e 7). Desses três, dois tiveram aumento progressivo e um manteve-se pouco acima do limite superior durante todo o acompanhamento. Dentre os outros três cujo valor inicial de FSH era normal, um manteve-se no limite superior (paciente 10), outro, cuja puberdade está em andamento atualmente, atingiu esse limite (paciente 4) e outro manteve-se dentro da normalidade (paciente 8). Nos outros quatro pacientes os valores de FSH começaram a ser mensurados após os 12 anos; destes, os pacientes 3 e 9 já apresentavam valores elevados, e os de número 1 e 5 vêm se mantendo dentro da faixa normal.

Quando as concentrações de FSH desses pacientes nas diferentes faixas etárias são analisadas em conjunto (Figura 3), observa-se elevação precoce e progressiva.

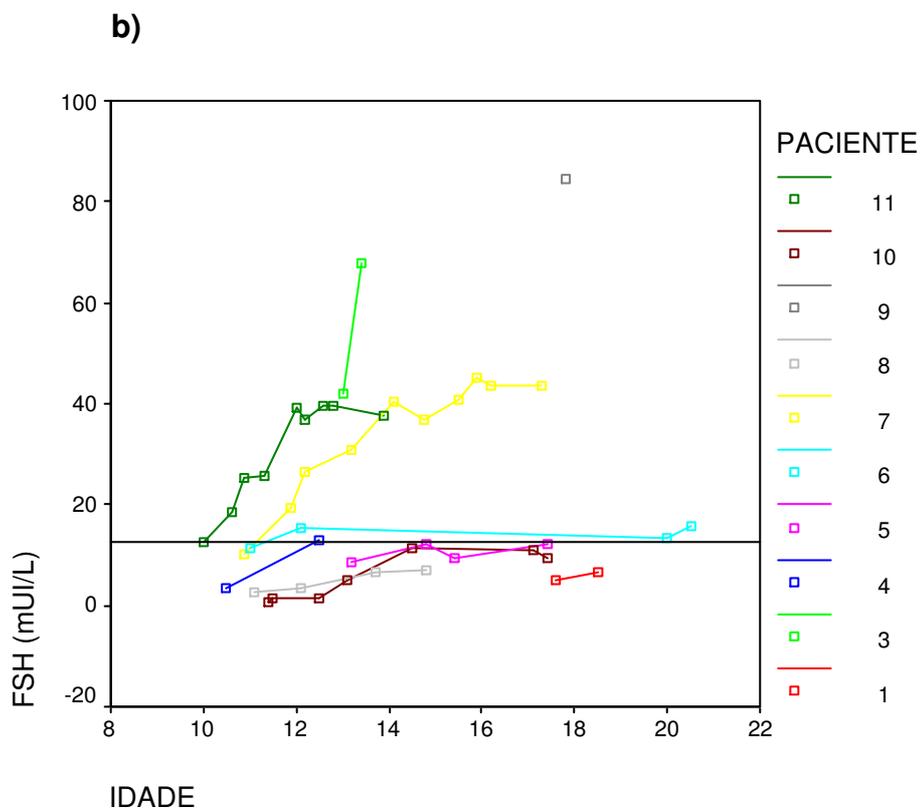
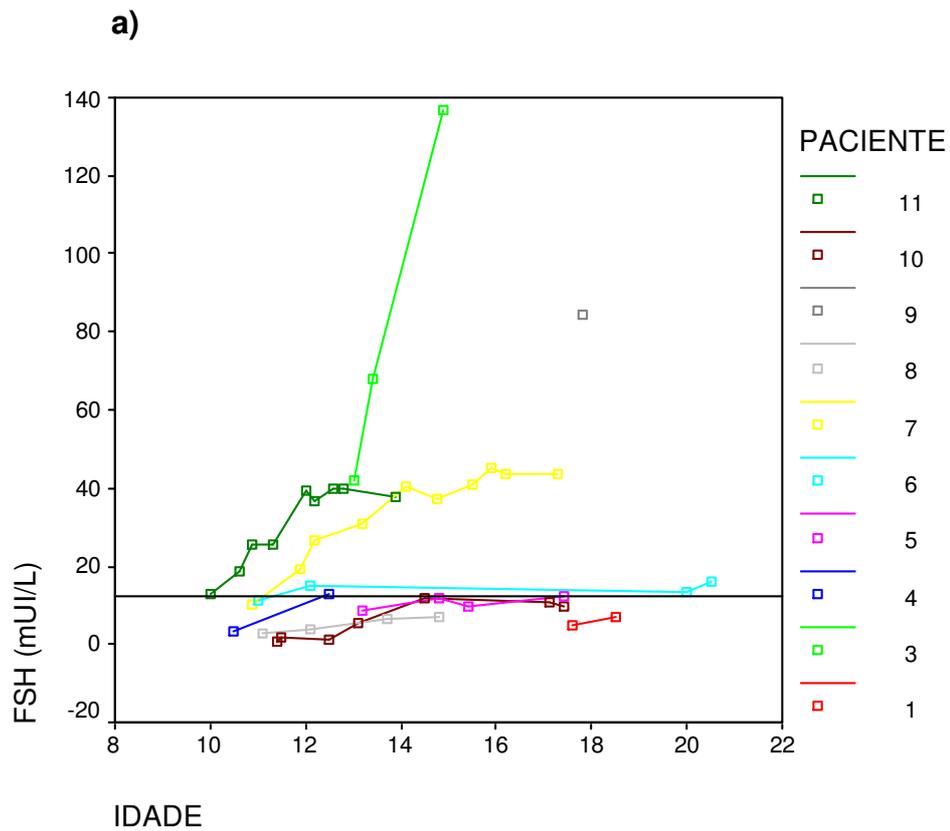


Figura 3: Concentração de FSH em diferentes idades (obs: limite superior 12,4 mUI/mL). a) considerando todos os dados; b) excluindo o valor extremo do paciente 3 para melhor visualização.

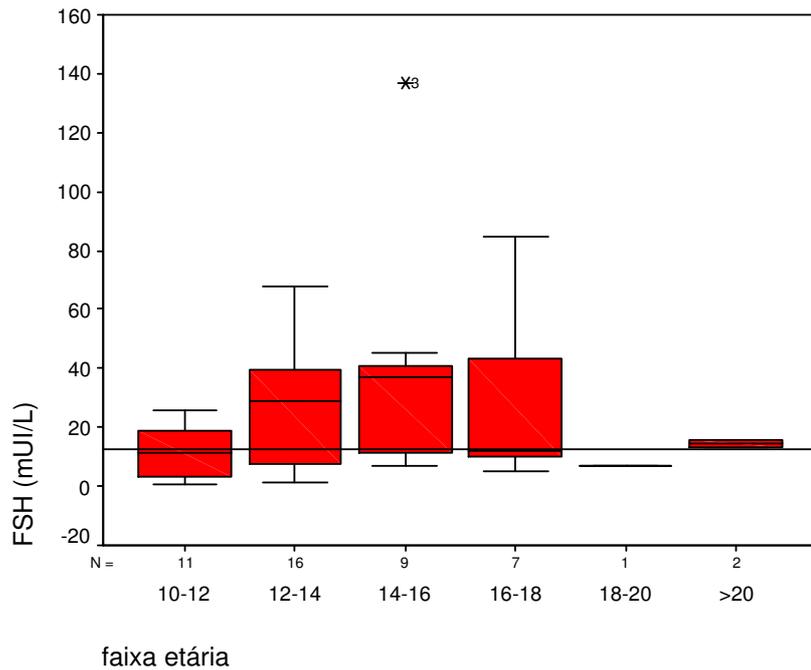


Figura 4: Boxplot mostrando a variação dos valores de FSH (em mUI/L) nas diferentes faixas etárias na amostra estudada.

Seis pacientes iniciaram as mensurações de LH entre 10 e 12 anos (10,11, 4,6 8 e 7); em todos eles as concentrações iniciais eram normais, porém os pacientes 11, 6 e 7 tiveram elevação posterior que ultrapassavam o limite da normalidade. No paciente 11, após um período de elevação do LH, o valor desse hormônio retornou a níveis normais, sem que haja menção no prontuário a uso de andrógenos exógenos. Os pacientes 10 e 8 mantêm-se com LH normal, assim como o paciente 4, que ainda está em puberdade. Em quatro casos o LH começou a ser mensurado após os 12 anos. O paciente 3 partiu de valor no limite superior da normalidade e apresentou elevação progressiva, no caso 1 há uma medida no limite superior e outra muito elevada, no caso 9 há uma única medida (muito elevada) e o paciente 5 mantém-se dentro da normalidade (Figura 4).

Quando as concentrações de LH dos pacientes nas diferentes faixas etárias são analisadas em conjunto (Figura 5), observa-se também elevação progressiva, porém de início mais tardio que a do FSH.

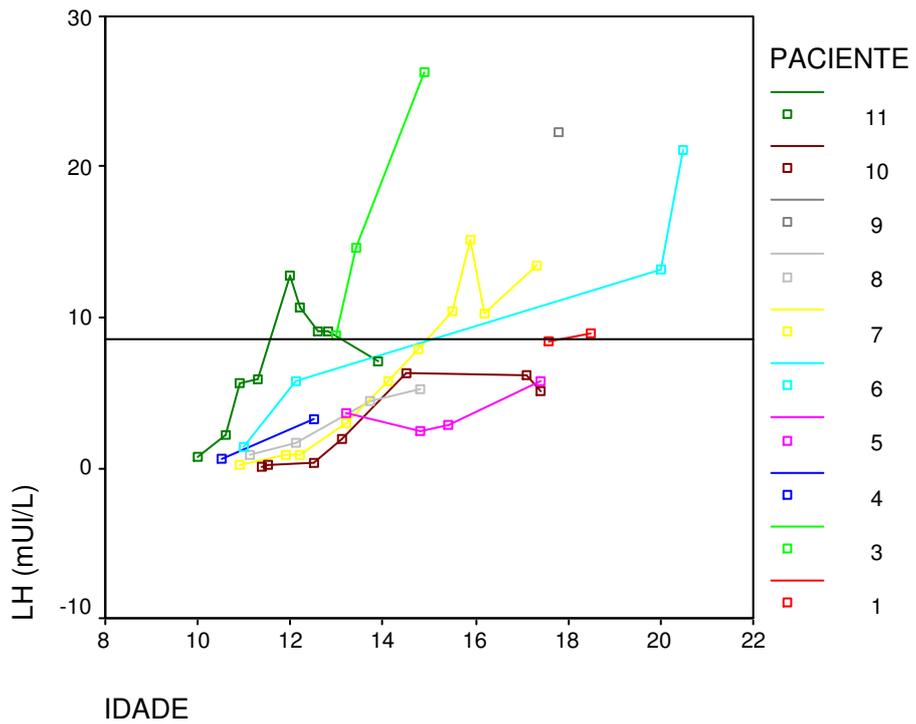


Figura 5: Concentração de LH em diferentes idades (obs: limite superior 8,6 mUI/L).

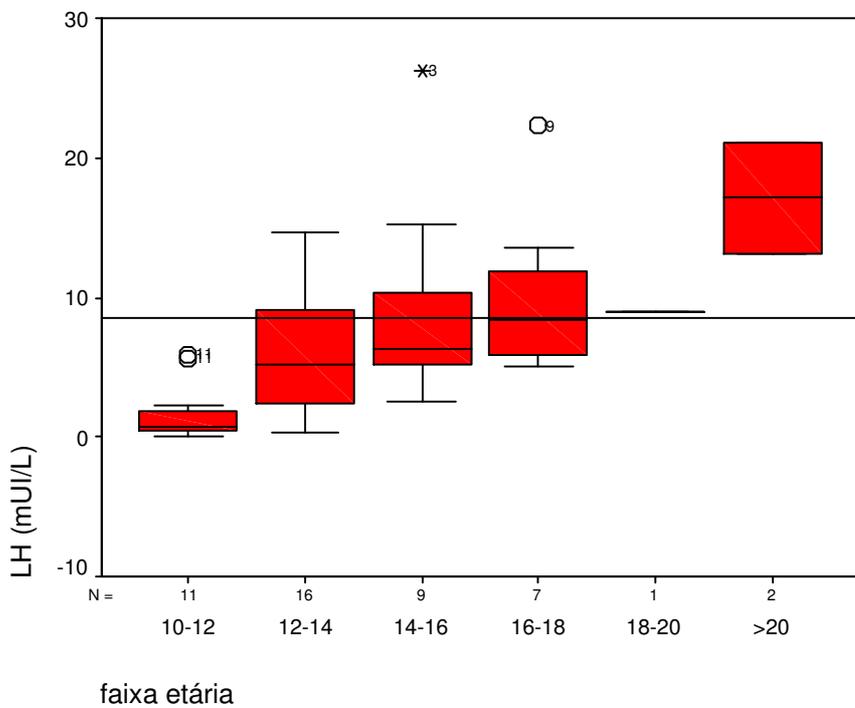


Figura 6: Boxplot mostrando a variação dos valores de LH (em mUI/L) nas diferentes faixas etárias na amostra estudada.

Os pacientes 4, 6, 8 e 11 tiveram as concentrações de testosterona total medidas pela primeira vez entre 10 e 12 anos, sendo que somente o 6 já tinha valores púberes naquele momento; no caso 4, esta é a única medida disponível. Tanto nos pacientes 6, 8 e 11 quanto em quase todos os demais cujas medidas de testosterona foram iniciadas posteriormente, as concentrações desse hormônio permaneceram normais. A única exceção é o caso 10, no qual os níveis decresceram progressivamente, o que levou à administração de testosterona exógena.

Quando as concentrações de testosterona total dos pacientes nas diferentes faixas etárias são analisadas em conjunto (Figura 7), observa-se elevação progressiva até valores considerados normais, porém mantendo-se próximo ao limite inferior da normalidade.

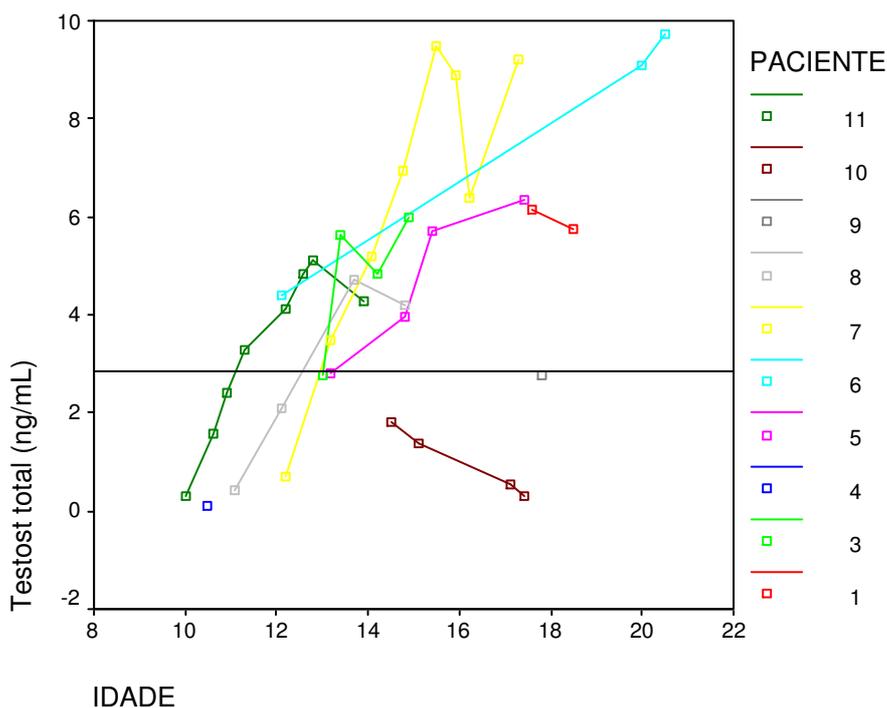


Figura 7: Concentração de Testosterona total em diferentes idades. (obs: limite inferior 2,86 ng/ml).

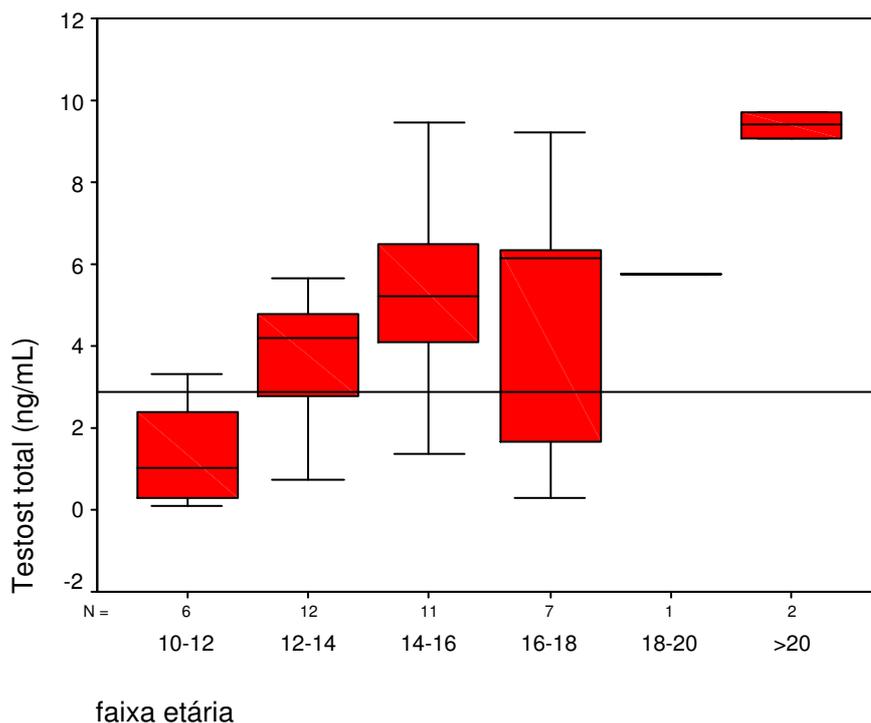


Figura 8: Boxplot mostrando a variação dos valores de testosterona total (em ng/mL) nas diferentes faixas etárias, na amostra estudada.

5.4. Crescimento e Puberdade espontânea (Tabelas 4 e 5)

Havia dados referentes à altura final de oito pacientes, que variaram de -1,64 a +0,47 quanto ao score z. Em sete casos havia dados que permitiram estudar a altura alvo; assim, foi possível observar que a altura final estava dentro do canal de crescimento em cinco casos e abaixo dele em apenas dois pacientes (5 e 9). Outros dois pacientes (4 e 11) ainda estavam em fase de crescimento, ambos crescendo com velocidade normal e dentro do seu canal familiar.

A idade da pubarca variou entre 9 e 15 anos, sendo, em média, de 12,05 anos. Todos os nove pacientes pós-púberes tiveram desenvolvimento puberal completo. Seis deles, acompanhados no HC da UNICAMP tiveram progressão normal da puberdade. Outro (paciente 10), atendido no Centro Infantil Boldrini devido a disritropiase, também teve seu desenvolvimento puberal acompanhado regularmente e apresentou puberdade espontânea. No entanto, a evolução puberal não conseguiu ultrapassar o estágio 3 de Tanner,

tendo sido necessário iniciar reposição hormonal masculina entre os 17 e 18 anos de idade.

Dos 11 pacientes estudados, três fizeram espermograma, e em todos foram encontradas oligospermia acentuada e diminuição da motilidade dos espermatozóides. A viscosidade do sêmen foi anormal em dois.

Tabela 4- Dados relativos ao crescimento, desenvolvimento puberal e fertilidade dos 11 pacientes com disgenesia gonadal parcial 46,XY avaliados no presente trabalho.

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Média da altura alvo (cm)	168	-	166	170	182	171	-	171	183	177	172
Altura final (cm)	170,2	-	165	**	175	165,5	181	169,5	170,5	174	**
Altura final (escore z)	-0,77	-	-1,64	-	-0,95	-1,57	+0,47	-0,56	-0,86	+0,22	-
Idade da pubarca	12,5	-	13	12,5	11,5	15	11,5	10,5	11	13,5	9,5
Estádio puberal na última avaliação (idade)	G4P5 (17a6m)	-	G4P4 (17a)	G2P2 [#] (12a7m)	G5P5 (17a6m)	-	G4P4 (17a7m)	G4P4 (16a)	G5P5 (18a6m)	G3P3 [#] (17a7m) (pré-durateston) / G4P4 [†] (17a11m)	G4P5 (14a)
Espermograma	NR	NR	NR	NR	NR	Oligospermia, viscosidade diminuída	Raros espermatozóides, contagem prejudicada pela alta viscosidade	Oligospermia, motilidade diminuída, viscosidade normal	NR	NR	NR

**= ainda não atingiu a altura final; #= ginecomastia; †= após uso de andrógenos exógenos

Tabela 5- Evolução dos estadios puberais de sete pacientes em seguimento clínico

Paciente	P1*	P2	P3	P4	P5	G1*	G2	G3	G4	G5
3	12a	-	12a 8m	13a 5m	-	12a	-	12a 8m	13a 5m	-
4 [#]	11a9m	12a7m	**			11a9m	12a7m	**		
5	11a	-	12a10m	13a10m	15a5m	11a	-	12a10m	-	15a5m
7	11a6m	12a	14a	15a8m	-	11a6m	12a	14a	15a8m	-
8 [#]	9a9m	10a2m	11a3m	13a	-	9a9m	10a2m	11a3m	13a	-
10	13a9m	14a8m	15a7m	17a11m [†]	-	13a9m	14a8m	17a2m	17a11m [†]	
11	8a	9a	10a	12a7m	12a11m	9a	10a	10a7m	12a7m	**

*= idade na última avaliação em que o paciente ainda se encontrava no estadio 1 de Tanner; #= ginecomastia; **= ainda não chegou ao final da puberdade; [†]= após uso de andrógenos exógenos.

6. DISCUSSÃO

A avaliação de um paciente com ambigüidade genital traz uma série de implicações diagnósticas e prognósticas. A abordagem diagnóstica inicial deve ser precisa, com história clínica detalhada, exame físico cuidadoso e exames complementares que não necessariamente precisam confirmar a etiologia, mas que devem se aproximar desta o máximo possível, de forma a nortear a definição do sexo e o prognóstico futuro da criança.

A definição do sexo de criação portanto, deve levar em consideração não somente a etiologia mas também a perspectiva de sucesso da genitoplastia masculina ou feminina, a necessidade de gonadectomia profilática, a chance de puberdade espontânea e fertilidade e também a vontade da família.

No caso dos pacientes com ambigüidade genital por disgenesia testicular e cromossomo Y em seu material genético, é importante ainda buscar a diferenciação entre a DG parcial e DG mista, sendo necessário em alguns casos aumentar a contagem de células do cariótipo. Isto se deve às diferenças essenciais no prognóstico e no seguimento clínico pela presença de linhagem 45,X na DG mista (37).

Uma vez obtida a confirmação clínica, histológica e citogenética da DG Parcial XY, a definição do sexo de criação e do seguimento clínico tem dificuldades adicionais. Trata-se de uma afecção cuja etiologia ainda não é bem definida e cujo prognóstico ainda não é totalmente conhecido no que se refere a puberdade espontânea e fertilidade, além de não haver na literatura evidências da associação com outras anomalias congênitas e adquiridas que permitam direcionar o acompanhamento clínico.

Aprofundar o conhecimento a respeito da DG parcial XY é, portanto, fundamental para a orientação das famílias e a conduta clínica.

Ao realizar este trabalho, verificou-se inicialmente que apenas quatro pacientes permaneciam em acompanhamento regular no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do HC da UNICAMP. Isso se deve, em parte, pelo fato de alguns pacientes morarem em outros estados, de estarem em acompanhamento em outros serviços e mesmo em outros ambulatórios do

próprio HC. No entanto, a perda do seguimento clínico especializado impede o acompanhamento adequado, que deve incluir não só o crescimento e desenvolvimento puberal, mas também a detecção precoce de uma possível neoplasia gonadal. Por esse motivo, é importante, tanto do ponto de vista individual quanto científico, que esses pacientes tenham uma rotina de acompanhamento bem estabelecida em serviço multidisciplinar especializado nesses casos, como vem sendo proposto por um grupo europeu de estudo multicêntrico dos DDS idealizado pela ESPE (European Society for Paediatric Endocrinology) (44).

A perda de seguimento constatada neste trabalho indica a necessidade de reestruturação em nosso serviço, que pode incluir, por exemplo, a criação de um ambulatório específico para seguimento dos casos de DDS. De todo modo, não houve prejuízo à obtenção de dados que permitissem chegar a resultados consistentes no presente estudo. Deve-se destacar também que a faixa etária dos pacientes no momento da obtenção dos dados para este estudo permitiu uma avaliação adequada e oportuna a respeito de sua evolução clínica, incluindo crescimento e puberdade.

No que se refere aos dados que buscavam aprofundar o conhecimento a respeito da etiologia da DG parcial XY, tanto a idade materna quanto a paterna não eram avançadas, o que não sugere a interferência de fenômenos de falta de disjunção cromossômica, eventualmente não detectados no cariótipo, nem de mutações “de novo” de efeito dominante.

A hipertensão, intercorrência gestacional observada em 3/11 casos, teve incidência superior à esperada na população em geral, que é de cerca de 8% (45). Entretanto, esta diferença pode ser devida ao acaso, uma vez que se trata de uma amostra pequena. É importante salientar, porém, quão significativo é este número amostral em vista da raridade dessa afecção e do número de casos estudados em cerca de 10 anos para que a amostra pudesse ser obtida.

O peso e comprimento ao nascimento dos pacientes a termo ficou dentro do esperado para a população em geral; nessa amostra, portanto, não há indicação que a disgenesia testicular apresentada por eles esteja associada

a um distúrbio de crescimento pré-natal, como ocorre em alguns casos rotulados como PHM idiopático (18).

Duas das 10 famílias às quais pertencem os 11 pacientes tinham história de recorrência, sugerindo a participação de fatores genéticos de mecanismo que ainda não é possível definir. A ausência de consangüinidade entre os pais, um dos dados avaliados neste trabalho, não sugere que possa ser de herança autossômica recessiva.

Em relação a problemas clínicos associados ao quadro gonadal e genital, embora todos tenham apresentado desenvolvimento neuromotor normal, 3/11 apresentaram déficit cognitivo (dois leves e um moderado), freqüência superior à observada na população geral, que varia entre 1 e 10% da população (46-48). No entanto, assim como foi discutido em relação à hipertensão materna na gestação, o tamanho amostral não permite afirmar que a deficiência mental seja mais freqüente neste grupo de pacientes.

As anomalias congênitas observadas eram diversas e não se referiam a um único sistema do organismo. Não é possível, portanto, afirmar que haja um padrão de anomalias associadas. Os dismorfismos apresentados pelo paciente 6 não raro são encontrados na população geral como sinais fisionômicos familiares, não chegando a caracterizar um quadro sindrômico.

Em relação ao achado de hipotireoidismo em dois casos, na faixa etária de adultos jovens do sexo masculino a incidência de hipotireoidismo adquirido é de cerca de 0,2% da população (49-50). Isso sugere que a disfunção tireoideana possa ser mais freqüente nesse grupo de pacientes e que deva haver acompanhamento periódico destes hormônios.

A pesquisa bibliográfica em relação a casos já relatados em que o hipotireoidismo e a deficiência mental se associam a DDS revelou que não há relatos de associação com hipotireoidismo e deficiência mental nos DDS de modo geral, e a associação com deficiência mental foi descrita em portadores de aberrações cromossômicas, mas não em indivíduos 46,XY.

No que se refere especificamente às alterações genitais e gonadais, o fato de dois pacientes terem genitais externos masculinos típicos (Prader 5) ao nascimento alerta para a necessidade de considerar o achado de apenas

“gônada não palpável” como indicação de investigação de um DDS, como proposto por Danish em 1982 (51).

Embora nenhum dos pacientes apresentasse linhagem 45,X no cariótipo, a constituição gonadal variou bastante (Tabela 2), tendo sido encontrados testículos com diferentes graus de disgenesia e gônadas disgenéticas em várias combinações. Isto demonstra que a classificação histológica das disgenesias gonadais parciais não necessariamente corresponde à classificação clínica, conforme já abordado anteriormente (25-28).

O fato de não ter sido detectada neoplasia testicular em nenhum dos casos no momento do diagnóstico nem no seguimento clínico sugere que não há contra-indicação, nos casos criados no sexo masculino e com gônadas tóxicas, de manutenção dessas gônadas, pelo menos até o final da puberdade.

O resultado mais relevante deste trabalho para a prática clínica refere-se aos achados relativos ao desenvolvimento puberal. Em nove dos 10 pacientes o teste de estímulo com hCG havia sido responsivo na avaliação inicial em nosso serviço. Isso já sugeria que haveria função testicular suficiente na adolescência para permitir o desenvolvimento puberal espontâneo, o que de fato ocorreu. Mesmo o paciente não responsivo no teste de hCG (caso 11) apresentou desenvolvimento puberal espontâneo completo, o que permite questionar a aderência da família quando da realização deste teste.

Em nenhum caso houve atraso puberal e em apenas um houve alteração na progressão da puberdade, o que permite dizer com grande margem de segurança que perante um lactente com diagnóstico de DG parcial XY e pelo menos um testículo na bolsa escrotal, espontaneamente ou após orquidopexia, o prognóstico quanto à puberdade masculina espontânea é bom.

De fato, com uma única exceção (caso 10) os níveis de testosterona permaneceram normais durante toda a adolescência. Em alguns casos isso ocorreu graças a elevação progressiva de LH, indicando a possibilidade de falência secundária das células de Leydig, enquanto que em outros essa gonadotrofina permaneceu normal até as últimas avaliações dos pacientes. Portanto, a função das células de Leydig desses testículos, mesmo com algum grau de disgenesia, é preservada pelo menos até o final da adolescência. É

fundamental, porem, que esses pacientes sejam seguidos regularmente com mensuração das concentrações de LH e testosterona.

Por outro lado, os níveis elevados de FSH, muitas vezes desde o início da adolescência, indicam que a função reprodutora está comprometida nesses pacientes, o que foi comprovado nos casos em que foi possível obter resultado de espermograma. Ainda assim, nenhum dos pacientes que realizaram esse exame era azoospermico (apesar de apresentarem oligospermia grave).

No que se refere ao crescimento pós-natal, nenhum dos pacientes tem baixa estatura de fato (todos apresentaram altura final acima de -2DP), o que indica que não devam ter uma linhagem 45,X eventualmente não detectada no cariótipo; por outro lado, considerando apenas os que chegaram a altura final, 2/7 ficaram abaixo do canal. Um destes era um dos casos de hipotireoidismo (paciente 9), o que poderia explicar a deficiência de crescimento. Embora o outro (paciente 5) não apresentasse anomalias associadas, este achado não é suficiente para afirmar que haja um distúrbio de crescimento pós-natal associado à DG parcial XY.

7. CONCLUSÕES

Não há evidências de que haja distúrbios do crescimento pré e pós-natal associados à DG parcial XY.

Portadores dessa afecção criados no sexo masculino e que tenham ao menos um testículo na bolsa, espontaneamente ou após orquidopexia, têm bom prognóstico quanto à puberdade espontânea.

A elevação das concentrações de LH em vários casos sugere a possibilidade de falência secundária das células de Leydig.

As concentrações elevadas de FSH e o achado de oligospermia acentuada indicam que o prognóstico quanto à função reprodutora é reservado.

A frequência elevada de déficit cognitivo e hipotireoidismo observada nesta amostra indica que é necessário haver especial atenção a estas possíveis comorbidades.

Os resultados obtidos com a avaliação deste grupo de pacientes com DG parcial XY permitiram aprofundar o conhecimento sobre a evolução clínica nesses casos, de modo a fornecer subsídios às equipes que atuam junto a portadores de distúrbios da diferenciação do sexo sobre o prognóstico nessas situações.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(1) Mittwoch U. Sex determination in mythology and history. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(1):7-13.

(2) Spinola-Castro AM. A importância dos aspectos éticos e psicológicos na abordagem do intersexo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49(1):46-59.

(3) 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(2):488-500.

(4) Moore KL, Persaud TVN. The urogenital system. In: _____ Before We Are Born – Essentials of embryology and Birth Defects. 5a edição. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998. pp 289-327.

(5) Pritchard-Jones K, Fleming S, Davidson D, Bickmore W, Porteous D, Gosden C, et al. The candidate Wilms' tumour gene is involved in genitourinary development. *Nature.* 1990;346:194-7.

(6) Shen WH, Moore CC, Ikeda Y, Parker KL, Ingraham HA. Nuclear receptor steroidogenic factor 1 regulates the Mullerian inhibiting substance gene: a link to the sex determination cascade. *Cell.* 1994;77: 651-61.

(7) Swain A, Zanaria E, Hacker A, Lovell-Badge R, Camerino G. Mouse *Dax1* expression is consistent with a role in sex determination as well as in adrenal and hypothalamus function. *Nature Genetics.* 1996;12:404-9.

(8) Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature.* 1990;346: 240-5.

(9) Pieau C, Dorizzi M, Richard-Mercer N. Temperature-dependent sex determination and gonadal differentiation in reptiles. *Cell Mol Life Sci.* 1999;55:887-900.

(10) Mittwoch U, Delhanty JDA, Beck F. Growth of differentiating testes and ovaries. *Nature.* 1979;224: 1323-5.

(11) Mittwoch U. Males, females and hermaphrodites. *Ann Hum Genet.* 1986;50:103-21.

(12) Pedersen JF. Ultrasound evidence of sexual difference in fetal size in first trimester. *Br Med J.* 1980;281:1253.

(13) Ray PF, Conaghan J, Winston RM, Handyside AH. Increased number of cells and metabolic activity in male human preimplantation embryos following *in-vitro* fertilization. *J Reprod Fert.* 1995;104:165-71.

(14) Erickson RP. Does sex determination begin at conception? *BioEssays.* 1997;19:1027-32.

(15) Schmahl J, Eicher EM, Washburn LL, Capel B. Sry induces cell proliferation in the mouse gonad. *Development.* 2000;127:65-73.

(16) Mittwoch U. The elusive action of sex-determining genes: mitochondria to the rescue? *J Theor Biol.* 2004;228:359-65.

(17) Alejandro B, Pérez R, Pedrana G, Milton JT, Lopez A, Blackberry MA, ET al. Low maternal nutrition during pregnancy reduces the number of Sertoli cells in the newborn lamb. *Reprod Fertil Dev.* 2002;14:333-7.

(18) Machado-Neto FA, Morcillo AM, Maciel-Guerra AT, Guerra-Junior G. Idiopathic male pseudohermaphroditism is associated with prenatal growth retardation. *Eur J Ped.* 2005;164:287-91.

(19) Scolfaro MR, Cardinalli IA., Guerra Júnior G. A importância da análise histológica morfométrica gonadal na identificação da gônada disgenética. *Arq Bras End Metab.* 2003;47(2):128-34.

(20) Maciel-Guerra AT, Guerra-Junior G. Ambiguidade Genital – Classificação. In: Maciel-Guerra AT, Guerra-Junior G. Menino ou menina? Os distúrbios da diferenciação do sexo. São Paulo: Editora Manole Ltda; 2002.

(21) Castilla EE, Oribi M, Lugarinho R, Dutra G, Opitz JM, Reynolds JF. Epidemiology of ambiguous genitalia in South América. *Am J Med Genet.* 1987;27(2):337-43.

(22) Al-Mutair A, MA Iqbal, N Sakati, A Ashwal. Cytogenetics and etiology of ambiguous genitalia in 120 pediatric patients. *Ann Saudi Med.* 2004;24(5):368-72.

(23) Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, Hiort O. Epidemiology and Initial Management of Ambiguous Genitalia at Birth in Germany. *Horm Res.* 2006;66(4):195-203.

(24) Andrade JGR, Martins RR, Caldas D, Brasil J, Meiriño ALA., Jung MP. Perfil clínico de 62 casos de distúrbios da diferenciação sexual. *Rev paul pediatr.* 2008;26(4):321-8.

(25) Lipay MVN, Bianco B, Verreschi ITN. Disgenesias Gonadais e tumores: aspectos genéticos e clínicos. *Arq Bras End Metab.* 2005;49(1):60-70.

(26) Rohatgi M, Gupta DK, Menon PS, Verma IC, Mathur M. Mixed gonadal dysgenesis and dysgenetic male pseudohermaphroditism - a critical analysis. *Indian J Pediatr.* 1992;59(4):487-500.

(27) Telvi L, Lebbar A, Del Pino O, Barbet JP, Chaussain JL. 45,X/46,XY mosaicism: report of 27 cases. *Pediatrics.* 1999;104(2 Pt 1):304-8.

(28) Chemes H, Muzulin PM, Venara MC, Mulhmann Mdel C, Martínez M, Gamboni M. Early manifestations of testicular dysgenesis in children: pathological phenotypes, karyotype correlations and precursor stages of tumour development. *APMIS.* 2003;111(1):12-23.

(29) Hawkins JR, Taylor A, Goodfellow PN, Migeon CJ, Smith KD, Berkovitz GD. Evidence for increased prevalence of *SRY* mutations in XY females with complete rather than partial gonadal dysgenesis. *Am J Hum Gen.* 1992;51:979-84.

(30) Fuqua JS, Sher ES, Fechner PY, Ostrer H, Oddeux C, Schafer AJ, et al. Linkage analysis of a kindred with inherited 46,XY partial gonadal dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4479-83.

(31) Fuqua JS, McLaughlin J, Perlman EJ, Berkovitz GD. Analysis of the *SRY* gene in gonadal tissue of subjects with 46,XY gonadal dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):701-2.

(32) Ottolenghi C, Moreira-Filho C, Mendonça BB, Barbieri M, Fellous M, Berkovitz GD, et al. . Absence of mutations involving the Lim Homeobox Domain Gene *LHX9* in 46,XY gonadal agenesis and dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2465-9.

(33) Tagliarini EB, Assumpção JG, Scolfaro MR, Mello MP, Maciel-Guerra AT, Guerra Júnior G, et al. Mutations in *SRY* and *WT1* genes required for gonadal development are not responsible for XY partial gonadal dysgenesis. *Br J Med Biol Res.* 2005;38:17-25.

(34) Assumpção JG, Benedetti CE, Maciel-Guerra AT, Guerra-Junior G, Baptista MT, Scolfaro MR, et al. Novel mutations affecting SRY DNA-binding activity: the HMG box N65H associated with 46,XY pure gonadal dysgenesis and the familial non-HMG box R30I associated with variable phenotypes. *J Mol Med.* 2002;80(12):782-90.

(35) Lourenço D, Brauner R, Lin L, De Perdigo A, Weryha G, Muresan M, et al. Mutations in NR5A1 associated with ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2009;360(12):1200-10.

(36) Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod.* 2001;16:972-8.

(37) Maciel-Guerra AT, Guerra-Junior G. Distúrbios da diferenciação gonadal – Outras disgenesias gonadais. In: Maciel-Guerra AT, Guerra-Junior G. *Menino ou menina? Os distúrbios da diferenciação do sexo.* São Paulo: Editora Manole Ltda; 2002.

(38) Andrade JGR, Guerra-Júnior G, Maciel-Guerra AT. Case Report: 46,XY and 45,X/46,XY testicular dysgenesis: similar gonadal and genital phenotype, different prognosis. *Arq Bras End Metab,* no prelo.

(39) Hook EB. Exclusion of chromosome mosaicism: tables of 90 percent, 95 percent and 99 percent confidence limits and comments on use. *Am J Hum Genet.* 1977;29:94-7.

(40) Prader A. Der genitalbefund beim pseudo-hermaphroditismus femininus des kongenitalen adrenogenitalen syndrome. *Helv Paediat Acta.* 1954;9:231.

(41) Speiser PC, White PW. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Endocrine Reviews.* 2000;21(3):245-91.

(42) Falkner F, Tanner JM (Eds) *Human Growth* New York: Plenum Press. Volume 3, pp 104-109.

(43) Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birthweight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics*. 1963;32:793-800.

(44) Ahmed SF. The European Society for Paediatric Endocrinology - Disorder Of Sex Development Registry. http://www.eurodsd.eu/en/media/02_UOG_The_ESPE_DSD_Registry_SOP160609.pdf .

(45) Gaio DS, Schmidt MI, Duncan BB, Nucci LB, Matos MC, Branchtein L. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. *Hypertens Pregnancy*. 2001;20:269-81.

(46) Croen LA, Grether JK, Selvin S. The epidemiology of mental retardation of unknown cause. *Pediatrics*. 2001;107(6):e86.

(47) Battaglia A, Carey JC. Diagnostic evaluation of developmental delay/mental retardation: an overview. *Am J Med Genet*. 2003;117C:3-14.

(48) Vasconcelos, MM. Mental retardation, developmental delay, neurogenetics, cerebral plasticity. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(2 Supl):S71-S82.

(49) Hunter I, Greene AS, Macdonald TM, Morris AD. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. *Arch Dis Child*. 2000;83(3):207-10.

(50) Kabelitz M, Liesenkotter B, Stach B, Willgerodt H, Stablein W, Singendonk W. The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:301-7.

(51) Danish RK. Intersex problems in the neonate. *Indian J Ped*. 1982;49:555-75.

Notas de rodapé

Morcillo A, Lemos-Marini S. SISCREs - Sistema de análise do crescimento. Versão Windows, 2002.

Tanner JM, RH Whitehouse, N Cameron, WA Marshall. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 Method). London: Academic Press, 1975.

9. ANEXOS

Anexo I: Ficha de coleta de dados

Folha 1

FICHA DE COLETA DE DADOS – PESQUISA DGP.XY

HC = _____	DGM = _____
Nome = _____	
DN = ____/____/____	Natural de : _____
Sexo inicial = () M () F () Indet	Sexo final = () M () F
Cor = _____	Idade na primeira consulta = _____
Encaminhado por = _____	

DADOS CLÍNICOS:

Pré-natal desde o _____
Intercorrências gestacionais: _____

IG ao nascimento: _____
Nascido de parto: _____
Intercorrências neonatais: _____

Peso ao nascimento: _____ g
Comp. ao nascimento : _____ cm

HISTÓRIA FAMILIAR:

- Naturalidade dos pais:
Pai: _____
Mãe: _____
Pais consangüíneos: () S () N
Outros parentes consangüíneos: _____

- Idade dos pais na concepção:
Pai: _____
Mãe: _____
- Altura dos pais:
Pai: _____ cm
Mãe: _____ cm

Alvo genético:

- História familiar de:
Ambigüidade genital () S () N
Amenorréia primária () S () N
Infertilidade () S () N
Quadro semelhante () S () N
Outros: _____

EXAME FÍSICO INICIAL:

Idade cronológica: _____
Idade estatural: _____
Idade óssea: (____/____/____) _____
Altura: _____ cm
Peso: _____ kg
Z-score: _____
- Malformações associadas: _____

- Genitália:

Falus : _____
Abertura uretral: _____

Saliências Labioescrotais: _____

Fusão () S () N
Enrugamento () S () N

Intróito vaginal: () presente () ausente

Gônadas palpáveis:

() N
() S :
□ direita: _____
□ esquerda: _____

Hérnia inguinal: () S () N

Pêlos pubianos tanner: _____

Mamas: _____

Acne () S () N

EXAMES COMPLEMENTARES:

- **Cariótipo:** _____

- Dosagens basais (____/____/____):

FSH: _____

LH: _____

Testo T : _____

Testo L: _____

DHT: _____

17 OH P: _____

Andro: _____

DHEA: _____

S-DHEA: _____

T4 livre : _____

TSH: _____

PRL: _____

- Pós-HCG (____/____/____):

HCG: _____

Testo T : _____

Testo L: _____

DHT: _____

- Ultrassom (____/____/____, local: _____):

- Outros: _____

Folha 2

EVOLUÇÃO CLÍNICA:

- Desenvolvimento Neuropsicomotor:

Idd meses	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-24	>24
Sorriso social															
Firmou cabeça															
Sentou c/ apoio															
Sentou s/ apoio															
Palavra															
Andou s/ aux															
Frases															

Freqüentou APAE ou outros: () S () N

Está cursando: _____

Convulsões: () S () N _____

Controle vesical: () S () N _____

Primeira dentição aos: _____

Segunda dentição aos: _____

- História patológica:

Cirurgias: _____

Resultado de biópsia gonadal: _____

- Dados da puberdade:

() Espontânea

Iniciou aos: _____

() Medicamentosa:

Iniciou aos: _____ anos

Usou : _____

Anexo 2: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp
Folha 1



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 23/10/07.
(Grupo III)

PARECER CEP: N° 776/2007 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0564.0.146.000-07

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “ESTUDO RETROSPECTIVO SOBRE CRESCIMENTO, PUBERDADE ESPONTÂNEA E ANOMALIAS ASSOCIADAS EM CRIANÇAS COM DISGENESIA GONADAL PARCIAL 46,XY”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Juliana Gabriel Ribeiro de Andrade

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas / UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 11/10/2007

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 23/10/08 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II - OBJETIVOS

Avaliar de forma abrangente as características clínicas associadas à disgenesia gonadal parcial XV.

III - SUMÁRIO

Será realizada uma análise retrospectiva dos dados contidos nos prontuários de 12 pacientes com diagnóstico confirmado de DG Parcial XV, atendidos no ambulatório do GIEDDS entre 1996 e 1998.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Projeto contempla os aspectos metodológicos e éticos necessários para execução do estudo, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi dispensado conforme Resolução CNS 196/96 e suas complementares..

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado a dispensa do Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br



VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na X Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 23 de outubro de 2007.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP