Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 02/14/2021
Data de Aprovação: 04/06/2021

ARTIGO ORIGINAL

Casuística de ambiguidade genital em hospital público universitário

Genital ambiguity series in a public university hospital

Camila Clemente Luz[1], Isabel Rey Madeira[1], Daniel Luis Schueftan Gilban[1], Ana Paula Neves Bordallo[1], Paulo Ferrez Collett Solberg[1], Clarice Borschiver de Medeiros[1], Fernanda Mussi Gazolla[1], Claudia Braga Monteiro[1], Ana Carolina dos Santos Carvalho[1], Renata Mota Vieira guerreiro[1]

Palavras-chave:
Transtornos do Desenvolvimento Sexual, Cariótipo, Genitália.

Resumo

Objetivo: A presença de genitália ambígua é uma das apresentações de casos de desordem de diferenciação sexual. É estimado que sua incidência seja de aproximadamente um em 4.500-5.500 nascidos vivos. A investigação e diagnóstico da ambiguidade genital constituem emergência clínica pela importância da detecção precoce de condições que podem colocar em risco a vida da criança, como a hiperplasia adrenal congênita e as síndromes malformativas. **Métodos:** Foi realizado estudo de observação transversal baseado na análise de 56 prontuários de indivíduos encaminhados ao Setor de Endocrinologia Pediátrica de um hospital público universitário. **Resultados:** O diagnóstico mais frequentemente encontrado foi hiperplasia adrenal congênita em 11 casos (19,5%), seguido de insensibilidade androgênica parcial em oito casos (14,2%), síndrome de Klinefelter (cinco casos) e disgenesia gonadal mista (quatro casos). A idade média de apresentação ao serviço foi de 55 meses. Foram analisados ainda dados referentes a história familiar, história gestacional, característica das gônadas e tratamento. **Conclusão:** A identificação e manejo da criança e adolescente com ambiguidade genital devem ser conduzidos criteriosamente por equipe multidisciplinar com experiência neste tipo de abordagem. As repercussões do diagnóstico tardio ou da condução inadequada do caso não são possíveis de mensurar, mas geram impactos na forma como o paciente relaciona-se consigo e com a sociedade que o cerca.

[1] Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ, Setor de Endocrinologia Pediátrica da Unidade Docente Assistencial (UDA) de Endocrinologia - Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - Brasil.

Endereço para correspondência:
Camila Clemente Luz.
Hospital Universitário Pedro Ernesto. Boulevard 28 de Setembro, nº 77, vila Isabel. Rio de Janeiro - RJ. Brasil. CEP: 20551-030. E-mail: cammillarj@gmail.com

Residência Pediátrica; 2022: Ahead of Print.
DOI: 10.25060/residpediatr-2022.v12n4-560

Este trabalho está licenciado sob uma Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Keywords:
Disorders of Sex Development, Karyotype, Genitalia.

Abstract

Objective: The presence of ambiguous genitalia is one of the presentations of disorders of sex development. It is estimated that its incidence is approximately one in 4,500-5,500 live births. The investigation and diagnosis of genital ambiguity constitute a clinical emergency due to the importance of early detection of conditions that can put the childs life at risk, such as congenital adrenal hyperplasia and malformative syndromes. **Methods:** A cross-sectional observation study was carried out based on the analysis of 56 medical records of individuals referred to the Pediatric Endocrinology Sector of a public university hospital. **Results:** The most frequent diagnosis was congenital adrenal hyperplasia in 11 cases (19.5%), followed by partial androgenic insensitivity in eight cases (14.2%), Klinefelter syndrome (five cases) and mixed gonadal dysgenesis (four cases). The average age of presentation to the service was 55 months. Family history, gestational history, gonad characteristic and treatment were also analyzed. **Conclusion:** Identifying and managing children and adolescents with genital ambiguity must be carefully conducted by a multidisciplinary team with experience in this type of approach. The repercussions of late diagnosis or inadequate management of the case are not possible to measure, but they have an impact on the way the patient relates to himself and to the society around him.

INTRODUÇÃO

Segundo o Consenso de Chicago, publicado em 2006, uma desordem de diferenciação sexual (DDS) é definida como: (1) evidente ambiguidade genital; (2) genitália aparentemente feminina com clitoromegalia, fusão labial posterior ou massa inguinal/labial; (3) genitália aparentemente masculina com criptorquidia bilateral, micropênis, hipospadia perineal isolada ou hipospadia moderada com criptorquidia; (4) história familiar de DDS; (5) discordância entre aparência genital e cariótipo pré-natal[1].

Não há estimativas claras da incidência de indivíduos que apresentam genitália ambígua no nascimento, já que apenas uma proporção deles apresenta um desafio em relação à designação do sexo de criação. No entanto, foi estimado que seja aproximadamente 1 em 4.500-5.500 nascidos vivos[2].

A incidência mundial de indivíduos com cariótipo 46,XY que possuem DDS está estimada em 1:20.000 nascidos vivos. DDS ovotesticular é estimado em 1:100.000 nascidos vivos[3]. A incidência de DDS 46,XX primariamente constituída de hiperplasia adrenal congênita (HAC) tem sido estimada em 1:14.000-15.000 nascidos vivos[4,5].

A suspeita clínica inicial, em geral, é feita pelo pediatra assistente, seja na sala de parto ou em consultas de rotina. Principalmente quando ocorre no período neonatal, a investigação e diagnóstico da ambiguidade genital constitui uma emergência clínica. Tal fato se dá pela importância da detecção precoce de condições que podem colocar em risco a vida da criança como a HAC e as síndromes malformativas. Além disso, trata-se de situação que provoca angústia intensa nos pais pela necessidade de definição do sexo de criação do paciente[6].

A partir da suspeita clínica é fundamental que a investigação seja conduzida de forma criteriosa e com apoio de equipe multidisciplinar e em centro de referência para o tema. Nesse processo, a anamnese e o exame físico criterioso do paciente podem direcionar a investigação diagnóstica.

Na anamnese, devem ser avaliados os antecedentes gestacionais, com especial atenção ao uso de medicamentos e a sinais de virilização materna na gestação, além de história de baixo peso ao nascimento. Importante também perguntar ativamente sobre antecedentes familiares, como consanguinidade entre os pais, casos semelhantes na família, história familiar de atraso ou avanço puberal, infertilidade, hipertensão arterial na infância ou mortes inexplicadas nos primeiros meses de vida[7].

A genitália externa deve ser avaliada determinando o grau de virilização, com análise de: tamanho do falo; posição do meato uretral; presença de introito vaginal ou abertura de seio urogenital; grau de fusão, simetria, pigmentação e enrugamento das saliências labioescrotais; presença de massas inguinais; assim como a localização e tamanho das gônadas[7].

A escala de Prader inicialmente foi idealizada para classificação do grau de ambiguidade genital de indivíduos portadores de HAC. No entanto, na prática clínica frequentemente é utilizada nos demais casos de ambiguidade genital (Figura 1).

As gônadas inguinais podem ser detectadas pela palpação e pela ultrassonografia (US), sendo que este exame de imagem também identifica gônadas intra-abdominais, útero e anormalidades adrenais. No entanto, o exame tem capacidade limitada de localizar ovários e testículos intra-abdominais e pode ser necessária complementação com outras modalidades de exame de imagem, como a ressonância nuclear magnética (RM)[9].

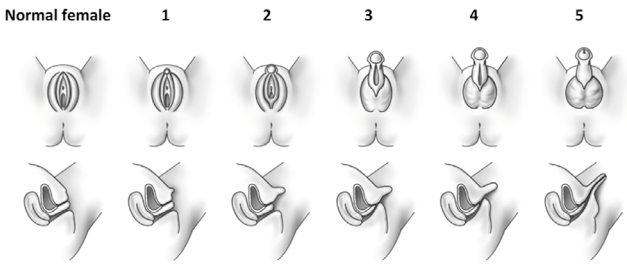

Figura 1. Representação figurativa da classificação de Prader para as genitálias externas de pacientes com hiperplasia adrenal congênita de acordo com o grau de virilização[8].

MÉTODOS

Foi realizado estudo de observação transversal baseado na análise de prontuários de indivíduos encaminhados ao Setor de Endocrinologia Pediátrica de um hospital público universitário, com crianças referidas do Ambulatório de Pediatria Geral do mesmo hospital e da rede pública do Estado do Rio de Janeiro. Este é um ambulatório de ensino, que faz parte da rede do Sistema Único de Saúde, onde se presta atenção primária e secundária a crianças de baixo poder aquisitivo, do nascimento até 11 anos de idade. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa, onde está cadastrado com o número CAAE 34116420.9.0000.5259.

Foram incluídos crianças e adolescentes, do nascimento a 17 anos, que apresentavam diagnóstico sindrômico de ambiguidade genital na primeira consulta, conforme critérios estabelecidos no Consenso DDS 2006[1]. Foram excluídos os indivíduos que apresentavam diagnóstico de pan-hipopituitarismo ou atraso constitucional do desenvolvimento e puberdade. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição.

Após a aplicação destes critérios, foram selecionados prontuários de 56 indivíduos. Estes foram analisados em relação aos seguintes critérios: idade na primeira consulta, idade do registro civil, história gestacional, história familiar, presença de consanguinidade, exames de imagem realizados, cariótipo, sexo social, concordância com sexo genético e mudança de sexo no registro civil. Em relação ao exame físico na primeira consulta, foi analisada descrição da genitália, aplicação da escala de Prader, presença de gônadas palpáveis, lateralidade destas, dismorfias ou malformações congênitas. Por fim, foram categorizados os diagnósticos estabelecidos e os tratamentos propostos.

Foi considerada história familiar significativa a presença de parentes de primeiro grau com diagnóstico estabelecido de DDS ou história de ambiguidade genital. Consanguinidade foi definida como qualquer grau de parentesco entre os genitores. Definiu-se como história gestacional qualquer intercorrência ou uso de medicações durante a gestação.

Os exames de imagens realizados constituíram-se de US de abdome, pelve e eminências labioescrotais, além de RM de abdome e pelve, conforme necessário para investigação de cada caso.

Os cariótipos foram realizados em diferentes laboratórios, sendo a maioria das amostras analisadas no Laboratório de Citogenética da instituição.

Foi definido sexo social como o sexo estabelecido no registro civil do paciente.

Para classificação do grau de virilização da genitália, foi utilizada a escala de Prader. Em relação à definição de micropênis, foi estabelecido como falo menor ou igual a - 2,5 desvios-padrões (DP) para idade e grupo étnico[10].

As gônadas foram classificadas como palpáveis ou não, em eminência labioescrotais ou região inguinal. Nos casos em que a gônada foi palpável, a lateralidade foi estabelecida como direita ou esquerda.

Os dados coletados foram arquivados em planilhas Excel para Windows versão 8.0 (Microsoft Corporation; Redmond, WA, EUA) e analisados no próprio programa.

Após a compilação dos dados, foram calculadas as médias das variáveis continuas e frequências das categorias.

RESULTADOS

Foram analisados 56 prontuários de pacientes atendidos no serviço entre os anos de 2010-2020 e que possuíam na primeira consulta o diagnóstico sindrômico de ambiguidade genital. O diagnóstico mais frequentemente encontrado foi HAC em 11 casos (19,5%), sendo sete indivíduos portadores da forma clássica perdedora de sal. Em seguida, o segundo diagnóstico mais frequente foi insensibilidade androgênica parcial em oito casos (14,2%), seguido de síndrome de Klinefelter (cinco casos) e disgenesia gonadal mista (quatro casos). Nota-se que em 18 casos (28,5%) não foi possível concluir avaliação diagnóstica, por diversos motivos, incluindo abandono de tratamento e não disponibilidade de exames moleculares específicos.

Na Tabela 1 estão descritas as frequências dos diferentes diagnósticos, a partir da apresentação inicial de ambiguidade genital.

Tabela 1. Frequências dos diferentes diagnósticos de DDS*, a partir da apresentação inicial de ambiguidade genital.

Diagnóstico final	n	Prevalência (%)
Hiperplasia adrenal congênita	11	19,5
Síndrome de Klinefelter	5	8,9
Disgenesia gonadal mista	4	7,1
Insensibilidade androgênica total	3	5,3
Insensibilidade androgênica parcial	8	14,2
DDS ovotesticular	3	5,3
DDS 46 XY secundário a quadro sindrômico	1	1,7
Síndrome de Kalman	1	1,7
Malformação geniturinárias isolada	2	3,5
Diagnóstico indeterminado	18	32,1

* A sigla DDS refere-se a desordens de diferenciação sexual.

A média de idade na primeira consulta foi de 55 meses, sendo observado que somente 11 indivíduos realizaram a primeira consulta nos primeiros 12 meses de vida e, destes, somente oito no período neonatal. De forma inversa, oito indivíduos já tinham 12 anos ou mais na primeira consulta. Na época de admissão no serviço, 46 pacientes (82,1%) já apresentavam sexo social estabelecido, apesar do quadro de ambiguidade genital. A média de idade do registro civil foi de 1,21 meses.

Em relação ao cariótipo, 46,2% apresentava cariótipo 46,XY e 25% eram 46,XX. Além disso, cinco casos apresentavam cariótipo com aberrações cromossômicas, sendo quatro indivíduos 47,XXY e um indivíduo 48,XXXY. Em oito indivíduos não foi possível a caracterização, pois houve interrupção do acompanhamento antes da realização do cariótipo.

O sexo social masculino foi adotado em 33 casos (58,9%) e feminino em 23 (41,1%). No total de casos, houve discordância entre o sexo social e o sexo genético em oito casos (14%) e em dois casos houve necessidade de mudança de sexo no registro civil.

No exame físico descrito na apresentação do paciente ao serviço, foram observadas gônadas palpáveis em 30 sujeitos (53,5%), sendo bilateral em 25 casos. O estadiamento de Prader aplicado apresentou a frequência demonstrada na Tabela 2. Em três indivíduos (5,3%) não foi realizada adequada caracterização da genitália para que fossem classificados.

Tabela 2. Distribuição de indivíduos conforme estadiamento de Prader.

Estagio de Prader	n	Prevalência (%)
1	6	10,7
2	2	3,5
3	14	25
4	17	30,3
5	14	25

Na Tabela 2, está representada a distribuição dos indivíduos de acordo com o estágio de Prader na apresentação inicial do paciente ao serviço.

Sete casos apresentavam associações com malformações congênitas, sendo malformação renal a mais frequente (quatro casos).

Na Tabela 3 estão resumidas as principais características observadas nos indivíduos portadores de DDS atendidos no Setor de Endocrinologia Pediátrica.

Conforme pode ser observado na Tabela 3, seis indivíduos apresentaram história familiar significativa em parentes de primeiro grau, tais como HAC e DDS. Outros três indivíduos apresentaram história familiar sugestiva de outros casos de DDS na família, com relato de outros parentes com micropênis, cirurgia genital e infertilidade. Em relação ao total de pacientes, somente dois apresentavam história de consanguinidade entre os pais.

Na história gestacional, as ocorrências mais comuns foram hipertensão e diabetes mellitus gestacional, com nove e cinco casos, respectivamente.

Seis indivíduos apresentavam pelo menos mais uma malformação, sendo a forma renal a mais comum em quatro casos. Em 50 indivíduos (89,2%) não houve outras malformações associadas.

Em relação ao tratamento, 21 indivíduos realizaram algum tipo de intervenção cirúrgica. Em 11 casos foi realizada genitoplastia, em três foi feita correção de hipospadia e seis indivíduos realizaram herniorrafia inguinal com biópsia de gônadas.

DISCUSSÃO

A avaliação de um caso de ambiguidade genital deve ser criteriosa e envolver a presença de equipe multidisciplinar com pediatra, endocrinologista, cirurgião, geneticista, psicólogo, assistente social, entre outros. Por se tratar de abordagem complexa, deve ser preferencialmente conduzida por centros de referência.

Conforme preconizado, o sexo de criação deve ser determinado após cuidadosa avaliação da equipe e o mais breve possível, visto a situação de estresse vivenciada pela família[5]. No entanto, em nossa amostra foi observado que 82,8% dos indivíduos foram registrados com definição de sexo de criação, apesar da presença de genitália ambígua e sem que houvesse adequada avaliação da equipe. Nestes casos, a designação do sexo de criação foi precipitada e em algumas vezes inadequada.

A idade média de apresentação ao serviço foi de 55 meses, sendo inferior a observada em outra casuística semelhante realizada na Tailândia, em que a idade média de apresentação foi de 80 meses[11]. Neste mesmo trabalho, foi observado que somente 22 indivíduos de um total de 95 pacientes foram avaliados antes de 1 ano de idade[11]. Em uma casuística realizada por outro centro de referência brasileiro, 50,6% dos casos de ambiguidade genital foram encaminhados no primeiro ano de vida, mostrando que mesmo em outros centros ainda existe atraso neste tipo de encaminhamento[12].

Apesar da idade mais precoce de apresentação observada em nosso serviço ao se comparar com outras casuísticas, o ideal é que a avaliação de um recém-nascido com genitália ambígua seja cuidadosamente iniciada ainda no período neonatal[11,12]. A importância da primeira abordagem precoce abrange desde a identificação de afecções potencialmente graves, como HAC, até a abordagem aos familiares e a definição mais adequada do sexo de criação do indivíduo.

Ainda dentro deste aspecto, o acompanhamento multidisciplinar é importante na continuidade do cuidado integral. Nota-se que 18 indivíduos interromperam o tratamento antes que fosse possível concluir o diagnóstico, o que pode significar desde a necessidade da ampliação do acompanhamento do indivíduo e de seu núcleo familiar por profissionais de saúde mental e serviço social, melhoria da comunicação médico-paciente e até a importância que as questões socioeconômicas representam neste contexto. O resultado da perda de seguimento ou da abordagem inadequada resulta em desajustes psicossociais que irão refletir em toda sua vida.

Destaca-se em nossa análise a necessidade de maior disponibilidade de exames de biologia molecular na rede

Tabela 3. Características de indivíduos com DDS* atendidos no Setor de Endocrinologia Pediátrica de um hospital público universitário.

Característica	n (%)	Característica	n (%)
História familiar		**Concordância com sexo genético**	
Hiperplasia adrenal congênita	4 (7,1%)	Sim	39 (69,6%)
DDS	2 (3,5%)	Não	8 (14%)
Micropênis	1 (1,7%)	Investigação não concluída	9 (16%)
Cirurgia genital	1 (1,7%)	**Presença de outras malformações congênitas**	
Consanguinidade	1 (1,7%)	Uma	3 (5,3%)
Sim	2 (3,5%)	Duas ou mais	3 (5,3%)
Não	43 (76,7%)	Ausência	50 (89,2%)
Sem informação em prontuário	11 (19,6%)		
		Cariótipo	
História gestacional		46,XY	26 (46,4%)
Hipertensão prévia ou gestacional	9 (16%)	46,XX	14 (25%)
Diabetes mellitus gestacional	5 (8,9%)	47,XXY/48,XXXY	5 (8,9%)
Descolamento prematuro de placenta	2 (3,5%)	Mosaico	3 (5,3%)
		Não realizado	8 (14,2%)
Uso de drogas lícitas ou ilícitas	2 (3,5%)		
Uso de drogas lícitas ou ilícitas	2 (3,5%)	**Cirurgia**	
Sinais de virilização materna	1 (1,7%)	Genitoplastia	11 (19,6%)
Sexo criação		Herniorrafia inguinal	6 (10,7%)
Masculino	33 (58,9%)	Correção de hipospadia	3 (5,3%)
Feminino	23 (41%)		

* desordens de diferenciação sexual.

pública de saúde. Desta forma, é possível acelerar a realização dos diagnósticos, aumentando também sua precisão e impactando na conduta a ser adotada. Com o diagnóstico adequado, consegue-se determinar com mais precisão as perspectivas de puberdade espontânea, fertilidade e adequação ao sexo de criação.

Em relação ao exame físico, observa-se que 45 indivíduos apresentavam importante ambiguidade genital com graus de Prader entre 3 e 5. Importante destacar que no grau 5 de Prader, a genitália tem aspecto masculino, mas não apresenta gônadas palpáveis, já que esta classificação foi proposta para meninas virilizadas por HAC, embora, por sua praticidade, seja empregada mais amplamente. Em nossa casuística, 53,5% dos pacientes apresentavam gônadas palpáveis. Observa-se, ainda, que as gônadas podem ser testículos, ovários ou ovotestis. Portanto, tal dado deve ser interpretado cautelosamente para evitar inadequada atribuição de sexo masculino.

A causa mais comum de genitália ambígua é a HAC, destacando-se que esta não é a única forma de apresentação da afecção[8,9,11]. Este diagnóstico sempre deverá ser considerado nos casos com genitália aparentemente masculina e sem gônadas palpáveis.

O tratamento cirúrgico é controverso e diversas linhas de abordagem vêm sendo discutidas atualmente. A decisão e o momento de realização da cirurgia genital devem levar em consideração a decisão familiar, com o apoio da equipe multidisciplinar. Além disso, as questões funcionais sobre a sexualidade e fertilidade futura do indivíduo devem ser consideradas. Muito tem se discutido a respeito da autonomia do paciente nesta decisão e da aplicabilidade desde conceito na faixa etária pediátrica. Até o momento, não existem consensos que determinem com exatidão quando e como esta decisão deva ser estabelecida. No entanto, há recomendações de que as intervenções definitivas sejam postergadas até que o indivíduo possa participar da decisão e fornecer seu consentimento para a realização dos mesmos[13].

CONCLUSÃO

A identificação e manejo da criança e adolescente com ambiguidade genital devem ser conduzidos criteriosamente por equipe multidisciplinar com experiência neste tipo de abordagem. As repercussões do diagnóstico tardio ou da condução inadequada do caso não são possíveis de mensurar, mas geram impactos na forma como o paciente relaciona-se consigo e com

a sociedade que o cerca. Assim sendo, é fundamental que o pediatra esteja atento a esta possibilidade diagnóstica e realize o adequado encaminhamento desde indivíduo.

REFERÊNCIAS

1. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. Pediatrics. 2006;118(2):e488-e500.
2. Hamerton JL, Canning N, Ray M, Smith S. A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. I. Incidence of chromosome abnormalities. Clin Genet. 1975;8(4):223-43.
3. Nistal M, Paniagua R, González-Peramato P, Reyes-Múgica M. Perspectives in Pediatric Pathology, Chapter 7. Ovotesticular DSD (True Hermaphroditism). Pediatr Dev Pathol. 2015;18(5):345-52.
4. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Pediatrics. 1988;81(6):866-74.
5. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al; Global DSD Update Consortium. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. Horm Res Paediatr. 2016;85(3):158-80.
6. Damiani D, Setian N, Kuperman H, Manna TD, Dichtchekenian V. Genitália ambígua: diagnóstico diferencial e conduta. Arq Bras Endocrinol Metab. 2001;45(1):37-47.
7. Guerra-Júnior G, Maciel-Guerra AT. O pediatra frente a uma criança com ambigüidade genital. J Pediatr (Rio J). 2007;83(5 Suppl):S184-91.
8. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015;44(2):275-96.
9. Wherrett DK. Approach to the Infant with a Suspected Disorder of Sex Development. Pediatr Clin North Am. 2015;62(4):983-99.
10. Hatipoğlu N, Kurtoğlu S. Micropenis: etiology, diagnosis and treatment approaches. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5(4):217-23.
11. Erdoğan S, Kara C, Uçaktürk A, Aydın M. Etiological classification and clinical assessment of children and adolescents with disorders of sex development. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2011;3(2):77-83.
12. Beck MSE, Germano CW, Barros BA, Andrade JGR, Guaragna-Filho G, Paula GB, et al. Why pediatricians need to know the disorders of sex development: experience of 709 cases in a specialized service. J Pediatr (Rio J). 2020;96(5):607-13.
13. Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, et al; COST Action BM1303 working group 1. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(7):415-29.