

# DESVENDANDO A DISGENESIA GONADAL MISTA: DESAFIOS DO DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL E MANEJO CLÍNICO

## UNRAVELING MIXED GONADAL DYSGENESIS: CHALLENGES IN PRENATAL DIAGNOSIS AND CLINICAL MANAGEMENT

EDUARDO DE FREITAS KELSCH <sup>1</sup>, MIRIAN FRANCINE FAVERO <sup>1</sup>, THIAGO MENEZES CÉZAR <sup>1</sup>, ISABELLA KAPCZINSKI MÜLLER <sup>1</sup>,  
JORGE ALBERTO BIANCHI TELLES <sup>2</sup>, RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA <sup>1</sup>

1- UFCSPA Porto Alegre-RS

2- Serviço de Medicina Fetal (HMIPV) -Porto Alegre-RS

### RESUMO

**OBJETIVO:** O objetivo deste estudo é relatar um caso de disgenesia gonadal mista (DGM) diagnosticada durante a gestação, destacando a importância do diagnóstico pré-natal, manejo clínico e aconselhamento genético.

**RELATO DE CASO:** A paciente era uma mulher de 20 anos encaminhada devido a uma ultrassonografia fetal com evidência de anormalidades renais. Na ultrassonografia com 30 semanas de gestação, evidenciou-se rim direito displásico com múltiplos cistos e genitália ambígua, sugestiva de um distúrbio do desenvolvimento sexual. A ressonância magnética fetal revelou rim displásico com cistos múltiplos. Havia uma imagem sugestiva de escroto hipoplásico e tubérculo genital indefinido. O cariótipo fetal mostrou constituição cromossômica mosaicismo 45,X[28]/46,XY[2], compatível com o diagnóstico de DGM. Ao exame clínico neonatal da genitália, havia um falo medindo 3cm com hipospádia, porém sem abertura uretral, e uma gônada palpável na saliência labioescrotal esquerda. A gônada direita era intra-abdominal e a uretra se abria em um amplo seio urogenital. Micrognatia, prega palmar única esquerda, clinodactilia dos quintos dedos e unhas hipoplásicas também foram observadas. A ultrassonografia abdominal mostrou rim direito com múltiplos cistos de tamanhos variados.

**DISCUSSÃO:** A DGM é uma condição complexa que pode se manifestar de diversas formas. O caso discutido ilustra a importância de uma abordagem multidisciplinar no manejo de casos de disgenesia gonadal, considerando não apenas os aspectos estéticos, mas também a funcionalidade e a saúde do paciente. A escolha do sexo de criação deve ser feita após uma avaliação cuidadosa e em conjunto com os pais, levando em conta as implicações emocionais e sociais.

**CONCLUSÃO:** O diagnóstico precoce e o acompanhamento adequado são fundamentais para o manejo de DGM. A colaboração entre diferentes especialidades médicas e o envolvimento dos pais nas decisões são essenciais para garantir um tratamento apropriado e consciente. Este caso ressalta a necessidade de um suporte contínuo e de um planejamento cuidadoso para o futuro da criança

**PALAVRAS-CHAVE:** DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL, DISGENESIA GONADAL MISTA, DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL, MALFORMAÇÃO RENAL POLICÍSTICA, MOSAICISMO, SEXO DE CRIAÇÃO

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The aim of this study is to report a case of mixed gonadal dysgenesis (MGD) diagnosed during pregnancy, highlighting the importance of prenatal diagnosis, clinical management, and genetic counseling.

**CASE REPORT:** The patient was a 20-year-old woman referred due to a fetal ultrasound showing evidence of renal abnormalities. At the 30-week ultrasound, a dysplastic right kidney with multiple cysts and ambiguous genitalia suggestive of a disorder of sexual development was observed. Fetal magnetic resonance imaging (MRI) revealed a dysplastic kidney with multiple cysts. There was an image suggestive of a hypoplastic scrotum and an undefined genital tubercle. The fetal karyotype showed a chromosomal constitution of mosaicism 45,X[28]/46,XY[2], consistent with the diagnosis of MGD. On neonatal clinical examination of the genitalia, there was a phallus measuring 3 cm with hypospadias but no urethral opening, and a palpable gonad in the left labioscrotal swelling. The right gonad was intra-abdominal, and the urethra opened into a wide urogenital sinus. Micrognathia, a single left palmar crease, clinodactyly of the fifth fingers, and hypoplastic nails were also observed. The abdominal ultrasound showed a right kidney with multiple cysts of varying sizes.

**DISCUSSION:** MGD is a complex condition that can manifest in various ways. The discussed case highlights the importance of a multidisciplinary

*approach in the management of gonadal dysgenesis cases, considering not only aesthetic aspects but also the functionality and health of the patient. The choice of gender assignment should be made after careful evaluation and in collaboration with the parents, taking into account emotional and social implications.*

**CONCLUSION:** *Early diagnosis and proper follow-up are crucial for the management of MGD. Collaboration between different medical specialties and the involvement of the parents in decision-making are essential to ensure appropriate and informed treatment. This case highlights the need for continuous support and careful planning for the child's future.*

**KEYWORDS:** *DISORDERS OF SEXUAL DIFFERENTIATION, MIXED GONADAL DYSGENESIS, PRENATAL DIAGNOSIS, POLYCYSTIC RENAL MALFORMATION, MOSAICISM, GENDER ASSIGNMENT*

## INTRODUÇÃO

As anomalias cromossômicas podem se apresentar de diversas maneiras, tanto envolvendo o número de cópias dos cromossomos, como a sua estrutura. Quando essas alterações surgem após a formação do zigoto, durante a divisão celular, pode ser gerada uma segunda linhagem celular, com uma diferente constituição cromossômica, o que caracteriza o mosaïcismo<sup>1</sup>. O mosaïcismo envolvendo especificamente as linhagens 45,X e 46,XY pode se manifestar com diferentes apresentações e achados clínicos, incluindo ambiguidade genital<sup>1</sup>.

Por isso, os pacientes afetados podem apresentar manifestações que podem ser identificadas ainda no período pré-natal, através de exames como a ultrassonografia fetal (USF), além de serem melhor investigados através de exames complementares, como o cariótipo<sup>1</sup>. Quando o feto apresenta envolvimento genital, com presença de ambiguidade, essas avaliações são bastante importantes, pois auxiliam muito no seu manejo pós-natal. Na avaliação após o nascimento, existem diferentes classificações criadas, como os escores de masculinização, que auxiliam os profissionais da saúde na investigação e escolha terapêutica necessários ao recém-nascido, incluindo importantes decisões, como a determinação do sexo de criação<sup>2</sup>.

A realização desses passos deve ser, preferencialmente, realizada por equipes multidisciplinares, que envolvam profissionais da saúde (como médicos e psicólogos, por exemplo), e assistentes sociais, além da participação dos pais do paciente. Como visto, o diagnóstico e a abordagem desses casos usualmente são complexos, fazendo com que o diagnóstico pré-natal de um feto apresentando ambiguidade genital e constituição cromossômica com mosaïcismo 45,X/46,XY, ou seja, disgenesia gonadal mista (DGM), uma tarefa bastante complexa.

Portanto, o objetivo do nosso trabalho foi realizar a descrição do diagnóstico pré-natal de um feto com DGM, destacando os desafios do manejo e aconselhamento genético, especialmente durante a gestação.

## RELATO DE CASO

A paciente era uma gestante caucasiana de 20 anos em sua quarta gestação, encaminhada ao serviço de medicina fetal do hospital com 30 semanas de gravidez por apresentar uma USF realizada com 26 semanas, na qual o feto possuía o rim direito policístico. O marido tinha 39 anos, era hígido e não consanguíneo. Não havia relato na família de doen-

ças genéticas ou malformações. Das três gestações prévias, duas evoluíram com aborto espontâneo e um filho do sexo masculino, hígido. A mãe estava realizando o pré-natal (9 consultas) e negava ingestão de álcool, tabagismo ou uso de drogas ilícitas durante a gestação. Ela apresentou diagnóstico de diabetes mellitus gestacional, no terceiro trimestre, que foi tratada com insulino-terapia. Com 30 semanas + 2 dias, a gestante foi submetida a uma nova US obstétrica que evidenciou os seguintes achados: um rim direito displásico multicístico (Figura 1) e uma anomalia genital (Figura 2A e B). A imagem da genitália tinha um aspecto não usual e havia uma suspeita de hipospádia (Figura 2A e 2B).

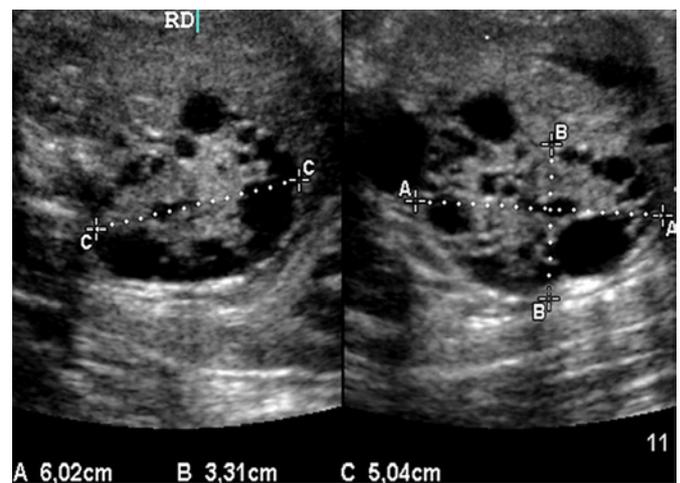


Figure 1: Ultrassonografia fetal realizada com 30 semanas de gestação mostrando o rim direito (RD) displásico com múltiplos cistos.

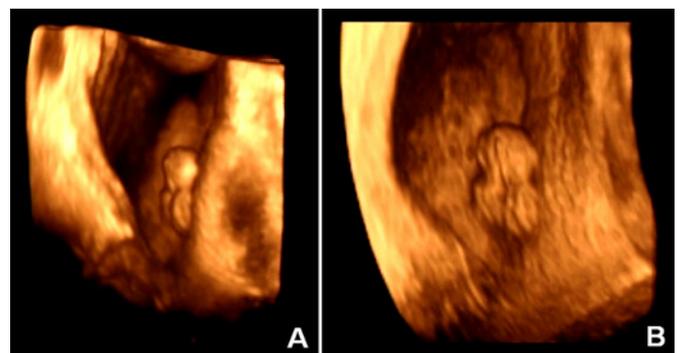


Figura 2: Imagem obtida através de ultrassonografia tridimensional mostrando anomalia da genitália, sugestiva de genitália ambígua ou algum distúrbio da diferenciação sexual (DDS) (A e B)

A avaliação complementar, através da ressonância magnética fetal, mostrou uma imagem sugestiva de um tubérculo genital indefinido e uma aparente bolsa escrotal hipoplásica. O cariótipo fetal, realizado por amniocentese, revelou a presença de um mosaicismo 45,XI281/46,XYI21, indicativo, junto com os achados pré-natais, do diagnóstico de DGM. A ecocardiografia fetal foi normal.

A criança nasceu com 40 semanas de gestação, de parto cesáreo devido à desproporção céfalopélvica, pesando 3180g, medindo 48cm, com perímetro cefálico de 35cm e escores de Apgar de 9 tanto no primeiro, como no quinto minuto. No exame físico, foram evidenciados os seguintes achados: micrognatia, prega palmar única à esquerda, clinodactilia de quintos dedos bilateralmente, hipoplasia das unhas das mãos e dos pés e genitália com presença de falo medindo aproximadamente 3cm apresentando abertura uretral em sua base, associado à saliências labioescrotais rugosas e fusionadas, além de gônada esquerda palpável e localizada na saliência labioescrotal (Figura 3).

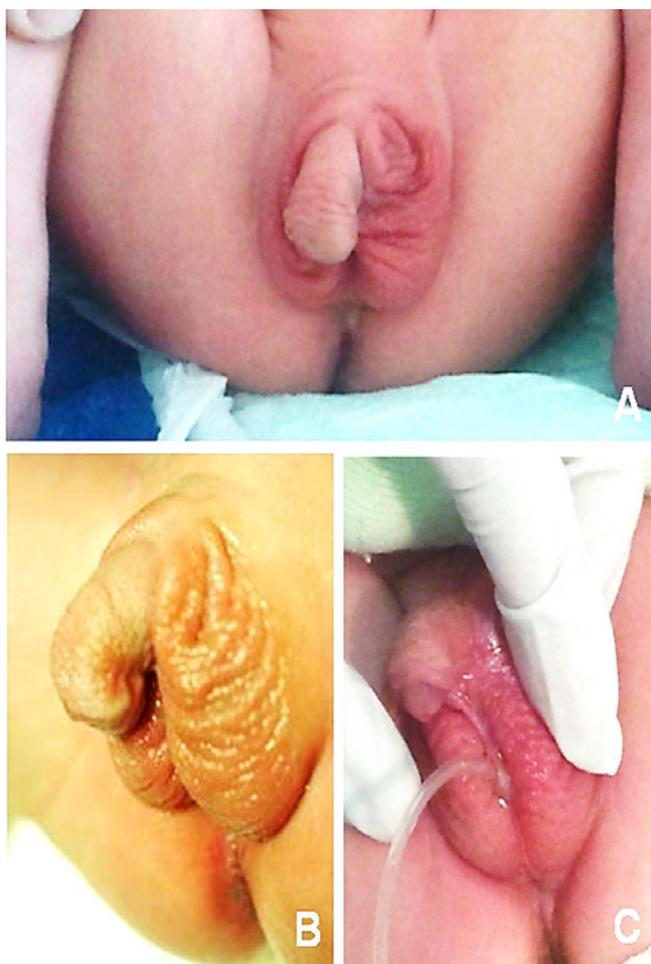


Figura 3: Aspecto da genitália externa do paciente observada após o nascimento. Note que a medida do falo é de aproximadamente 3cm, apresentando abertura uretral na base, associada com saliências labioescrotais fusionadas e rugosas. O cateter uretral indica o local de abertura da uretra.

A gônada direita não foi localizada. Ao avaliar o conjunto dos achados, a genitália do paciente enquadrava-se na classificação IV de Prader. A escala de Prader tem cinco graus, variando de genitália feminina típica a genitália masculina típica, com várias formas de ambiguidade genital no meio do espectro <sup>3</sup>.

### Classificação de Prader 3:

Grau I: A genitália externa é praticamente feminina, com hipertrofia clitoriana leve. Pequeno aumento do clitóris, com lábios e vagina normais. Indicando que a virilização tenha ocorrido após 20 semanas de vida intrauterina (VIU);

Grau II: Hipertrofia clitoriana mais pronunciada. Pequena fusão dos lábios, mas ainda é possível visualizar uma abertura vaginal separada da uretra. Indicando virilização iniciada com 19 semanas de VIU;

Grau III: A fusão dos lábios maiores é mais completa, formando um aspecto de "bolsa escrotal". O clitóris é aumentado, parecendo um pequeno pênis. A uretra e a vagina se abrem juntas em um seio urogenital, criando uma única abertura. Indicando uma virilização ocorrida com 14-15 semanas de VIU;

Grau IV: O clitóris é significativamente aumentado, assemelhando-se a um pênis com uma abertura única para a uretra e a vagina (seio urogenital). A fusão labial é quase completa, criando um aspecto de bolsa escrotal, mas não há testículos presentes. Este grau corresponde a uma genitália ambígua, em que é mais difícil distinguir os sexos, pois os genitais externos se assemelham aos masculinos, porém sem testículos. Indicando virilização ocorrida entre 12-13 semanas de VIU;

Grau V: A genitália externa é completamente masculina, com fusão completa dos lábios em uma bolsa escrotal e aumento clitoriano tão avançado que o órgão se parece com um pênis. Nesse caso, pode haver uma abertura uretral ao nível da glândula, semelhante ao pênis típico, mas a ausência de testículos é um diferencial. Indicando virilização ocorrida com 11 semanas de VIU.

A ecografia abdominal pós-natal mostrou que o rim direito possuía múltiplos cistos, de diferentes tamanhos, estando alguns aumentados de volume. A ecografia inguinal demonstrou uma gônada esquerda tópica, com uma mínima hidrocele associada. Não foi possível identificar a gônada direita.

As dosagens hormonais da criança evidenciaram níveis de testosterona total de 0,2 ng/mL, androstenediona de 2,19 ng/ml, e de alfafetoproteína superior a 300 ng/ml. A videolaparoscopia abdominal e pélvica revelou a presença de um seio urogenital longo, medindo cerca de 7 a 8cm, não sendo identificado o meato uretral; havia vasos testiculares à esquerda, entrando no canal inguinal esquerdo, associados a uma hérnia sem conteúdo em seu interior. Não foi visualizada nenhuma estrutura que se assemelhasse ao útero. A gônada direita encontrava-se próxima aos vasos ilíacos direitos, sendo que o respectivo ducto deferente não foi visualizado. A biópsia da gônada direita intra abdominal revelou se tratar de hipoplasia testicular.

Para a avaliação e manejo do caso, realizou-se uma reunião multidisciplinar juntamente com os pais. Com base nos achados observados e na impressão dos genitores, o consenso foi de adequação da genitália externa para a anatomia do sexo masculino. Como havia a possibilidade de que a gônada localizada na saliência labioescrotal esquerda pudesse ser funcional e, assim, potencialmente conseguir promover uma puberdade espontânea, a decisão foi de mantê-la, desde que com um acompanhamento periódico e frequente, pela possibilidade de malignização gonadal.

## DISCUSSÃO

O desenvolvimento embrionário do sistema reprodutivo é um evento complexo que se inicia por volta das 7 semanas de gestação e que requer uma cascata de eventos, com ativação e supressão de diversos genes, de forma sequencial e sincronizada. Para que ocorra a diferenciação da gônada indiferenciada em testículo, é necessária a presença do cromossomo Y, mais especificamente do gene SRY. Este faz com que ela produza o fator determinante de testículo, que por sua vez leva à formação das células de Leydig, que produzem testosterona, que é o hormônio masculino. Ele, por sua vez, ativa a sequência de alterações que leva à virilização da genitália externa e, conseqüentemente, ao desenvolvimento de um fenótipo compatível com o sexo masculino. Além disso, a testosterona preserva o ducto de Wolff e estimula a migração das gônadas, diferenciadas em testículos, para as saliências labioescrotais que, pela transformação periférica da testosterona em dihidrotestosterona (por ação da enzima 5-alfa-redutase), fusionam-se e dão origem à bolsa escrotal <sup>4</sup>.

Outro importante hormônio produzido pelo testículo é o fator inibidor Mülleriano, que, por difusão local, atua sobre os ductos de Müller, impedindo seu desenvolvimento. Caso o gene SRY não esteja presente, as gônadas seguem o seu desenvolvimento como ovários, o que faz com que o feto assumira um fenótipo feminino, com preservação dos ductos de Müller, que futuramente formarão as trompas de falópio, o útero e a porção proximal da vagina, além da regressão dos ductos de Wolff <sup>4</sup>.

Os distúrbios da diferenciação sexual (DDS) consistem em um grupo de alterações que ocorrem em algum ponto dessa cascata de eventos, gerando fenótipos ambíguos, que podem variar grandemente e que não são possíveis de determinar se são femininos ou masculinos. A essa situação damos o nome de genitália ambígua, ou ambigüidade genital <sup>4</sup>. De forma mais objetiva, alguns autores propõem parâmetros clínicos para considerar a sua presença. Por exemplo, Lee et al <sup>4</sup> consideram o diagnóstico de genitália ambígua quando da presença dos seguintes critérios: 1) ambigüidade genital clara; 2) quando uma genitália aparentemente feminina apresenta um clitóris aumentado e uma fusão dos grandes lábios, e 3) na existência de uma genitália que parece ser masculina com criptorquidismo bilateral, hipospádia ou micropênis.

O diagnóstico pré-natal de uma genitália ambígua, que acomete aproximadamente 1 a cada 4.500 nascidos vivos,

possui desafios em diferentes esferas e apresenta importantes implicações, seja em relação ao manejo da gravidez e ao planejamento do nascimento do bebê, como à escolha do sexo de criação e à realização do aconselhamento genético <sup>5</sup>.

Atualmente, a avaliação da genitália por meio da USF é dividida em dois momentos: precoce e mais tardia. A primeira, realizada a partir das 13 semanas de gestação, possui uma acurácia de quase 100% e avalia o ângulo entre a porção ventral do feto e o eixo do tubérculo genital. Considera-se masculino quando este for superior a 30° e feminino, quando inferior a 10°. Na período mais tardio da gravidez, isto é, a partir das 16 semanas, há possibilidade de visualização direta da genitália externa do feto, com a masculina sendo representada por uma estrutura semicircular, o saco escrotal, com um pênis na linha mediana; por outro lado, quando se trata de uma genitália feminina, visualiza-se ela como linhas ecogênicas paralelas, que representam os lábios maiores e menores <sup>6</sup>. Outros achados a serem considerados e que auxiliam nesta identificação incluem a presença de gônadas no interior de uma estrutura compatível com um saco escrotal (o que é indicativo de serem testículos), de uma falo aumentado (sugestivo de se tratar de um pênis) e de útero, bem como a medida da porção retovesical, conhecida também como distância anogenital <sup>6</sup>. Contudo, há fatores que podem ter uma influência sobre a execução do exame, alterando assim a sua acurácia, como a obesidade materna, o volume de líquido amniótico, a proximidade do cordão umbilical em relação à genitália, e uma posição fetal desfavorável para a sua visualização.

A possibilidade de genitália ambígua deve ser considerada sempre que, na avaliação ultrassonográfica do feto/bebê, não se consiga definir o seu sexo <sup>7</sup>. A avaliação do tubérculo genital, com evidência de um falo com uma ponta arredondada, uma curvatura anormal e um tamanho reduzido, são sugestivos da presença de hipospádia <sup>8</sup>. Além disso, a observação de linhas ecogênicas, correspondendo às sobras dérmicas do prepúcio, bem como a deflexão ventral do jato urinário (que pode ser visualizado por meio do Doppler colorido) corroboram para este diagnóstico. Existe descrição também do chamado "sinal da tulipa", que corresponde ao aspecto do falo, que se apresenta curvado ventralmente no meio de duas dobras labioescrotais <sup>8</sup>.

A avaliação através da ultrassonografia tridimensional pode também trazer uma melhor visualização das estruturas genitais, pois possui uma maior nitidez e consegue fazer uma melhor diferenciação entre as estruturas. Isto também facilita a visualização da genitália por parte dos pais e de outros integrantes da equipe multidisciplinar, ajudando no entendimento dos seus achados e do seu desenvolvimento <sup>9</sup>.

Além disso, a ressonância magnética fetal pode ser utilizada no diagnóstico pré-natal para adicionar informações detalhadas sobre estruturas contidas dentro da pelve, como a genitália interna, o trato urinário ou reto. Ela possui a vantagem de não possuir limitações devido à composição corporal materna, à posição fetal ou à presença de oligodrômio; entretanto, sua principal desvantagem consiste no longo

tempo de execução do exame <sup>6</sup>.

Assim, a identificação de uma possível anormalidade genital do feto possibilita que sua avaliação se inicie ainda no período pré-natal, com a realização de exames de imagem, como discutido previamente, além de laboratoriais, como o cariótipo fetal. Este teste pode ser realizado através da obtenção de material por meio de procedimentos invasivos, como a amniocentese e a cordocentese, e fornece informações sobre a constituição cromossômica do feto, indicando se ela é normal feminina ou masculina, ou se há algum tipo de alteração <sup>4</sup>.

Após o nascimento, existem diferentes aspectos a serem considerados no exame físico do bebê, que incluem, o tamanho e a forma do falo (para a constatação, por exemplo, de um micropênis ou de uma clitoromegalia); a localização do meato uretral (que pode estar presente em diferentes locais da linha mediana e ventral do pênis, na forma de hipospádia); a presença de fusão das saliências labioescrotais; a localização e a medida das gônadas (estas podem ser pequenas, ou estarem ausentes, tanto no interior do abdome, como em algum ponto ao longo do canal inguinal e da saliência labioescrotal), e a existência de massas inguinais, que podem conter gônadas ou outras estruturas no seu interior (como trompas de falópio e até útero) <sup>7</sup>.

Além disso, exames laboratoriais são indicados para sanar possíveis dúvidas com relação ao funcionamento das estruturas encontradas, como dosagens de hormônio luteinizante (LH), de hormônio folículo estimulante (FSH), de testosterona, de dihidrotestosterona e de androstenediona, de acordo com a suspeita clínica. Vale lembrar que, especialmente se o cariótipo fetal não tenha sido realizado, o mesmo deve ser feito, pois o seu resultado é fundamental para o diagnóstico. Em algumas situações particulares, principalmente em casos de dúvida do resultado obtido no pré-natal ou da necessidade de confirmação, deve-se avaliar a importância da sua repetição <sup>4</sup>.

Quanto à escolha do sexo de criação, a declaração de nascido vivo que, atualmente, é emitida logo após o nascimento, possui a opção de "ignorado" no bloco de marcação do sexo ao nascimento. Isso permite que o registro do recém nascido seja feito mesmo que a definição do sexo de criação dele venha a demorar mais tempo, considerando a complexidade dos casos. Isso é também importante devido ao tempo que é usualmente necessário para que se possa realizar uma adequada avaliação <sup>4</sup>.

A genitália ambígua constitui-se na verdade em um achado que pode estar relacionado a diferentes etiologias. Por exemplo, alguns autores dividem estas causas em três categorias, tendo como base o resultado do exame de cariótipo: o primeiro, 46,XX (com a hiperplasia adrenal congênita virilizante sendo responsável por mais de 90% dos casos); o segundo, o 46,XY (que está associado a diversas causas, como a síndrome da insensibilidade aos androgênios, a disgenesia gonadal pura XY e a deficiência de 5-alfa-redutase) e, por fim, a relacionada a alterações dos cromossomos sexuais, com ou sem a presença de mosaicismos (como a síndrome de Turner e a DGM (que se associa ao mos 45,X/46,XY, como observado em nosso paciente) <sup>4</sup>.

O paciente em questão apresentava um rim displásico multicístico na avaliação inicial realizada através da USF, motivo pelo qual foi realizado o encaminhamento e iniciada a investigação no hospital, em um serviço de medicina fetal de referência. Entretanto, o achado adicional de alterações no desenvolvimento da genitália externa, verificadas já neste centro terciário, com evidência do que parecia ser uma hipospádia sem abertura uretral associada a saliências labioescrotais aparentemente fusionadas e rugosas, com a presença de uma gônada à esquerda, levantaram a hipótese de se tratar de um DDS. Por isso, indicou-se a realização, ainda durante o pré-natal, do cariótipo fetal, que evidenciou a presença do mosaicismos 45,X/46,XY.

Neste caso, a presença dos achados do feto (com a presença de genitália ambígua) associado ao resultado do cariótipo, com a evidência de mosaicismos, com uma linhagem envolvendo uma alteração dos cromossomos sexuais, fez com o caso se enquadra-se na terceira categoria de DDS previamente exposta. O mosaicismos 45,X/46,XY pode-se apresentar clinicamente de diversas formas e com diferentes manifestações clínicas. Assim, o seu espectro pode variar desde um homem aparentemente normal ou com infertilidade, um menino com baixa estatura apresentando ou não hipospádia e/ou criptorquidía, um indivíduo com ambiguidade genital, até uma paciente com síndrome de Turner ou uma mulher com amenorreia secundária. Contudo, é somente nos casos em que o mosaicismos 45,X/46,XY se encontra associado a uma genitália ambígua que denominamos ele de DGM. Dentro do espectro relacionado a este mosaicismos, a apresentação na forma de DGM constitui-se em apenas uma pequena parcela dos casos, sendo a grande maioria deles composta na verdade de indivíduos com uma apresentação masculina normal <sup>1</sup>.

Alguns estigmas ou dismorfias menores (incluindo a micrognatia, a clinodactilia bilateral de quintos dedos e a hipoplasia de unhas), bem como a alteração renal observadas em nosso paciente, podem ser explicadas devido à linhagem 45,X, já que se constituem em achados que fazem parte do espectro clínico observado na síndrome de Turner.

Com vistas à discussão sobre a questão da escolha do sexo de criação, realizou-se uma reunião multidisciplinar, considerando-se o ponto de vista dos pais. Ressaltamos aqui a importância do trabalho conjunto, de especialistas de diferentes áreas, devido à complexidade do caso e a busca por escolhas conscientes e apropriadas para este tipo de situação. Para isso, a busca não se resume apenas a pontos voltados à estética, mas inclui também aspectos extremamente relevantes que dizem respeito à funcionalidade. No intuito de se buscar por alternativas mais objetivas e, por isso, mais concretas, fez-se uso de diferentes ferramentas já existentes, no intuito de fundamentar ainda mais a escolha tomada. Somente após o nascimento é que se toma decisões relacionadas ao sexo do bebê, visto que é necessária uma avaliação mais acurada e definitiva que só pode ser avaliada a partir desse momento. Deve-se somar nessa conta a expectativa e compreensão dos progenitores que devem opinar acerca do caso e, futuramente, do próprio paciente. Há três conceitos que devem ser

considerados nesses casos: o sexo legal, em que, nesse caso, o paciente se encontra com ambiguidade genital, mas fora tomada decisão de adequação para a genitália masculina; o sexo de criação, que é como o paciente será criado e tratado pelos pais; e o gênero, como esse ser humano se verá diante da sociedade, englobando aspectos biopsicossociais que não siga necessariamente o sexo legal<sup>10</sup>. Portanto, a genitália e a maneira de que foi dada sua criação nada define em se tratando do gênero do paciente.

Um exemplo disso foi o resultado observado por meio da escala de Prader, uma forma de classificação criada primeiramente para avaliar o grau de virilização da genitália externa de pacientes com hiperplasia congênita de suprarenal virilizante e uma constituição cromossômica 46,XX. Ela varia de I a V. Ao examinar o paciente, notou-se pelas suas características, como tamanho do falo e o grau de fusão labioescrotal, com rugosidade dela, que a sua genitália era compatível com a observada no grau IV desta escala, ou seja, que ela possuía um importante grau de virilização, algo que, como notamos, refletiu-se na própria percepção que os pais tinham do filho, que era a de se tratar de um menino.

Segundo também o escore de masculinização elaborado por Ahmed et al.<sup>2</sup> e aplicado por Cools et al.<sup>11</sup> a paciente com DGM, que considera os achados relacionados à genitália externa e que varia de 0 a 12, nosso paciente apresentou um escore superior a 7, devido ao fato de ter um falo de tamanho dentro de dois desvios-padrões em relação à média para a idade do paciente, da presença de hipospádia, de fusão das saliências labioescrotais (que se mostravam também rugosas), e de haver uma gônada palpável na bolsa escrotal e outra visualizada dentro da cavidade abdominal (ambas ovoides e com características que faziam lembrar as de um testículo). Além disso, a avaliação dos órgãos sexuais internos, através da videolaparoscopia, não visualizou a presença de útero ou de tubas uterinas, mas verificou que havia vasos testiculares à esquerda e um ducto deferente esquerdo entrando no canal inguinal do mesmo lado. Segundo o manejo proposto por Cools et al.<sup>11</sup>, recomenda-se nestes casos a realização de orquidopexia da gônada, com exames regulares dela, além de ultrassom anual a partir da puberdade, devido ao possível risco de malignização. Uma biópsia da gônada deveria ser realizada antes e após a puberdade, no intuito de acessar o risco de tumor e, em casos de alterações pré-malignas ou de neoplasia in situ, submeter o paciente a uma gonadectomia. O risco de malignização da gônada parece ser inversamente relacionado ao escore de masculinização de Ahmed et al.<sup>2</sup>, ou seja, quanto maior ele é (ou maior é a virilização), menor o risco de neoplasia<sup>11</sup>.

A gônada presente junto à saliência labioescrotal apresenta o potencial de ser funcional, sendo que a sua preservação pode permitir a produção de hormônio pelo próprio indivíduo e, assim, a indução e manutenção de uma puberdade espontânea (ou seja, sem necessidade de uso de medicações para induzir a puberdade)<sup>11</sup>. Por isso, nestes casos, deve-se avaliar o risco (ocorrência de malignização gonadal)

e o potencial benefício (desenvolvimento de uma puberdade espontânea). Cabe ressaltar alguns pontos relacionados à escolha do sexo de criação, que consideramos relevantes: 1) como colocado previamente, nesta escolha são considerados não só aspectos estéticos, mas principalmente funcionais, sendo que a impressão dos pais é algo que deve ser fortemente considerado; 2) o fato de haver uma linhagem masculina associada ao mosaïcismo não determina a escolha do sexo de criação, no caso masculino, pois esta opção é complexa e dependente de outras variáveis; 3) atualmente, alguns grupos, baseados no princípio da autonomia, tem proposto que a escolha do sexo de criação deva ser realizada pelo próprio indivíduo portador da genitália ambígua, em uma idade em que ele possua condições e maturidade de o fazer<sup>11</sup>; contudo, em nosso meio, costuma-se realizar a escolha do sexo de criação com base principalmente nas características funcionais, nos resultados cirúrgicos esperados e no ponto de vista da família. Por isso, tais decisões não são simples e se recomenda que estes casos devam ser avaliados por equipes multidisciplinares, em especial com experiência com tais situações e 4) a escolha de orquiectomia profilática não deve influenciar na escolha do sexo de criação, uma vez que o fato de se optar realizar a gonadectomia devido ao risco de malignização não significa necessariamente que a opção pelo sexo masculino deva ser descartada e, por último, 5) lembrar que que existe diferentes tipos de sexo, como o anatômico, o relacionado à atividade sexual e ao gênero, sendo que este último pode, eventualmente, discordar daquela adotada. Contudo, como dito antes, essa escolha é bastante complexa e difícil, sendo que nela são pesados os benefícios e os potenciais riscos, sendo que a opção feita busca, acima de tudo, o melhor bem estar e qualidade de vida para o paciente e a sua família<sup>4,10,11</sup>.

## CONCLUSÃO

Lidar com casos de genitália ambígua já no período pré-natal traz grandes desafios para todas as partes envolvidas, seja a família ou a equipe médica, que devem estar alinhadas com a busca por alternativas que visem especialmente a saúde do indivíduo, tanto em seu plano físico como mental. O trabalho multidisciplinar e conjunto, visando a busca pelas melhores alternativas, é por isso essencial nestes casos. Dentro deste contexto, o diagnóstico pré-natal possui uma importância bastante grande, pois, além de permitir que certas avaliações e exames já possam ser realizados, faz com que haja uma preparação quanto à família e às abordagens a serem adotadas após o nascimento. Toda essa complexidade, até pelo número e pela importância dos aspectos a serem considerados nestes casos de ambiguidade genital, tornam eles um verdadeiro desafio para todos que se defrontam com tal situação.

## REFERÊNCIAS

1. Gantt PA, Byrd JR, Greenblatt RB, McDonough PG. A clinical and cytogenetic study of fifteen patients with 45,X/46XY gonadal dysgenesis. *Fertil Steril*. 1980 Sep;34(3):216-21.

2. Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA. The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia. *BJU Int.* 2000 Jan;85(1):120-4.
3. Prader A. Der genitalbefund beim pseudo-hermaphroditismus femininus des kongenitalen adrenogenitalen syndrome. *Helv Paediat Acta* 1954;9:231.
4. Stambough K, Magistrado L, Perez-Millicua G. Evaluation of ambiguous genitalia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2019 Oct;31(5):303-8.
5. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA, LWPEES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. *Pediatrics.* 2006 Aug 1;118(2):e488-500.
6. López Soto Á, Bueno González M, Urbano Reyes M, Carlos Moya Jiménez L, Beltrán Sánchez A, Garvía Morcillo J, Velasco Martínez M, Luis Meseguer González J, Martínez Rivero I, García Izquierdo O. Imaging in fetal genital anomalies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023 Apr;283:13-24.
7. Danish RK. Intersex problems in the neonate. *Indian J Pediatr.* 1982 Jul;49(4):555-75.
8. Meizner I. The 'tulip sign': a sonographic clue for in-utero diagnosis of severe hypospadias. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Mar;19(3):317.
9. Cafici D, Iglesias A. Prenatal diagnosis of severe hypospadias with two- and three-dimensional sonography. *J Ultrasound Med.* 2002 Dec;21(12):1423-6.
10. Canella PRB. Sexo, sexualidade e gênero. *Rev Bras Sex Humana [Internet].* 2020 Sep 19 [Cited 2024 Aug 27];17(1). Available from: [https://sbrash.emnuvens.com.br/revista\\_sbrash/article/view/445](https://sbrash.emnuvens.com.br/revista_sbrash/article/view/445). doi: 10.35919/rbsh.v17i1.445.
11. Cools M, Pleskacova J, Stoop H, Hoebeke P, Van Laecke E, Drop SL, Lebl J, Oosterhuis JW, Looijenga LH, Wolffenbuttel KP; Mosaicism Collaborative Group. Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46,XY mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):E1171-80.

---

EDUARDO DE FREITAS KELSCH

<http://lattes.cnpq.br/2843867645202852>

<https://orcid.org/0000-0002-2062-3307>

MIRIAN FRANCINE FAVERO

<https://lattes.cnpq.br/4898772654371090>

<https://orcid.org/0009-0003-8632-8225>

THIAGO MENEZES CÉZAR

<http://lattes.cnpq.br/9386847916618741>

<https://orcid.org/0000-0002-3817-5477>

ISABELLA KAPCZINSKI MÜLLER

<http://lattes.cnpq.br/6390175483712428>

<https://orcid.org/0000-0002-7267-4835>

JORGE ALBERTO BIANCHI TELLES

<http://lattes.cnpq.br/8253976877321806>

<https://orcid.org/0000-0002-8108-9638>

RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA

<http://lattes.cnpq.br/7255679916272398>

<https://orcid.org/0000-0003-1317-642X>

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA

Sarmento Leite, 245/403 - Porto Alegre - RS CEP:90.050-170

E-mail: [rfrmrosa@gmail.com](mailto:rfrmrosa@gmail.com)

Editor Científico - Heverton Pettersen

Revisão Ortográfica: Dario Alvares

Recebido: 10/10/23. Aceito: 05/09/24. Publicado: 24/09/24.

Atualizado: 02/12/24.