



AS PECULIARIDADES DA DISGENESIA GONADAL MISTA (46,XY/45,X): UMA REVISÃO DA LITERATURA

THE FEATURES OF MIXED GONADAL DYGENESIA (46.XY/45.X): A LITERATURE REVIEW

Giulia Pietro Biasi¹, Jonas Hantt Corrêa Lima², Thais Malickovski Rodrigues³, Maria Eduarda Conte Grippa⁴, Gabriele Arbuseri Menegotto⁵, Tuane da Silva Sergio⁶, Mônica Fabian Dors⁷

Submetido em: 05/09/2021

e29724

Aprovado em: 15/10/2021

<https://doi.org/10.47820/recima21.v2i9.724>

RESUMO

Disgenesia Gonadal Mista é um distúrbio do desenvolvimento sexual do cromossomo sexual, comumente está relacionada ao mosaicismos cromossômico dos cariótipos 45,X/46,XY, além de apresentar gônadas digenéticas e uma anatomia reprodutiva tanto interna quanto externa mutáveis. Este trabalho tem por objetivo revisar a literatura sobre pacientes masculinos pediátricos portadores de Disgenesia Gonadal Mista. Revisão de literatura realizada por buscas em artigos relevantes ao tema nas plataformas digitais PubMed e Scielo, com o uso da palavra-chave: "mixed gonadal dysgenesis".

PALAVRAS-CHAVE: "Mixed gonadal dysgenesis"

ABSTRACT

Mixed Gonadal Dysgenesis is a sexual development disorder of the sex chromosome, commonly related to chromosomal mosaicism of 45,X/46,XY karyotypes, in addition to having digenetic gonads and a mutable internal and external reproductive anatomy. This paper aims to review the literature on male pediatric patients with Mixed Gonadal Dysgenesis. Literature review performed by searching articles relevant to the topic in the digital platforms PubMed and Scielo, using the keyword: "mixed gonadal dysgenesis".

KEYWORDS: "Mixed gonadal dysgenesis"

INTRODUÇÃO

A diferenciação sexual normal na espécie humana requer uma série de etapas, como determinação do sexo, definida na fertilização pelos cromossomos sexuais; caracterização das gônadas em testículo ou ovário e diferenciação de genitálias internas e externas [1]. A caracterização sexual é definida pelo cromossomo Y, o qual compreende o gene determinante do testículo chamado SRY (região determinante do sexo no Y) em seu braço curto [2]. Esse gene irá gerar uma proteína que é fator de transcrição para impulsionar a cascata de genes que estabelece a direção dos órgãos sexuais masculinos. O gene SRY corresponde a porção do cromossomo Y, o qual determina fator

¹ Acadêmica de Medicina - Universidade Luterana do Brasil - ULBRA

² Acadêmico de Medicina - Universidade Luterana do Brasil - ULBRA

³ Acadêmica de Medicina - Universidade Luterana do Brasil - ULBRA

⁴ Acadêmica de Medicina - Universidade Luterana do Brasil - ULBRA

⁵ Acadêmica de Medicina - Universidade Luterana do Brasil - ULBRA

⁶ Acadêmica de Medicina - Universidade Luterana do Brasil - ULBRA

⁷ Acadêmica de Medicina - Universidade Luterana do Brasil - ULBRA



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS PECULIARIDADES DA DISGENESIA GONADAL MISTA (46,XY/45,X): UMA REVISÃO DA LITERATURA
Giulia Pietro Biasi, Jonas Hannt Corrêa Lima, Thais Malickovski Rodrigues, Maria Eduarda Conte Gripa,
Gabriele Arbugeri Menegotto, Tuane da Silva Sergio, Mônica Fabian Dors

caracterizador do testículo assim, na sua ausência propicia o desenvolvimento dos genitais feminino [3]. No entanto, esse gene só terá ação sob o cromossomo Y caso haja penetração dos túbulos do ducto mesonérfico no sulco gonadal; sob efeito de FGF9, secretado pelos testículos após indução do gene SRY e/ou SOX9 [4]. Após essa etapa, SRY irá aumentar a expressão do fator de esteroidogênese 1, que ativa a diferenciação das células de Sertoli e de Leydig – esta última sintetiza testosterona [4]. Alterações nesses estágios de diferenciação do sexo irão ocasionar distúrbios do desenvolvimento sexual, como a Disgenesia Gonadal Mista (DGM). Segundo o Consenso de Chicago de 2006, foi estabelecido a classificação das Distúrbio do Desenvolvimento Sexual (DDS) baseada somente no cariótipo [5-6].

METODOLOGIA

Realizada uma Revisão narrativa de literatura, a qual não utiliza critérios explícitos e sistemáticos para a busca e/ ou análise crítica da literatura. A busca pelos estudos não esgotou as fontes de informações. Não se aplicou estratégias de busca sofisticadas e exaustivas. Todavia, realizou-se buscas em artigos relevantes ao tema nas plataformas digitais PubMed e Scielo, com o uso da palavra-chave: “mixed gonadal dysgenesis”. Devido a raridade do tema optou-se pelo uso de poucas palavras chaves e aproveitamento de todos os artigos com informações pertinentes ao tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A DGM é um distúrbio do desenvolvimento sexual do cromossomo sexual, o qual apresenta mosaicismo cromossômico, gônadas digenéticas e uma anatomia reprodutiva tanto interna quanto externa mutáveis, apresentando cariótipo 45,X/46,XY [5]. Essa anomalia apresenta etiologia desconhecida, no entanto já foram relatadas mutações genéticas nos genes SRY e NR5A1 [7]. Comumente, a DGM está relacionada ao mosaico dos cariótipos 45,X/46,XY, com características fenotípicas variáveis, podendo apresentar genitálias externas masculinas ou femininas praticamente sem alterações, a diferentes graus de ambiguidade genital, contudo sempre exibirá alguma composição de derivados mullerianos, gônadas digenéticas ou testículo digenético contralateral ou bilateral [8-9].

A doença é uma anomalia genética rara, sendo sua incidência de 1 por 10.000 recém-nascidos [10]. Ela deve sempre ser classificada como diagnóstico diferencial entre as causas de ambiguidade genital, sendo capaz de ser diagnosticada ainda no período neonatal ou na puberdade, momento em que os caracteres sexuais secundários começam a se fortalecer [11]. Essa anomalia evidencia elevado risco para o desenvolvimento de neoplasia gonadal [8, 12].

A associação do fenótipo clínico da DGM com a incidência de gonadoblastoma – neoplasia benigna com potencial de malignização – é de aproximadamente 26% dos casos. [13] Ademais, a Disgenesia Gonadal Mista pode estar associada a outras anomalias, podendo ser elas cardíacas, como alterações de válvulas, de arco aórtico, de artérias, coarctação de aorta e dissecação; e renais



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS PECULIARIDADES DA DISGENESIA GONADAL MISTA (46,XY/45,X): UMA REVISÃO DA LITERATURA
Giulia Pietro Biasi, Jonas Hantt Corrêa Lima, Thais Malickovski Rodrigues, Maria Eduarda Conte Gripa,
Gabriele Arbugeri Menegotto, Tuane da Silva Sergio, Mônica Fabian Dors

[14-15]. Também pode estar relacionada a síndrome de Turner – 6% das meninas diagnosticadas com Síndrome de Turner, o mosaico de 45,X/46,XY está presente [16]. Além disso, meninos com cariótipo 45,X/46,XY, frequentemente possuem disgenesia gonadal mista, infertilidade gonadal e patologias renais [17].

O diagnóstico de DGM pode ser realizado durante o pré-natal, porém tem maior taxa de reconhecimento no período neonatal devido à presença de anomalias genitais/gonadais [7]. E também pode haver apresentações posteriores em crianças, adolescentes e adultos, como por exemplo clitoromegalia progressiva, desenvolvimento puberal tardio ou incompleto [6]. O diagnóstico é realizado por meio de exame físico, de imagem, cariotipagem cromossômica e laboratoriais. O teste citogenético é realizado por meio de hibridização de fluorescência in situ (FISH), utilizando linfócitos periféricos [18].

Esse exame avalia o sangue periférico, sendo característico do paciente com DGM um cariótipo 45,X/46,XY, o que ratifica a anomalia [19]. Segundo revisão retrospectiva foi sugerido que o teste genético no período do pré-natal não seja prático para alterações raras de distúrbios do desenvolvimento sexual sem histórico familiar e, conforme revisão o cariótipo pré-natal com FISH, seja mais adequado para quando houver suspeitas de genitália ambígua [20]. No entanto, atualmente a abordagem é realizada (a) pesquisa de informações fenotípicas adicionais, o que abrange testes metabólicos e endócrinos de urgência e testes de imagem; (b) reconhecer ligeiramente o complemento do cromossomo sexual por análise de cariótipo ou FISH; e (c) analisar variáveis de número de cópias em regiões associadas a genes digenéticos [6]. Além disso, é necessário efetuar exames laboratoriais.

O teste de primeira linha em recém-nascidos compreende a dosagem de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) – sendo melhor avaliado após 36h de vida –, eletrólito sérico (alteram após 4 dias de vida), níveis de gonadotrofina e andrógenos [6]. Em recém-nascidos com genitália ambígua e/ou gônada bilateral impalpável, deve ser realizada uma sequência de testes investigativos para definir os cromossomos sexuais e delimitar, por meio de ultrassonografia pélvica, a genitália interna e eliminar as probabilidades de possuir hiperplasia adrenal congênita (HAC) com risco de vida. [21] A avaliação dos níveis séricos de testosterona só serão efetivas após 2 – 3 meses de vida, visto que durante os primeiros 7 a 14 dias de vida são baixos mesmo em recém-nascido masculino normal, elevando-se progressivamente no decorrer do tempo [22-23]. Ainda, deve-se realizar a triagem cardíaca em todos os indivíduos, independente do resultado de um exame cardíaco clínico [24].

Outra opção de tratamento, além da cirúrgica, é a terapia de reposição (TRH). A TRH é indicada para pacientes com distúrbios do desenvolvimento sexual que não apresentam gônadas, desenvolver as características sexuais secundárias congruentes, promover o crescimento, desenvolvimento ósseo e possibilitar um bem-estar social e psicossocial [6]. A estimulação puberal normalmente ocorre por volta dos 10 – 12 anos em meninas e 11 – 13 anos em meninos, [6]. Se



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS PECULIARIDADES DA DISGENESIA GONADAL MISTA (46,XY/45,X): UMA REVISÃO DA LITERATURA
Giulia Pietro Biasi, Jonas Hannt Corrêa Lima, Thais Malickovski Rodrigues, Maria Eduarda Conte Grippa,
Gabriele Arbugeri Menegotto, Tuane da Silva Sergio, Mônica Fabian Dors

eventualmente for optado por sexo feminino e útero, a abordagem é realizada através de uma dose baixa de estrogênio, com aumento gradual ao longo de 2 – 3 anos, simulando o ritmo normal puberal [6]. Após esse período de uso do estrogênio (1 – 3 anos) ou quando já houver sangramento é necessário o acréscimo da medroxiprogesterona 5 a 10 mg/dia ou da progesterona micronizada 200 mg/dia por 10 a 14 dias/mês, visto que auxilia a menstruação em pacientes que possuem útero; já em pacientes sem este órgão, segue o aumento progressivo de estrogênio semelhante ao tratamento das que apresentam, fazendo uso apenas do estrogênio, não sendo necessário a utilização do progestágeno [6]. Caso opte pela indução do sexo masculino pode-se aplicar injeções de éster de testosterona administradas geralmente de 1 a 4 semanas – esse tratamento vem sendo utilizado há décadas e têm surtido efeitos positivos [6].

Durante o tratamento com TRH deve-se monitorar a densidade óssea e dosar os níveis hormonais de cada paciente, frequentemente [6]. Após o início do tratamento deve-se também realizar a prevenção de tumores futuros, por meio de ultrassonografia para avaliar as gônadas anualmente a partir dos 10 anos de idade – caso diagnosticado nesse período ou anteriormente – e é recomendado ultrassonografia e biópsia de acompanhamento até os 20 anos de idade, pois o risco de malignidade da região gonadal aumenta para 70% na terceira década de vida [25].

Dada a complexidade da anomalia e a dificuldade para seu entendimento é de fundamental importância a abordagem multidisciplinar e especializada para auxiliar no diagnóstico e no momento de informar sobre a doença à família e ao paciente, além de fazê-los entender a real situação em que se encontra o doente e possíveis consequências – tumores e malignizações, outras anomalias associadas –, como também contribui na tomada de decisão do tratamento pelos responsáveis, pelo paciente e pelos médicos e, no planejamento de possíveis condutas e de seguimentos futuros. O estudo do caso e a tomada da decisão em equipe – médicos, psicólogos e demais profissionais – é “ponto crucial da assistência centrada ao paciente”, visto que demanda o estudo de uma série de riscos e benefícios, além de terem como objetivo uma conduta específica, priorizando as características e decisões de cada paciente individualmente [26].

COMENTÁRIOS

Nesse ínterim, cabe salientar a importância do conhecimento do tema, principalmente entre médicos especialistas que tratam ambiguidade genital. Apesar da relativa raridade da patologia a literatura conhece parcialmente a fisiopatologia da enfermidade, mas ainda há muitos estudos para que o tratamento possa sofrer novas abordagens por intermédio de futuras terapêuticas que poderão envolver engenharia genética. Assim como qualquer tema mais complexo da medicina ressaltamos que a equipe multiprofissional é indispensável para o tratamento mais assertivo.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

AS PECULIARIDADES DA DISGENESIA GONADAL MISTA (46,XY/45,X): UMA REVISÃO DA LITERATURA
Giulia Pietro Biasi, Jonas Hantt Corrêa Lima, Thais Malickovski Rodrigues, Maria Eduarda Conte Grippa,
Gabriele Arbugeri Menegotto, Tuane da Silva Sergio, Mônica Fabian Dors

REFERÊNCIAS

1. Dos Santos A, Ribeiro Andrade J, Piveta C, de Paulo J, Guerra Junior G, de Mello M, Maciel-Guerra A. Screening of Y chromosome microdeletions in 46, XY partial gonadal dysgenesis and in patients with a 45, X/46, XY karyotype or its variants. *BMC Medical Genetics*. 2013;(14)1.
2. Sánchez de la Cruz B, Nieto A. Desarrollo sexual normal y anormal. En: Sánchez de la Cruz B, editora. *Ginecología Infante juvenil*. Editorial Médica Panamericana. 2011;226-235.
3. Klee P, Béna F, Birraux J, Dahoun S, Dirlwanger M, Girardin C et al. A Novel SRY Mutation Leads to Asymmetric SOX9 Activation and Is Responsible for Mixed 46, XY Gonadal Dysgenesis. *Hormone Research in Paediatrics*. 2012;78(3):188-192.
4. Sadler TW. *Langman: embriologia médica*. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2019.
5. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF. et al. "Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex," *Pediatrics*. 2006;118(2):e488–e500.
6. Lee PA, Houk CP. et al. "Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care" *Hormone Research in Pediatrics*. 2016;85:158–180.
7. Rosa R, D'Ecclesiis W, Dibbi R, Rosa R, Trevisan P, Graziadio C. et al. 45, X/46, XY mosaicism: report on 14 patients from a Brazilian hospital. A retrospective study. *Sao Paulo Medical Journal*. 2014;132(6):332-338.
8. Alvarez-Nava F, Gonzalez S, Soto S, Pineda L, Morales Machin A. Mixed gonadal dysgenesis: a syndrome of broad clinical, cytogenetic and histopathologic spectrum. *Genet Couns*. 1999;10:233-43.
9. Méndez JP, Ulloa-Aguirre A, Kofman-Alfaro S, Mutchinik O, Fernández-del-Castilho C, Reyes E. et al. Mixed gonadal dysgenesis: clinical, cytogenetic, endocrinological and histopathological findings in 16 patients. *Am J Med Genet*. 1993;46:263-7.
10. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*. 2001;16:972–978.
11. Chang HJ, Clark RD, Bachman H. The phenotype of 45, X/46, XY mosaicism: an analysis of 92 prenatally diagnosed cases. *Am J Med Genet*. 1990;46:156-67.
12. Verp MS, Simpson JL. Abnormal sexual differentiation and neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet*. 1987;25:191-218.
13. Cools M, Looijenga LH, Wolffenbuttel KP, Drop SL. Disorders of sex development: update on the genetic background, terminology and risk for development of germ cell tumors. *World J Pediatr*. 2009;5(2):93-102.
14. Bondy CA. New issues in the diagnosis and management of Turner syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2005;6(4):269e80.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS PECULIARIDADES DA DISGENESIA GONADAL MISTA (46,XY/45,X): UMA REVISÃO DA LITERATURA
Giulia Pietro Biasi, Jonas Hantt Corrêa Lima, Thais Malickovski Rodrigues, Maria Eduarda Conte Gripa,
Gabriele Arbuseri Menegotto, Tuane da Silva Sergio, Mônica Fabian Dors

15. Wallace TM, Levin HS. Mixed gonadal dysgenesis. A review of 15 patients reporting single cases of malignant intratubular germ cell neoplasia of the testis, endometrial adenocarcinoma, and a complex vascular anomaly. *Arch Pathol Lab Med.* 1990;114(7):679e88.
16. Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt C. Cardiovascular Phenotype in Turner Syndrome—Integrating Cardiology, Genetics, and Endocrinology. *Endocr Rev.* 2012. doi:10.1210/er.2011-1059.
17. Telvi L, Lebbar A, Del Pino O, Barbet JP, Chaussain JL. 45, X/46, XY mosaicism: report of 27 cases. *Pediatrics.* 1999;104:304–308.
18. Fahimeh Soheilipoura, Ommolbanin Abeda, Babak Behnamc, Mohammadreza Abdolhosseinia, Peyman Alibeigia, Abdolreza Pazoukia. A rare case of mixed gonadal dysgenesis with mosaicism 45, X/46, X, +mar. *International Journal of Surgery Case Reports.* 2015;7:35–38.
19. Nishina-Uchida N, Fukuzawa R, Hasegawa Y, Morison I. Identification of X Monosomy Cells From a Gonad of Mixed Gonadal Dysgenesis With a 46, XY Karyotype. *Medicine.* 2015;94(14): e720.
20. Adam MP, Fechner PY, Ramsdell LA, Badaru A, Grady RE, Pagon RA, McCauley E, Cheng EY, Parisi MA, Shnorhavorian M. Ambiguous genitalia: what genetic testing is practical? *Am J Med Genet A.* 2012;158A:1337-1343.
21. Faisal Ahmed S, Achermann John C, Arlt Wiebke. et al. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 May;84(5):771-88.
22. Bergadá I, Milani C, Bedecarrás P, Andreone L, Ropelato MG, Gottlieb S, Bergadá C, Campo S, Rey RA. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Müllerian hormone in normal newborn males during the first month of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4092–4098.
23. Kuiri-Hanninen T, Seuri R, Tyrvaainen E, Turpeinen U, Hamalainen E, Stenman UH, Dunkel L, Sankilampi U: Increased activity of the hypothalamic-pituitary-testicular axis in infancy results in increased androgen action in premature boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:8-105.
24. De Groote K, Cools M, De Schepper J, Craen M, Francois I, et al. Cardiovascular Pathology in Males and Females with 45, X/46, XY Mosaicism. *PLoS ONE.* 2013;8(2):e54977. doi: 10.1371/journal.pone.0054977.
25. Nicoletta-Gentile Marianna, Lam Lesile, Ganpat Mariam, Kogelman Yelena. An unusual case of ambiguous genitalia. *IJCRI.* 2012;3(3):24-26.
26. Weston WW. Informed and shared decision making: The crux of patient-centred care. *CMAJ.* 2001;165:438-439.