

## AZOOSPERMIA SECUNDÁRIA A DISGENESIA GONADAL MISTA: RELATO DE CASO

Adriano Sales de Azevedo Melo Neto (1); Eduardo Evangelista Rego (2); Raphael de Moraes Pinheiro Chaves (2); Renan Éboli Lopes (4); Flávio Henrique Vilaça de Sales (4)

Centro Universitário Maurício de Nassau

**Resumo:** O termo disgenesia gonadal mista (DGM) é uma distúrbio do desenvolvimento sexual, caracterizada por testículo unilateral (muitas vezes intra-abdominal), traço gonadal contralateral e estruturas mullerianas persistentes, juntamente com diferentes graus de masculinização inadequada. É uma condição rara, sua incidência é de 1,5 por 10.000 recém nascidos<sup>4</sup>. A maioria dos pacientes com DGM possui um cariotipo 45XO / 46XY. Na maioria dos casos a etiologia é desconhecida, mas já foram descritas mutações nos genes SRY e NR5A14. Considerando o exposto, o presente estudo teve por objetivo disrever e elucidar um relato de caso sobre um paciente com disgenesia gonadal mista e hipospádia atendido em um hospital público de Recife. O estudo foi realizado a partir do relato de caso de um paciente de 44 anos de idade atendido pelo serviço de urologia do Hospital dos Servidores do Estado de Pernambuco. Foram realizados os exames complementares de análise citogenética para investigação de quimerismo associado a hermafroditismo verdadeiro e exame de ressonância magnética de abdome total para investigação de alterações anatômicas. Foram coletados os dados do prontuário para fins e caracterização epidemiológica do paciente. O presente estudo contribui para o entendimento dos casos de digenesia gonadal mista, que ajuda a diagnósticos precoces de outros casos semelhantes e acompanhamento clínico para evitar e/ou tratar as possíveis consequências.

**Palavras-chave:** Digenesia; Gonadal; Mista; Hermafroditismo.

## **AZOOSPERMIA SECUNDÁRIA A DISGENESIA GONADAL MISTA: RELATO DE CASO**

### **INTRODUÇÃO**

O desenvolvimento normal do sexo humano envolve uma série de eventos: determinação do sexo, que é estabelecida na fertilização cromossômica (46, XY ou 46, XX); diferenciação das gônadas em testículos ou ovários; e diferenciação de genitais internos e externos, que seguirão a via masculina na presença de hormônios testiculares, ou a via feminina em sua ausência. Fatores que afetam negativamente qualquer estágio desses processos podem levar a distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS), um grupo de condições congênitas em que o desenvolvimento do sexo cromossômico, gonadal ou anatômico é atípico<sup>1</sup>.

Dessa forma, após uma fase inicial durante a qual todas as linhagens celulares das gônadas são bi-potenciais, a ativação transitória da região que determina o sexo Y (SRY) desencadeia a diferenciação das células de Sertoli, que, por sua vez, influenciam a diferenciação de todas as outras linhas celulares para formar o testículo. Na ausência de SRY, as gônadas fetais se desenvolverão como ovários. Após este evento inicial, todos os determinantes sexuais genéticos serão sintonizados em direção a um determinado sexo gonadal<sup>2</sup>.

Na maioria dos casos a etiologia é desconhecida, mas já foram descritas mutações nos genes *SRY* e *NR5A1*<sup>4</sup>. A importância deste domínio, é ilustrada pelo fato de que ele contém a maioria das mutações encontradas no DDS. Qualquer anomalia nestes caminhos resulta em um desenvolvimento sexual anormal que leva a disgenesia gonadal completo, parcial ou mista<sup>2</sup>. Reordenamentos estruturais do cromossomo Y, incluindo deleções e translocações, podem levar a diferentes fenótipos. As deleções de Yp (braço curto), incluindo o gene *SRY*, afetam diretamente a diferenciação de testículos levando a uma série de gônadas e um fenótipo feminino, enquanto que as deleções do braço longo, acarretam especialmente a Azoospermia, levam a infertilidade masculina<sup>1</sup>.

O termo disgenesia gonadal mista (DGM) é uma distúrbio do desenvolvimento sexual, caracterizada por testículo unilateral (muitas vezes intra-abdominal), traço gonadal contralateral e estruturas mullerianas persistentes, juntamente com diferentes graus de masculinização inadequada. É uma condição rara, sua

incidência é de 1,5 por 10.000 recém nascidos<sup>4</sup>. A maioria dos pacientes com MGD possui um cariotipo 45XO / 46XY, que provavelmente se deve ao atraso da anáfase durante a mitose<sup>5</sup>.

Considera-se uma condição fenotípicamente muito heterogênea. Embora a maioria dos casos diagnosticados durante o período pré-natal são machos fenotípicamente normais, as atenções são geralmente atraídas para casos identificados após o nascimento devido à presença de anomalias genitais / gonadais<sup>4</sup>. As apresentações genitais variam de tipologia masculina a feminina, incluindo todos os graus de criptorquidismo, fusão labial, clitoromegalia, epispadias e hipospadias. Assim, seu fenótipo pode variar de mulheres com síndrome de Turner, recém-nascidos com genitália ambígua e macho normal. Internamente, o útero é muitas vezes rudimentar, mas pode ser normal. Um testículo está frequentemente presente e um traço gonadal contendo tecido ovariano estão presentes no lado oposto. Ainda dentro desse contexto, a hialinização testicular, presença única de células de sertoli e/ou hiperplasia de células de leydig, acarreta uma infertilidade universal nos indivíduos com DGM<sup>6</sup>. Assim, essa grande variabilidade clínica pode dificultar a identificação de indivíduos com 45, X / 46, XY<sup>4</sup>.

O ultrassom (USG) é a primeira modalidade de imagem, seguida de genitografia e ressonância magnética (RM). Com o útero identificado, o diagnóstico diferencial torna-se uma fêmea virilizada, uma DGM ou menos provável, uma DDS ovotesticular (hermafrodita verdadeira). A genitografia demonstra a relação da uretra com uma possível vagina e cavidade uterina. A RM, se disponível, permite uma melhor avaliação morfológica das estruturas do ducto mulleriano, as gônadas e qualquer falso desenvolvimento<sup>5</sup>. O sangue periférico de pacientes com MGD tipicamente possui um cariótipo 45, X / 46, XY, o que confirma o diagnóstico desta doença<sup>7</sup>.

A DGM está associada a uma incidência aumentada de gonadoblastoma aos 15 anos (20% de incidência) e aos 26 anos (75 % de incidência). Nem sempre o exame clínico do testículo permite a detecção precoce de uma neoplasia que nele se esteja desenvolvendo, de modo que, muitas vezes, a metástase já é o primeiro sinal de que houve uma neoplasia testicular<sup>8</sup>. Assim, o ultrassom testicular anual é recomendado a partir dos 10 anos de idade e o acompanhamento com ultrassom e biópsia é orientado até os 20 anos<sup>5</sup>.

O diagnóstico diferencial mais próximo da DGM a ser considerado é distúrbio do desenvolvimento sexual ovotesticular (DDS-OT)<sup>9</sup>. Essa patologia é um distúrbio raro que constitui 3-10% de todos os pacientes com DDS<sup>10</sup>. O

diagnóstico de DDS-OT baseia-se em achados anatomopatológicos de tecido testicular e tecido ovariano na mesma gônada ou em gônadas separadas no mesmo indivíduo<sup>11</sup>. É imperativo distinguir entre os dois, uma vez que o DGM está associado ao maior risco de tumores gonadais<sup>10</sup>.

O gerenciamento é baseado na atribuição do sexo levando em consideração a aparência genital, opções cirúrgicas, necessidade de terapia de reposição ao longo da vida, potencial de fertilidade e visão da família<sup>5</sup>.

Considerando o exposto, o presente estudo teve por objetivo discrever um relato de caso sobre um paciente com disgenesia gonadal mista e hipospádia atendido em um hospital público de Recife.

## **OBJETIVO:**

O presente estudo teve por objetivo discrever um relato de caso sobre um paciente com disgenesia gonadal mista e hipospádia atendido em um hospital público de Recife.

## **METODOLOGIA**

O estudo foi realizado a partir do relato de caso de um paciente de 44 anos de idade atendido pelo serviço de urologia do Hospital dos Servidores do Estado de Pernambuco (HSE-PE) com suspeita primária de disgenesia gonadal mista. Para fins de comprovação diagnóstica foram realizados os exames complementares de análise citogenética para investigação de quimerismo associado a hermafroditismo verdadeiro e exame de ressonância magnética de abdome total para investigação de alterações anatômicas. Foram coletados os dados do prontuário para fins e caracterização epidemiológica do paciente.

## **RELATO DE CASO**

P.V.S.F, 44 anos, ao nascimento, apresentava criptorquidia unilateral e hipospádia proximal. Aos 11 anos, foi submetido a primeira do total de duas cirurgias para correção da hipospádia. Apresentou desenvolvimento normal para idade com surgimento de caracteres sexuais secundários masculinos.

Sexualmente ativo, iniciou, junto com esposa, investigação para infertilidade do casal. Realizou espermograma em 2014 que mostrou azoospermia. Encaminhado ao serviço de urologia em 2015. Em virtude de quadro de infecções urinárias de repetição e portando encaminhamento por infertilidade primária, deu entrada no SPA do Hospital dos Servidores do Estado de Pernambuco e, pelo urologista, foi solicitado USG de testículo: testículo esquerdo tópico sem alterações e testículo direito não visualizado; e USG de próstata que sugere útero rudimentar e próstata com características inespecíficas. Prosseguindo a pesquisa, foi identificado através de Ressonância Nuclear Magnética de abdome total e escrotal: bexiga de paredes difusamente espessadas e trabeculadas; imagem sugestiva de útero rudimentar; testículo esquerdo tópico, de dimensões reduzidas; na cavidade pélvica direita, observa-se formação ovalada, sólida, com áreas líquidas, que podem estar relacionada a tecido ovariano, ou testículo ectópico; próstata e vesículas seminais não caracterizadas, visualizando-se formação cística em loja prostática. Dentre os exames laboratoriais destacavam-se o FSH e LH elevados: 26,72 (VR: 1,25-12,4) e 12,51 (VR: 1,7-8,6) respectivamente. Neste período da investigação, manteve dor em fossa ilíaca direita intermitente com necessidade, por hora, de controle algico venoso.

Por estes motivos, o paciente foi submetido à ressecção de massa pélvica e cistostomia cirúrgica pela dificuldade de sondagem. Procedimento realizado sem intercorrências. A peça foi enviada para o anatomopatológico que evidenciou: tumor seroso papilar benigno associado à inflamação aguda e focos de hemorragia; identificamos tecido testicular, epidídimo e *rete testis* na periferia do espécime enviado. Realizou cariotipagem que evidenciou: 45, X e 46, X+mar.

## DISCUSSÃO

A disgenesia gonadal mista é uma desordem do desenvolvimento sexual que apresenta, tipicamente, mosaico 45X/46XY em seu cariótipo<sup>12</sup>. De outra forma, o caso relatado apresenta cariótipo 45, X/46, X+mar, que representam monossomia do cromossomo sexual e presença de fragmento de cromossomo não identificado, cujo quadro clínico foi composto de: azoospermia, presença de criptorquidia unilateral direita, presença de hipospádia perineal e presença de útero rudimentar.

O mosaico 45,X/46,XY é um tópico intrigante, porque: 1) está associado a um amplo espectro clínico; 2) nenhuma correlação entre fenótipo clínico e a porcentagem 45, X foi encontrada por alguns autores; 3) a maioria dos fetos diagnosticados pré-natal com 45, X / 46, XY têm um desenvolvimento sexual masculino normal; e 4) um macho normal com este mosaico cromossômico sexual e fertilidade comprovada foi identificado em um rastreio para o transplante de medula óssea. Portanto, propõe-se que seja necessário um fator genético ou epigenético adicional para dar origem a fenótipos alterados em indivíduos com 45, X/46, XY. Além disso, os sujeitos com mosaico 45, X/46, XY recentemente encontraram microdeleções/deleções no cromossomo Y, que tem papel importante na ampliação do espectro dos fenótipos<sup>13</sup>.

Um estudo observou <sup>14</sup> que a idade na primeira avaliação dos pacientes variou de 43 dias a 30 anos. Oito pacientes foram criados como mulheres e oito como homens. Os principais motivos para o exame foram amenorréia primária, esterilidade ou genitália ambígua. Dois pacientes aceitaram a gonadectomia devido ao risco de tumor e nenhum apresentou malignidade gonadal. O gene SRY foi amplificado positivamente em todos os pacientes. As microdeleções de genes AZF estavam presentes em seis dos oito pacientes do sexo masculino e todos os pacientes do sexo masculino adultos não tinham esperma, porém não encontrou-se correlação entre as manifestações clínicas e a proporção de células do mosaico no sangue periférico.

Walia e colaboradores<sup>15</sup> em estudo com 194 casos observaram que todos os pacientes de disgênese gonadal mista apresentaram ambigüidade genital e nenhum deles teve manifestação da síndrome de Turner. Na análise do cariótipo, o 45, X / 46, XY foi o mais freqüente, o que é consistente com a literatura publicada. <sup>12</sup>

De Paula et al.<sup>16</sup> ao longo de 23 anos, 408 casos de ambigüidade genital foram estudados com predominância de cariótipo 46,XY (61,3%), duas vezes mais freqüente que 46, XX (30,4%). As anormalidades numéricas ou estruturais dos cromossomos sexuais com ou sem mosaicismo foram encontradas em menos de 10%. Resultados semelhantes aos descritos por Cox et al.<sup>17</sup>, que analisou 649 casos de um registro internacional e descobriu que 460 (71%) eram 46, XY e 121 (19%) 46, XX e 68 (10%) apresentavam anormalidades cromossômicas sexuais, confirmando que DSD com ambigüidade genital são mais freqüentes em pacientes com cariótipo 46, XY, devido à complexidade da diferenciação sexual masculina.

Em um caso semelhante ao do presente estudo, uma criança com mosaico 45X/46X+mar que apresentava criptorquidismo esquerdo, hipospádia penoscrotal e retardo do crescimento, foi realizada reação em cadeia da polimerase (PCR) para determinar a origem do cromossomo marcador. No estudo molecular, o DNA foi extraído de leucócitos de sangue periférico para buscar a região determinada pelo sexo do SRY. As sondas específicas para cromossomos X e Y também foram aplicadas para aproximar a origem do marcador em um estudo por hibridização fluorescente in situ (FISH). Estes resultados revelaram a presença de cromossomos X e Y e genes SRY que eram compatíveis com um fenótipo masculino<sup>18</sup>. O caso dessa criança corrobora para a compreensão do fenótipo masculino sem a identificação do cromossomo Y.

A literatura<sup>19</sup> procura apontar erros na formação da cariotipagem que provoquem interrupção do processo de determinação das gônadas causadas por anormalidades cromossômicas ainda na idade fetal. Para que esse objetivo seja alcançado, tem-se o auxílio do sequenciamento de genes para entender a participação deles no desenvolvimento gonadal. Com esse instrumento, uma equipe multidisciplinar acompanhou 39 casos de disgenesia gonadal, dos quais, 16 tiveram o reconhecimento de mutação específica, o qual é importante no seguimento do paciente, haja vista a associação com comorbidades renais, adrenais e cancerígenas.

A Declaração de Consenso sobre Gestão de Transtorno Intersex foi publicada em 2006. Esta declaração classificou os vários cariótipos de DSDs, incluindo 45, X / 46, XY, em grupos de alto, intermediário e baixo risco para Tumor de Células Germinativas (TCG). O risco de doença maligna em pacientes com 45, X / 46, XY com testículos intra-abdominais foi de 15-35%, que foi atribuído ao grupo de alto risco, enquanto o risco de malignidade no fenômeno feminino 45, X / 46, O XY foi muito maior do que nos indivíduos do fenótipo masculino (22,5-50%). A gonadectomia unilateral ou bilateral foi recomendada para esses pacientes com alto risco de malignidade. Em contraste, os pacientes com testículos escrotais foram atribuídos ao grupo de risco intermediário. No entanto, o risco preciso de malignidade permanece desconhecido, porque os pacientes do sexo masculino 45, X / 46, XY podem permanecer não diagnosticados até a idade adulta<sup>20</sup>.

Um outro estudo<sup>21</sup> também confirmou o maior risco de desenvolvimento de s TCG no fenótipo feminino ao avaliar 292 pacientes com DDS. Os tumores em DDS incluíram gonadoblastoma, seminoma, disgerminoma, tumor de células de Sertoli, tumor de saco vitelino e

coriocarcinoma. O gonadoblastoma e o disgerminoma / seminoma são os TCG mais prevalentes.

Embora o paciente do caso descrito não tenha sido acompanhado por uma equipe multidisciplinar desde a infância por não ter conhecimento de suas DDS, a literatura fornece parâmetros para o reconhecimento de anormalidades genitais no recém-nascido e, como consequência, para alerta à pesquisa de DDS. Nos recém-nascidos com genitália de aspecto masculino, são descritos: criptorquidia bilateral; micropênis (comprimento menor que -2,5 desvios padrão para a idade) e hipospádia perineal isolada ou hipospádia leve com criptorquidia bilateral ou micropênis<sup>22</sup>. Se os parâmetros fossem identificados com brevidade nesse paciente, a sua qualidade de vida poderia ter sido melhor com relação ao reconhecimento de sua própria condição e pela oportunidade de realizar intervenções antes do aparecimento de complicações.

## REFERÊNCIAS

- 1- dos Santos, A., Ribeiro Andrade, J., Piveta, C., de Paulo, J., Guerra-Junior, G., de Mello, M. and Maciel-Guerra, A. (2013). 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*, 14(1).
- 2- Klee P, Béna F, Birraux J, Dahoun S, Dirlewanger 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.
- 3- Paulo J, Andrade J, Santos A, Gil-da-Silva-Lopes V, Guerra-Júnior G, Maciel-Guerra A. Uso da FISH em mucosa oral para investigação de mosaicismo com linhagem 45, X: estudo com homens saudáveis e pacientes com distúrbios da diferenciação do sexo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58(4):328-334.
- 4- 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.
- 5- Makhija D, Shah H, Tiwari C, Jayaswal S, Desale J. MIXED GONADAL DYSGENESIS WITH AN UNUSUAL “INVERTED” Y CHROMOSOME. Dept of Paediatric Surgery, TNMC & BYL Nair Hospital, Mumbai Central, Mumbai, Maharashtra India. 2016; XX (03):178-180.
  - 6- Van Batávia J, Kolon T. Fertility in disorders of sex development: A review. Journal of Pediatric Urology. 2016;12(6):418-425.
  - 7- 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.
  - 8- Damiani D, Setian N, Kuperman H, Manna T, Dichtchekenian V. Genitália ambígua: diagnóstico diferencial e conduta. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2001;45(1):37-47.
  - 9- Khadilkar K, Budyal S, Kasaliwal R, Sathe P, Kandalkar B, Sanghvi B et al. OVOTESTICULAR DISORDER OF SEX DEVELOPMENT: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE. Endocrine Practice. 2015;21(7):770-776.
  - 10- Dutta D, Shivaprasad K, Das R, Ghosh S, Chatterjee U, Chowdhury S et al. Ovotesticular disorder of sexual development due to 47, XYY/46, XY/45, X mixed gonadal dysgenesis in a phenotypic male presenting as cyclical haematuria: clinical presentation and assessment of long-term outcomes. Andrologia. 2012;46(2):191-193.
  - 11- Paula G, Ribeiro Andrade J, Guaragna-Filho G, Sewaybricker L, Miranda M, Maciel-Guerra A et al. Ovotesticular disorder of sex development with unusual karyotype: patient report. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2015;28(5-6).
  - 12- Landata, J; Valdivieso, R; Rincón, EM; Durán, I. Disgenesia Gonadal Mixta. Salus vol. 19. No. 1. Valencia abr. 2015.
  - 13- Álvarez-Nava, F., Puerta, H., Soto, M., Pineda, L., & Temponi, Á. (2008). High incidence of Y-chromosome microdeletions in gonadal tissues from patients with 45,

- X/46, XY gonadal dysgenesis. *Fertility and sterility*, 89(2), 458-460.
- 14- Wu Q1, Wang C, Shi H, Kong X, Ren S, Jiang M. The Clinical Manifestation and Genetic Evaluation in Patients with 45,X/46,XY Mosaicism. *Sex Dev.* 2017;11(2):64-69.
- 15- Walia, R; Singla, M; Vaiphei, K; Kumar S; Bhansali, A. Disorders of sex development: A study of 194 cases. *Endocrine Connections* Publish Ahead of Print, published on January 31, 2018
- 16- De Paula, GB; Barros, BA; Carpini, S; Tincani, Bj; Mazzola, TN; Guaragna, MS. 408 Cases of Genital Ambiguity Followed by Single Multidisciplinary Team during 23 Years: Etiologic Diagnosis and Sex of Rearing. *Int J Endocrinol.* 2016
- 17- K. Cox, J. Bryce, J. Jiang et al., “Novel associations in disorders of sex development: findings from the I-DSD registry,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 99, no. 2, pp. E348–E355, 2014.
- 18- Soheilipour, F., Abed, O., Behnam, B., Abdolhosseini, M., Alibeigi, P., & Pazouki, A. (2015). A rare case of mixed gonadal dysgenesis with mosaicism 45, X/46, X,+ mar. *International journal of surgery case reports*, 7, 35-38.
- 19- Paula GB, Barros BA, Carpini S, Tincani BJ, Mazzola TN, Guaragna MS, et al. 408 Cases of Genital Ambiguity Followed by Single Multidisciplinary Team during 23 Years:Etiologic Diagnosis and Sex of Rearing. *I J Endocr [periódicos na internete].*2016 [acesso em 30 set 2017]; 2016 Disponível em:<http://dx.doi.org/10.1155/2016/4963574>.
- 20- Lee P.A., Houk C.P., Ahmed S.F., Hughes I.A. Consensus statement on management of intersex disorders. *International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics.* 2006;118:e488–e500.
- 21- Huang, H; Wang, C; Tian, Q. Gonadal tumour risk in 292 phenotypic female patients with disorders of sex development containing Y chromosome or Y-derived sequence. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Apr;86(4):621-627.

- 22- Monlleó IL, Zanotti SV, de Araújo BP, Cavalcante Júnior EF, Pereira PD, de Barros PM, et al. Prevalence of genital abnormalities in neonates. J Pediatr (Rio J). 2012;88(6):489-95.