

BMJ Best Practice

Genitália ambígua em neonatos

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Dec 28, 2017

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	7
Classificação	9
Prevenção	11
Prevenção primária	11
Rastreamento	11
Diagnóstico	12
Caso clínico	12
Abordagem passo a passo do diagnóstico	12
Fatores de risco	17
Anamnese e exame físico	17
Exames diagnóstico	18
Diagnóstico diferencial	21
Tratamento	23
Abordagem passo a passo do tratamento	23
Visão geral do tratamento	26
Opções de tratamento	29
Acompanhamento	39
Recomendações	39
Complicações	39
Prognóstico	40
Diretrizes	42
Diretrizes de diagnóstico	42
Diretrizes de tratamento	42
Referências	43
Imagens	46
Aviso legal	53

Resumo

- ♦ A genitália ambígua (ou seja, um fenótipo genital que não é nem feminino nem masculino) é causada pelo desenvolvimento atípico do sexo cromossômico, gonadal ou anatômico. O complexo grupo de distúrbios que causam a genitália ambígua é conhecido como distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS).
- ♦ Os DDS são condições congênitas que, na maioria das vezes, se manifestam no período neonatal.
- ♦ Os DDS podem ser classificados como DDS de cromossomo sexual, DDS 46,XY ou DDS 46,XX.
- ♦ O DDS de cromossomo sexual resulta do complemento atípico dos cromossomos sexuais e inclui síndromes como a síndrome de Turner (45,X com um cromossomo sexual ausente) e a síndrome de Klinefelter (XXY com um cromossomo X adicional). O mosaïcismo ocorre quando mais de um tipo de combinação cromossômica está presente (por exemplo, 45,X/46,XY).
- ♦ DDS 46,XX são condições caracterizadas pela exposição excessiva a androgênios. Mais de 95% das causas de genitália ambígua com um genótipo 46,XX são decorrentes de hiperplasia adrenal congênita secundária à deficiência de 21-hidroxilase.
- ♦ O DDS 46,XX pode ser decorrente de diversas etiologias e, geralmente, requer uma avaliação diagnóstica mais ampla.
- ♦ O manejo inicial do neonato com genitália ambígua é uma emergência clínica e social. A equipe local desempenha um papel fundamental na coordenação da avaliação e das investigações iniciais e na prestação de suporte aos pais. É importante consultar o mais rapidamente possível uma equipe multidisciplinar com experiência em endocrinologia pediátrica, genética e cirurgia, além de contar com apoio psicológico/psiquiátrico. Para muitos DDSs, o desfecho psicossocial e cirúrgico de longo prazo permanece incerto.

Definição

Distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS) são condições congênitas nas quais o desenvolvimento de sexo cromossômico, gonadal ou anatômico é atípico.[1] Um subconjunto de crianças com DDS apresenta genitália ambígua no nascimento (ou seja, um fenótipo genital que não é claramente masculino nem feminino), sem nenhuma outra característica dismórfica. Muitas causas têm origem genética. Uma exceção muito rara pode ocorrer quando há virilização de um feto 46,XX decorrente de tumores maternos virilizantes ou exposição materna a medicamentos androgênicos.

Este tópico trata da abordagem inicial a neonatos com genitália ambígua não identificados como tendo uma síndrome cromossômica específica na qual a genitália ambígua pode ser apenas uma de várias características presentes.

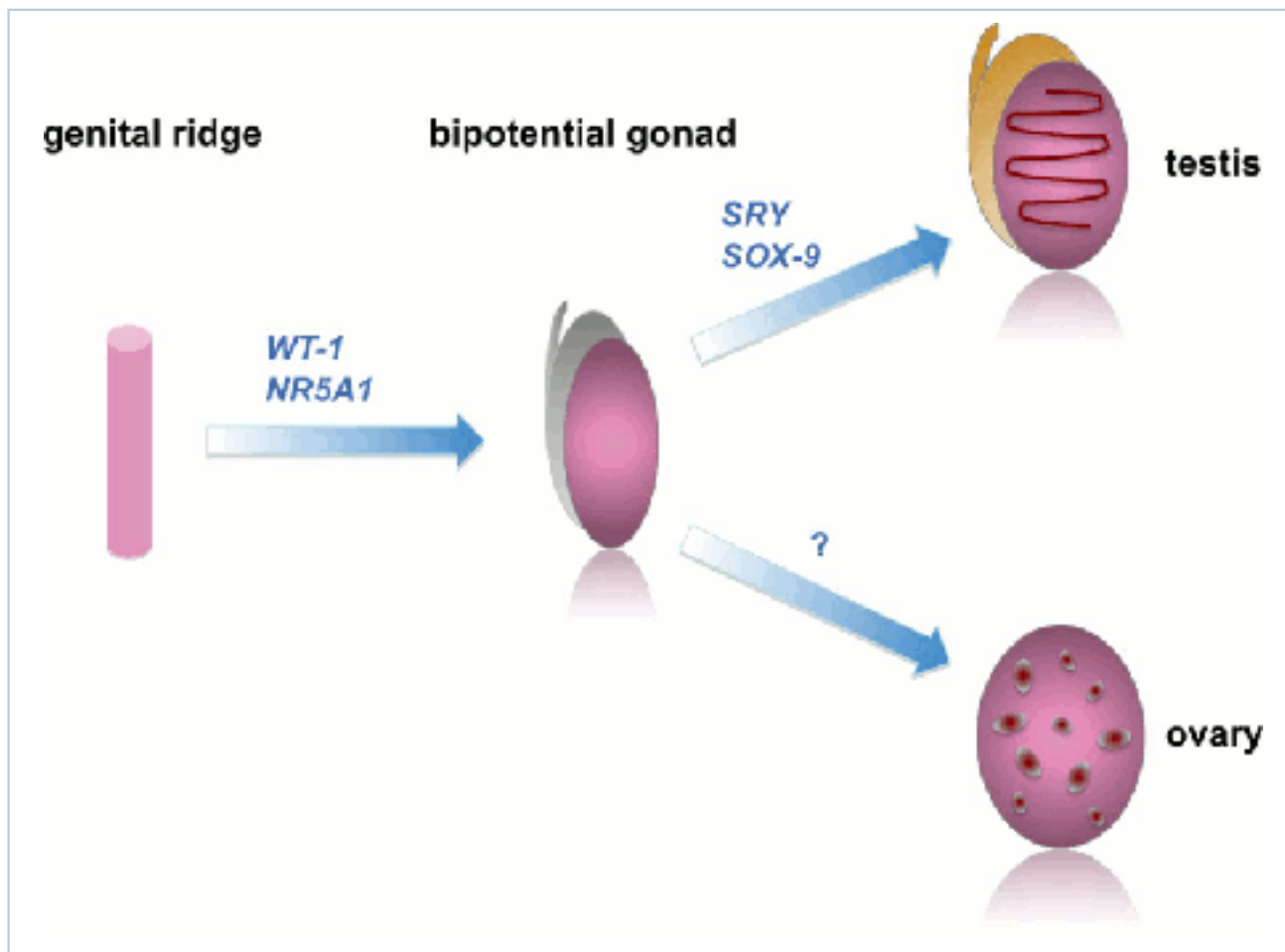
Epidemiologia

Estima-se que a incidência de todos os distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS) seja de 1.7%, mas isso inclui condições que, geralmente, não se manifestam com genitália ambígua no nascimento, como a síndrome de Turner, a síndrome de Klinefelter e a síndrome da insensibilidade completa a androgênios.[3] Estima-se que a incidência de DDS que se manifestam com genitália ambígua seja de 0.018% (1.8 por 10,000 de nascidos vivos).[4] A incidência de DDS 46,XX é estimada em 1 em 20,000 nascidos vivos do sexo masculino.[5] Em bebês com gônadas não palpáveis unilaterais ou bilaterais e hipospádia, até 50% têm uma causa genética subjacente.[6]

Em um estudo, 52% dos pacientes apresentaram DDS 46,XY, 35% apresentaram DDS 46,XX e 14% apresentaram um distúrbio de desenvolvimento gonadal.[7] De modo geral, em pacientes com DDS 46,XY, um diagnóstico genético foi feito em menos de 50% dos pacientes.[5] Isso contrasta com o DDS 46,XX, no qual a hiperplasia adrenal congênita clássica é responsável por mais de 95% dos casos.

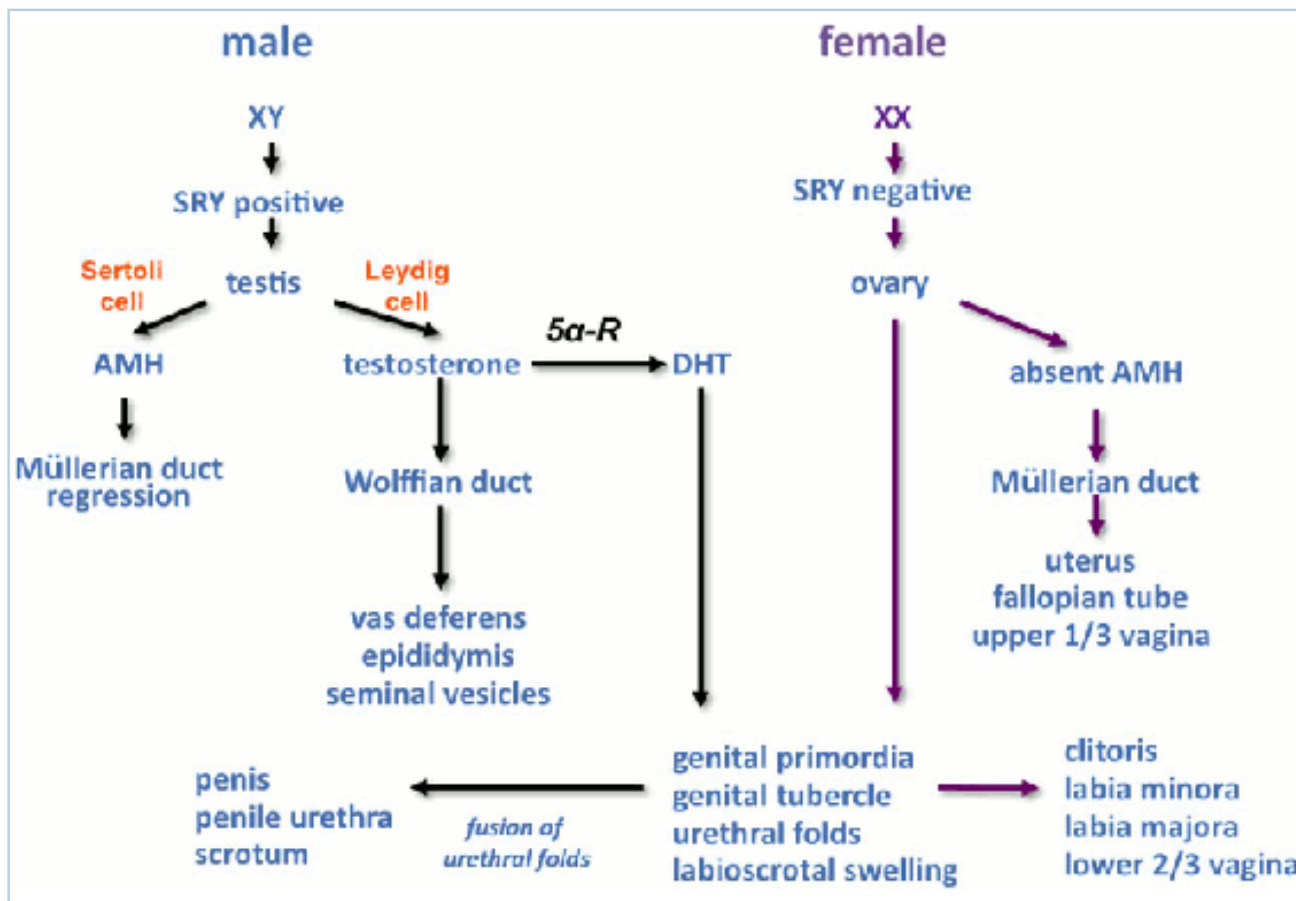
Etiologia

Dentro da normalidade, o desenvolvimento do sexo é determinado por dois processos consecutivos: a determinação do sexo seguida pela diferenciação sexual. A determinação do sexo é a formação de um testículo ou de um ovário a partir de uma gônada bipotencial e é determinada pela expressão sequencial de vários genes. A diferenciação sexual é o desenvolvimento das características físicas internas e externas decorrentes da ação do hormônio gonadal nos tecidos-alvo.



Exemplos de genes que controlam os diferentes estágios da determinação do sexo; os genes que determinam os ovários são objeto de pesquisas em andamento

Davies JH, Cheetham T. Recognition and assessment of atypical and ambiguous genitalia in the newborn. Arch Dis Child. Abril de 2017 [publicação eletrônica antes da impressão].



Representação esquemática da diferenciação sexual. Glossário: 5-alfa-redutase (5α-R), hormônio antimülleriano (HAM), di-hidrotestosterona (DHT)

Davies JH, Cheetham T. Recognition and assessment of atypical and ambiguous genitalia in the newborn. Arch Dis Child. Abril de 2017 [publicação eletrônica antes da impressão].

Várias alterações com base genética subjacente causam distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS) e se manifestam como genitália ambígua no neonato. Isso é resultado da determinação ou diferenciação sexual atípicas. Em casos raros, pode ocorrer a virilização de um feto 46,XX devido a tumores maternos virilizantes.

Distúrbio do desenvolvimento sexual (DDS) do cromossomo sexual:

- Os indivíduos podem apresentar genitália ambígua devido ao ganho ou à perda meiótica ou mitótica de um cromossomo sexual ou devido a quimerismo (que é raro). A disgenesia gonadal mista 45,X/46,XY ocorre devido a erros pós-meióticos, resultando na perda de um cromossomo Y em uma linhagem celular. O quimerismo 46,XX/46,XY é resultado da fusão de dois zigotos.

DDS 46,XY:

- A disgenesia gonadal pode ocorrer devido a mutações em um dos vários genes que estão envolvidos no desenvolvimento testicular.[8] Defeitos em alguns desses genes (por exemplo, na região determinante do sexo Y [SRY]) também podem causar DDS ovotesticular.
- Distúrbios da biossíntese de andrógenos incluem mutações em genes envolvidos na via da síntese de testosterona que são comuns à glândula adrenal e aos testículos e, portanto, também podem causar deficiências de glicocorticoides e/ou mineralocorticoides (com algumas formas de hiperplasia adrenal congênita [HAC]) ou são encontradas apenas nos testículos e, portanto, causam defeitos

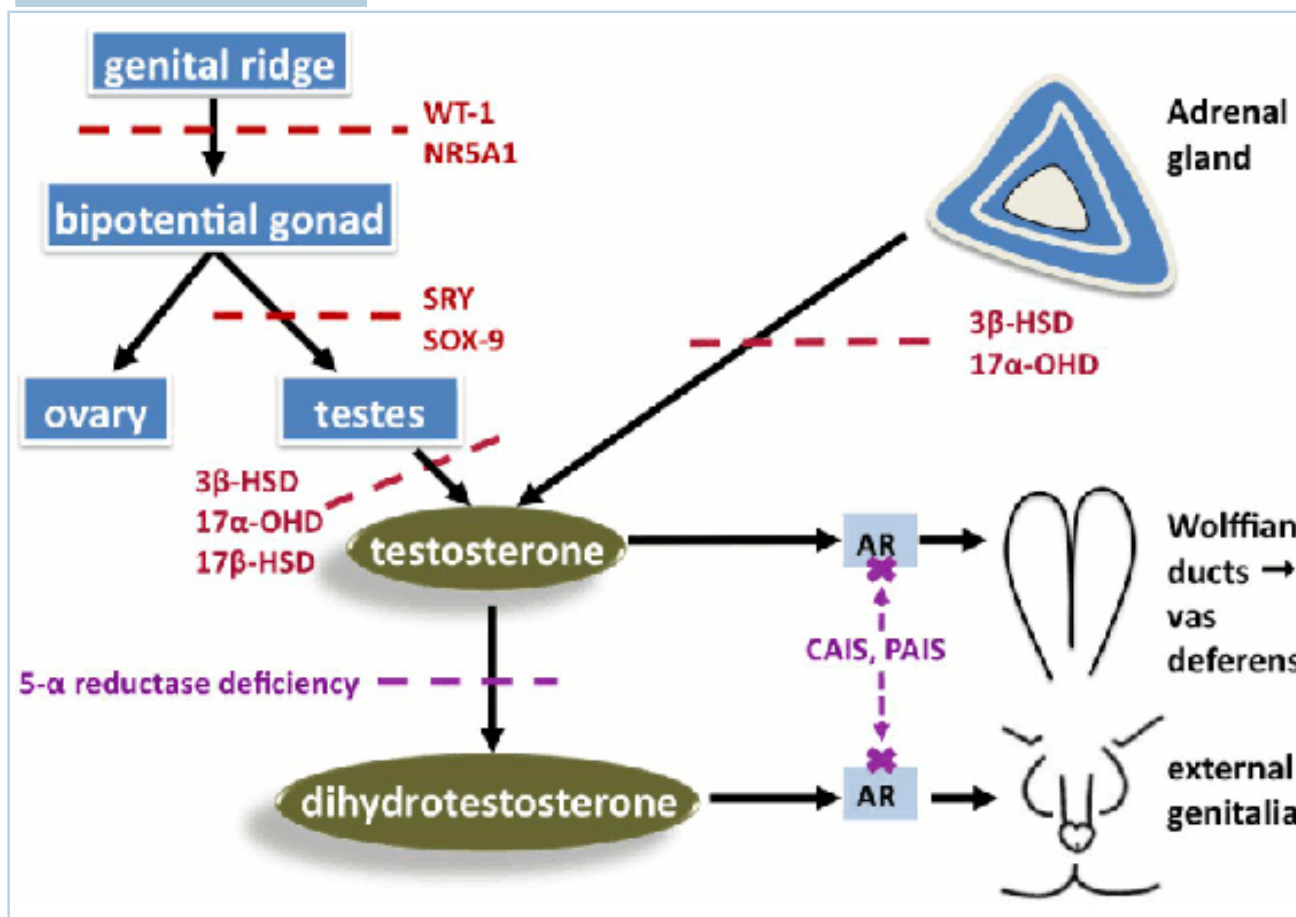
apenas na biossíntese de testosterona. Os exemplos são: deficiência de 17-alfa-hidroxilase, 20-22 liase devida a mutações no CYP17, deficiência de 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (HSD) devida a mutações no HSD3B2 e deficiência da proteína reguladora aguda esteroidogênica (StAR). Todas essas condições são autossômicas recessivas.

- A síndrome de insensibilidade parcial a andrógenos ocorre devido a mutações no receptor de androgênio no Xq11, e é uma condição recessiva ligada ao cromossomo X.[9]
- O hipogonadismo hipogonadotrófico congênito pode ser causado por um ou vários defeitos genéticos e pode ser isolado ou associado a outras deficiências hormonais hipofisárias.[10] [11]

DDS 46,XX:

- A HAC clássica devida à deficiência de 21-hidroxilase (CYP21A2 no cromossomo 6p21.3) é a causa de genitália ambígua em mais de 95% dos casos. É uma condição autossômica recessiva. Outras causas de DDS 46,XX incluem deficiência de 11-beta-hidroxilase (CYP11B1 no cromossomo 8q21) e deficiência de 3-beta-HSD (HSD3B2).
- O DDS ovotesticular pode ser causada por vários defeitos genéticos, como a translocação de um gene SRY para um cromossomo X ou a duplicação da região do gene SOX9.[1]

Fisiopatologia



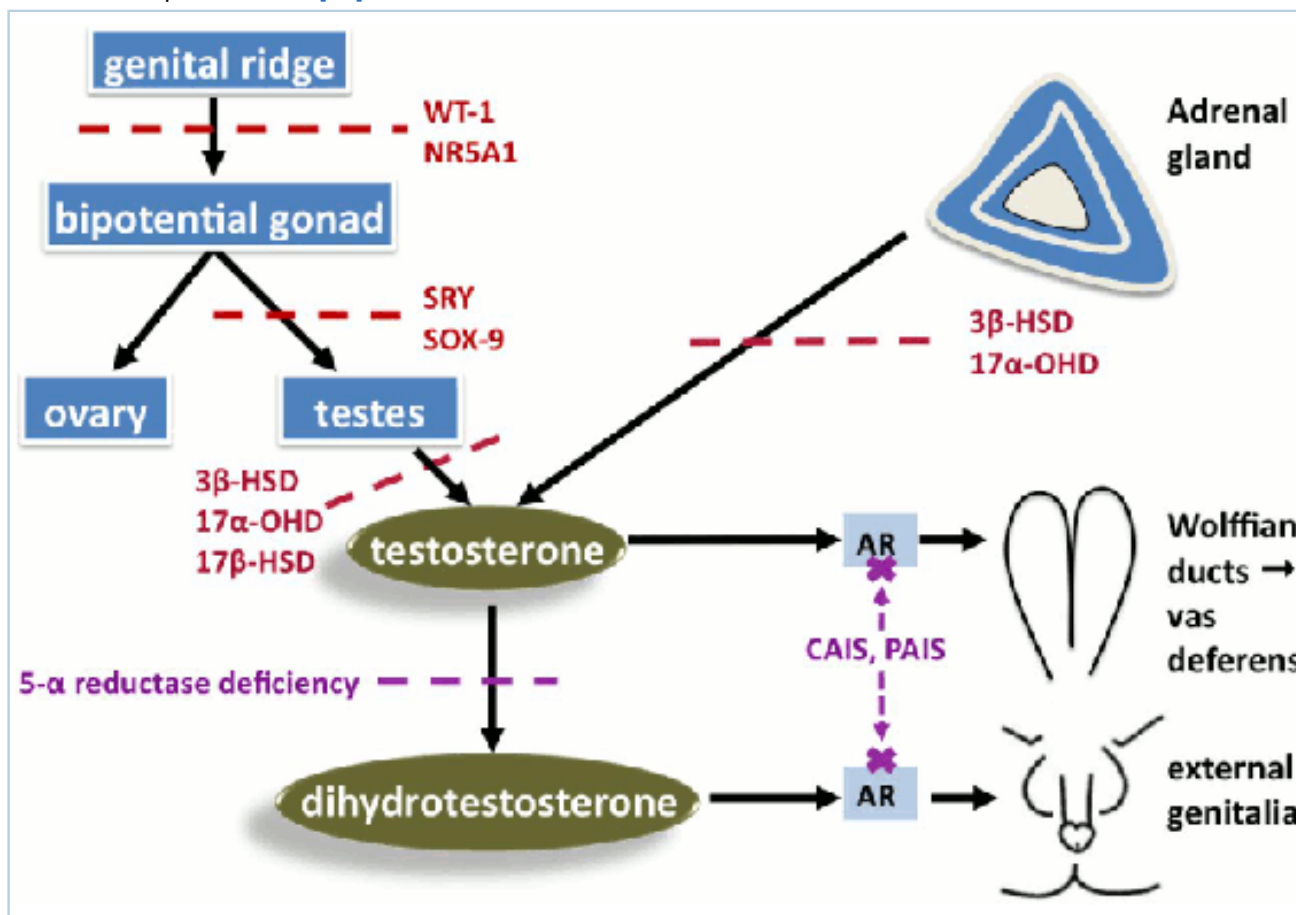
Alguns exemplos de produção anormal de testosterona (vermelho) ou da ação da testosterona (roxo) em distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XY. Glossário: deficiência de 3 beta-hidroxiesteroide desidrogenase (3β-HSD), deficiência de 17-alfa-hidroxilase (17α-HSD), deficiência de 17-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (17β-HSD), receptor de androgênio (RA), insensibilidade completa ao androgênio (CAIS), insensibilidade parcial ao androgênio (PAIS)

Davies JH, Cheetham T. Recognition and assessment of atypical and ambiguous genitalia in the newborn. Arch Dis Child. Abril de 2017 [publicação eletrônica antes da impressa].

Um exemplo de DDS de cromossomo sexual é a disgenesia gonadal mista, caracterizada pelo desenvolvimento assimétrico das gônadas e dos ductos genitais internos. Há um testículo disgenético e, portanto, ductos wolffianos pouco desenvolvidos em um lado e uma gônada estriada (ovário) no outro lado. São encontrados graus variáveis de ambiguidade genital externa. A falta de um cromossomo Y e, portanto, a falta da região determinante do sexo Y (SRY), em um lado resulta em testículo disgenético que não produz testosterona suficiente para a virilização normal do sexo masculino. O grau de virilização depende do grau funcional dos testículos.

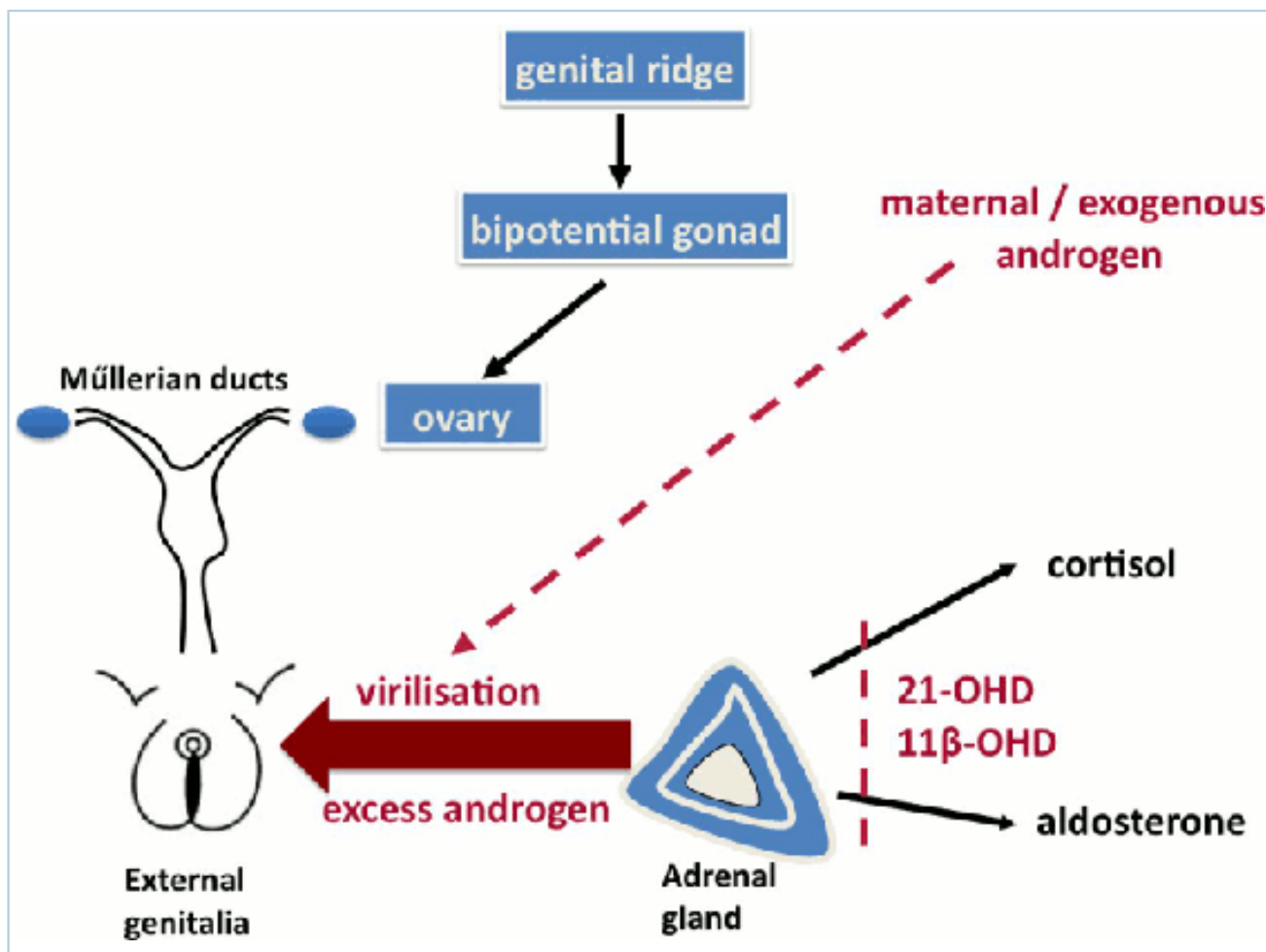
No distúrbio do desenvolvimento sexual (DDS) 46,XY que se manifesta como genitália ambígua, o grau de virilização depende da quantidade funcional residual dos testículos, da quantidade de testosterona sintetizada ou do grau de insensibilidade ao androgênio.

No DDS 46,XX com hiperplasia adrenal congênita devido à deficiência de 21-hidroxilase, o grau de virilização depende da atividade residual do gene 21-hidroxilase. Na ausência de alguma atividade do gene 21-hidroxilase (mutações nulas em ambos os alelos), os precursores de cortisol são transferidos para a produção de andrógenos, o que leva a níveis altos de andrógenos e virilização. Geralmente, isso está associado à perda de sal.^[12]



Alguns exemplos de produção anormal de testosterona (vermelho) ou da ação da testosterona (roxo) em distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XY. Glossário: deficiência de 3 beta-hidroxisteroide desidrogenase (3β-HSD), deficiência de 17-alfa-hidroxilase (17α-HSD), deficiência de 17-beta-hidroxisteroide desidrogenase (17β-HSD), receptor de androgênio (RA), insensibilidade completa ao androgênio (CAIS), insensibilidade parcial ao androgênio (PAIS)

Davies JH, Cheetham T. Recognition and assessment of atypical and ambiguous genitalia in the newborn. Arch Dis Child. Abril de 2017 [publicação eletrônica antes da impressão].



Alguns exemplos de causas de excesso de andrógenos em distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XX

Davies JH, Cheetham T. Recognition and assessment of atypical and ambiguous genitalia in the newborn. Arch Dis Child. Abril de 2017 [publicação eletrônica antes da impressão].

Classificação

Declaração de consenso sobre o manejo de distúrbios intersexuais[2]

Distúrbio do desenvolvimento sexual (DDS) do cromossomo sexual: o cariótipo não é o 46,XX nem o 46,XY típico.

DDS 46,XY: cromossomicamente masculino, mas o DDS resulta de:

- Um defeito no desenvolvimento testicular
- Um distúrbio da síntese ou ação do androgênio
- Síndromes associadas a defeitos no desenvolvimento genital, incluindo anomalias da cloaca, outras síndromes genéticas, síndrome do testículo evanescente e hipogonadismo hipogonadotrófico congênito.

DDS 46,XX: cromossomicamente feminino, mas o DDS resulta de:

- Defeitos no desenvolvimento ovariano
- Distúrbios que geram altos níveis de androgênios; hiperplasia adrenal congênita é, sem dúvida, a causa mais comum
- Anormalidades dos ductos paramesonéfricos ou müllerianos (disgenesia ou hipoplasia), do útero ou da vagina.

Prevenção primária

Caso seja sabido que os pais têm um distúrbio em particular, como em condições autossômicas recessiva e condições ligadas ao cromossomo X, o aconselhamento genético pode ser oferecido para se discutirem opções como o diagnóstico pré-natal, interrupção da gestação e diagnóstico genético pré-implantação. Embora os efeitos da virilização em um feto feminino 46,XX afetado pela hiperplasia adrenal congênita causada pela deficiência de 21-hidroxilase possa ser atenuada pelo uso de dexametasona materna pré-natal, essa intervenção continua sendo controversa e deve ser adotada como ensaio clínico, pois seu perfil de segurança em longo prazo é desconhecido.[13] [14]

Rastreamento

Rastreamento do neonato

A 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) sérica está incluída no painel de exames do neonato nos EUA, mas não está disponível em muitos outros países. Um nível acentuadamente elevado de 17-OHP em um neonato com genitália ambígua e gônadas impalpáveis confirma a hiperplasia adrenal congênita decorrente de deficiência de 21-hidroxilase. Os níveis de 17-OHP também podem estar elevados em bebês prematuros; portanto, os médicos devem se familiarizar com os níveis locais de corte da 17-OHP para rastreamento .

Caso clínico

Caso clínico #1

Um bebê de 3.2 kg nasce de parto normal de uma mãe de 29 anos de idade (2 gesta, 1 para) após gestação, trabalho de parto e parto nada dignos de nota. Uma ultrassonografia na 18ª semana teve resultado "normal", embora a genitália não tenha sido visualizada. Imediatamente após o parto, observa-se que a genitália do bebê é ambígua, e o bebê é transferido para uma unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) de cuidados terciários em um centro médico acadêmico pediátrico. No exame físico das genitálias, o bebê apresenta dobras labioescrotais não fundidas pouco enrugadas. A dobra labioescrotal direita é maior que a esquerda, com uma gônada direita palpável. Há um meato uretral perineal, e o pênis esticado mede 3.2 cm. O bebê não é dismórfico, e o restante do exame não apresenta nada digno de nota.

[Fig-1]

Caso clínico #2

Um bebê a termo nasce pesando 3.7 kg de uma mãe de 28 anos de idade (3 gesta, 2 para). O parto é precipitado com um cordão umbilical em volta do pescoço, embora o bebê pareça estar em boas condições, com sinais vitais normais. Foi observado que o bebê apresenta genitália ambígua, sendo transferido para a UTIN. O histórico familiar é notável para uma prima materna nascida com "aparência de menino". No exame físico da genitália, o pênis mede 3.5 cm de comprimento e o diâmetro medial tem 1.2 cm. Há uma pequena abertura urogenital patente na base do pênis, as dobras labioescrotais são hiperpigmentadas e enrugadas, e não há gônadas palpáveis. O restante do exame físico não apresenta nada digno de nota.

[Fig-2]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A abordagem a um neonato com genitália ambígua envolve uma equipe multidisciplinar de subespecialistas pediátricos.[15] Geralmente, isso inclui um endocrinologista pediátrico, um geneticista, um cirurgião urológico ou geral, um psicólogo/psiquiatra e um neonatologista. A comunicação contínua com a família é crucial, bem como a comunicação com o médico de atenção primária.[16] Os conceitos a seguir devem orientar a avaliação diagnóstica de neonatos com genitália ambígua: [1] [17]

- Atribuição do sexo. O sexo não é atribuído até que a avaliação tenha sido concluída. A criança é chamada de "bebê", não de menino ou menina. A família deve ser incentivada a esperar para dar um nome ao bebê até que o sexo tenha sido atribuído. A atribuição do sexo pode ser realizada mesmo que um diagnóstico endócrino ou genético subjacente não esteja aparente.[18]
- Após a avaliação e as investigações iniciais, o bebê deve ser avaliado em um centro com experiência multidisciplinar na avaliação de neonatos com genitália ambígua.
- O ideal é que as discussões com a família sejam conduzidas por um único profissional da equipe, geralmente o endocrinologista pediátrico. É útil se obter a concordância dos pais para discutir os resultados iniciais das investigações de maneira coletiva, em vez de informá-los do resultado de cada exame, pois eles podem colocar uma ênfase excessiva no resultado do nível de testosterona ou

cariótipo e não compreender a medida em que deve ser interpretado diante dos resultados de outras investigações.[18]

- As necessidades, o histórico, a cultura e as expectativas dos pais devem ser compreendidos e respeitados. Deve-se explicar aos pais que filhos com um DDS podem ter uma vida normal e conviver bem na sociedade. As decisões sobre a atribuição do sexo são tomadas pela equipe multidisciplinar de DDS, em conjunto com os pais. Será traçado um plano de manejo para a alta. Também é importante orientar os pais quanto ao desenvolvimento sexual esperado, pois isso os ajuda a prever os problemas com antecedência.[18]

História

O histórico familiar pode identificar membros da família com problemas semelhantes que indiquem uma herança autossômica recessiva ou ligada ao cromossomo X. Isso inclui uma investigação sobre o histórico de consanguinidade, cirurgia genital, infertilidade, virilização materna durante a gestação (por exemplo, alteração da voz ou hirsutismo), virilização de menina na puberdade (deficiência de 5-alfa redutase) ou outras crianças nascidas com genitália ambígua. A morte neonatal não explicada de um membro da família pode indicar DDS não diagnosticado associado a insuficiência adrenal.

A maioria das causas genéticas de genitália ambígua ocorre devido a uma condição autossômica recessiva, como hiperplasia adrenal congênita (HAC), deficiência de 5-alfa redutase e defeitos na biossíntese de testosterona. A herança recessiva ligada ao cromossomo X pode sugerir insensibilidade a androgênios (o gene do receptor de androgênio está no cromossomo X). A anamnese pré-natal deve incluir perguntas relacionadas a exposições maternas a androgênios ou medicamentos e sinais de virilização na mãe durante a gestação.

Exame físico

Embora distúrbios diferentes possam se manifestar com achados semelhantes no exame físico, muitas vezes existem aspectos do exame físico que são cruciais e ajudarão a orientar as investigações iniciais.

- Exame físico geral: como algumas causas de DDS estão associadas à insuficiência adrenal, é importante confirmar se os sinais vitais (pressão arterial, enchimento capilar e frequência cardíaca) e a glicose sanguínea estão normais, para possibilitar o monitoramento adequado. A presença de características dismórficas e/ou outras anomalias congênitas pode sugerir uma síndrome que inclui genitália ambígua (por exemplo, síndrome de Smith-Lemli-Opitz).
- Gônadas: a presença de uma ou duas gônadas descarta o DDS 46,XX secundário à deficiência de 21-hidroxilase. Em casos raros, o DDS ovotesticular 46,XX pode apresentar-se com gônadas inguinais. É mais provável que a presença de duas gônadas seja causada por um DDS 46,XY. A presença de apenas uma gônada palpável também pode sugerir o diagnóstico de disgenesia gonadal mista.
- Comprimento do pênis: para meninos nascidos a termo, o comprimento do pênis esticado varia de 2.5 cm a 4.5 cm, e para meninas nascidas a termo, o comprimento do clitóris varia de 0.2 cm a 0.85 cm, com variações entre grupos étnicos.[18]
- Os neonatos com DDS 46,XX devido à deficiência de 21-hidroxilase podem apresentar dobras labioescrotais hiperpigmentadas
- A taxa de masculinização externa pode ser um adjuvante útil para o exame clínico, agindo como um guia para o médico local.[19] [20]

External masculinisation score

Scoring*	Scrotal fusion	Micropenis	Urethral meatus	Right gonad	Left gonad
3	Y	N	Normal		
2			Distal		
1.5				Labioscrotal	Labioscrotal
1			Mid	Inguinal	Inguinal
0.5				Abdominal	Abdominal
0	N	Y	Proximal	Absent	Absent

*Phallus size, labioscrotal fusion, position of each gonad, and urethral meatus are scored individually to provide a score out of 12. Those with a score <11 may need further investigation.

Taxa de masculinização externa

Criada pelo BMJ Knowledge Centre com base em Davies JH, Cheetham

T. Recognition and assessment of atypical and ambiguous genitalia in the

newborn. Arch Dis Child. Abril de 2017 [publicação eletrônica antes da impressão].

- Abertura uretral: a hipospádia ocorre quando não há abertura uretral na ponta do pênis. A hipospádia associada à separação de sacos escrotais ou testículos não descidos pode sugerir um DDS subjacente. Se a abertura uretral estiver na base do pênis, ela poderá ser um seio urogenital em uma mulher virilizada. Isso ocorre quando as aberturas uretral e vaginal estão conectadas internamente e têm saída no períneo através de uma abertura em comum.
- Outros sinais a serem observados incluem:[18]
 - Defeitos na linha média (por exemplo, fenda palatina)
 - Pigmentação excessiva (por exemplo, pigmentação da aréola)
 - Anormalidades cardíacas ou esqueléticas.

Principais quadros clínicos

Gônadas bilaterais impalpáveis em um bebê aparentemente do sexo masculino

- Um neonato com gônadas bilaterais impalpáveis, com fenótipo masculino externo, pode na verdade ter cariótipo 46,XX com aumento clitoriano causado pela produção excessiva de androgênio no útero. Esses bebês não devem receber alta até que a hiperplasia adrenal congênita (HAC) secundária à deficiência de 21-hidroxilase tenha sido excluída.

Hérnia inguinal em um bebê aparentemente do sexo feminino

- O neonato ainda pode ter um cariótipo 46,XX, e essa apresentação pode ocorrer em, por exemplo, insensibilidade completa a andrógenos, deficiência de 17 beta-hidroxiesteroide desidrogenase e deficiência de 5 alfa-redutase.

Genitália assimétrica

- O mosaicismo do cromossomo sexual (por exemplo, 45,X/46,XY) pode causar genitália assimétrica. Na laparoscopia, uma gônada estriada e hemiútero costumam ser identificados no lado contralateral à gônada palpável ou descendente.

Micropênis

- Para um menino nascido a termo, o comprimento normal do pênis esticado varia de 2.5 a 4.5 cm.[18] Um comprimento de <2.5 cm é considerado anormal em um bebê a termo do sexo masculino, sobretudo na presença de criptorquidia ou outras anormalidades.[18] O tamanho normal do pênis varia entre os grupos étnicos.
- Em bebês do sexo masculino com nascimento pré-termo, o pênis é mais curto, e o comprimento deve ser plotado em um gráfico percentual disponível para bebês nessas condições.[21]
- As disfunções na biossíntese de testosterona ou na ação da testosterona podem causar o micropênis (por exemplo, insensibilidade parcial ao andrógeno e deficiência de 5 alfa-redutase).

Aumento clitoriano

- O comprimento normal do clitóris em bebês do sexo feminino nascidas a termo varia de 0.2 cm a 0.85 cm, com variações entre grupos étnicos.[18] A hiperplasia adrenal congênita (HAC) secundária à deficiência de 21-hidroxilase é a causa mais comum de cliteromegalia.

Hipospádia

- A hipospádia grave pode estar associada à genitália ambígua. A hipospádia grave pode ter uma causa genética subjacente em 40% dos casos, inclusive insensibilidade parcial ao androgênio e deficiência de 5 alfa-redutase.[19] O neonato com hipospádia, mas com gônadas impalpáveis, tem HAC secundária à deficiência de 21-hidroxilase, até prova em contrário.

Abordagem a um paciente com genitália ambígua

Após realizar um histórico e exame físico (que deve incluir a palpação das gônadas) detalhados, o próximo passo é organizar as investigações específicas. Na apresentação inicial, deve-se realizar o monitoramento de eletrólitos regulares, concentrações de glicose antes da ingestão de alimentos e pressão arterial. Deve ser solicitada uma análise cromossômica urgente (cariótipo), com exames de imagem nas primeiras 48 horas e estudos hormonais 48 horas após o nascimento. Em bebês com gônadas impalpáveis, um 17-OHP e outros estudos hormonais devem ser realizados 48 horas após o nascimento. Uma ultrassonografia é útil para definir a presença de útero (estrutura mülleriana), a presença de glândulas adrenais e a morfologia das gônadas. Também deve-se solicitar uma razão de proteína-creatinina na urina.

Análise cromossômica

Na avaliação inicial, uma análise cromossômica deverá ser realizada com no mínimo 30 metáfases para avaliar se há mosaicismo. Os resultados geralmente podem ser obtidos dentro de 72 horas. Um cariótipo formal pode levar dias para ser realizado, e é possível obter um resultado mais rápido solicitando-se uma

hibridização in situ fluorescente (FISH) ou uma reação em cadeia da polimerase quantitativa do gene da região determinante do sexo Y (SRY). Outros estudos genéticos poderão ser realizados quando um diagnóstico específico estiver em consideração.[5]

Exames por imagem

Uma ultrassonografia abdominal e pélvica é realizada para determinar se há presença de útero (estrutura mülleriana). Em um lactente, estrogênios maternos aumentam a capacidade de se visualizar o útero à ultrassonografia nas primeiras semanas de vida. Ovários e tubas uterinas muitas vezes não são visíveis à ultrassonografia. Uma ultrassonografia também é útil para detectar a anatomia renal, a anatomia adrenal (pois as glândulas adrenais são relativamente grandes no período neonatal), o sítio das gônadas e a morfologia.[22]

Estudos hormonais

Geralmente, essas investigações são realizadas 48 horas após o nascimento. Embora certos quadros clínicos de genitália ambígua aumentem a probabilidade de alguns diagnósticos, o médico deve estar consciente de que não é possível se obter um diagnóstico definitivo com base apenas no exame clínico, pois há várias apresentações em muitos DDS.

Sem gônadas palpáveis

- Na ausência de gônadas palpáveis, a HAC secundária à deficiência de 21-hidroxilase deve ser excluída, pois é o diagnóstico mais provável.
- Os níveis de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) devem ser obtidos e serão acentuadamente elevados na deficiência de 21-hidroxilase.
- Os eletrólitos devem ser obtidos e monitorados rigorosamente, pois a perda de sal pode demorar alguns dias para se desenvolver, ocorrendo normalmente na segunda semana de vida em casos de deficiência à 21-hidroxilase. A medição da aldosterona e da renina ajudará a avaliar a atividade mineralocorticoide.
- Se houver suspeita de HAC e os níveis de 17-OHP não estiverem acentuadamente elevados, os precursores adrenais deverão ser avaliados em detalhe para se buscar por causas mais raras de HAC, incluindo 11-desoxicortisol e 11-desoxicorticosterona para se descartar a deficiência de 11-beta-hidroxilase. Um perfil urinário de esteroides é útil nesse cenário.

Gônadas palpáveis

- Testosterona e di-hidrotestosterona (DHT): um alto nível de testosterona em relação à DHT sugere uma deficiência de 5-alfa redutase. Um nível baixo de testosterona em relação à androstenediona sugere uma deficiência de 17 beta-hidroxiesteroide-desidrogenase.
- Hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH): ajudam a avaliar o eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal. Baixos níveis na primeira semana de vida podem não necessariamente indicar hipogonadismo hipogonadotrófico; no entanto, uma avaliação aos 2 a 4 meses de vida pode ser mais reveladora quando há um aumento fisiológico nos níveis de LH e FSH.
- Teste de estimulação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH): esse teste é usado em determinados casos para investigar anormalidades na síntese de glicocorticoides em algumas formas de DDS.

- Teste de estimulação da gonadotrofina coriônica humana (hCG): esse teste avalia a capacidade das células de Leydig dos testículos de responder à hCG (um análogo do receptor do LH) e de produzir testosterona. O índice de testosterona em relação à DHT após a estimulação por hCG é usado para apurar a presença de deficiência de 5-alfa redutase. O teste de estimulação da hCG também é capaz de identificar um bloqueio da via biossintética da testosterona, como a deficiência de 17 beta-hidroxiesteroide-desidrogenase, em que a relação da testosterona para a androstenediona é baixa.
- Substância inibidora mülleriana (MIS) ou hormônio antimülleriano (HAM): atualmente, a MIS é comumente chamada de HAM. Pode ser obtida para se avaliar a função testicular (célula de Sertoli) em um bebê com suspeita de DDS 46,XY e DDS cromossômico. Os níveis de MIS dependem da idade e do sexo.

Fatores de risco

Fortes

história familiar

- Histórico familiar de consanguinidade, cirurgia genital, infertilidade, morte neonatal, virilização de uma mulher na puberdade (por exemplo, deficiência de 5-alfa redutase) ou outra criança nascida com genitália ambígua pode sugerir um diagnóstico.
- A maioria dos distúrbios do desenvolvimento sexual tem herança autossômica recessiva, como hiperplasia adrenal congênita, deficiência de 5-alfa redutase e defeitos da biossíntese de testosterona.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

genitália ambígua sem gônadas palpáveis (comum)

- Embora as gônadas impalpáveis sejam mais sugestivas de um distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XX, um DDS 46,XY subjacente também é possível.

genitália ambígua com uma gônada palpável (comum)

- A presença de uma gônada torna menos provável o distúrbio do desenvolvimento sexual (DDS) 46,XX, pois é menos provável que os ovários desçam para a região inguinal. Deve-se considerar o DDS 46,XY, a disgenesia gonadal mista e o DDS ovotesticular.

genitália ambígua com gônadas palpáveis bilateralmente (comum)

- A presença de ambas as gônadas torna menos provável o distúrbio do desenvolvimento sexual (DDS) 46,XX, e o DDS 46,XY mais provável.

comprimento do pênis <2.5 cm em um lactente de fenótipo masculino (comum)

- Para um menino nascido a termo, o comprimento normal do pênis esticado varia de 2.0 a 2.5 cm.^[18] Um comprimento de <2.5 cm é considerado anormal em um bebê a termo do sexo masculino, sobretudo na presença de criptorquidia ou outras anormalidades.^[18] O tamanho normal do pênis varia entre os grupos étnicos.

- Em bebês do sexo masculino com nascimento pré-termo, o pênis é mais curto, e o comprimento deve ser plotado em um gráfico percentual disponível para bebês nessas condições.[21]

clitóris >1 cm em uma lactente de fenótipo feminino (comum)

- O comprimento normal do clitóris em bebês do sexo feminino nascidas a termo varia de 0.2 cm a 0.85 cm, com variações entre grupos étnicos.[18]

hipospádia e criptorquidia ou separação de sacos escrotais (comum)

- A hipospádia é uma abertura uretral não presente na ponta do pênis.
- A presença em combinação com a separação de sacos escrotais ou apenas uma ou nenhuma gônada palpável sugere um distúrbio do desenvolvimento sexual.

abertura uretral na base do pênis (comum)

- Caso não haja gônadas palpáveis, a presença de um seio urogenital versus um introito vaginal e uretra separados em bebês do sexo feminino tem mais probabilidade de ser um distúrbio do desenvolvimento sexual (DDS) 46,XX, embora uma causa de DDS 46,XY ainda seja uma possibilidade.
- Isso ocorre quando as aberturas uretral e vaginal têm saída no períneo através de uma abertura comum.

Outros fatores de diagnóstico

hipotensão e vômitos (comum)

- Sinais de perda de sal (devida à deficiência de mineralcorticoides), inclusive hipotensão, perda de peso e vômitos, indicam insuficiência adrenal primária, e a causa mais comum é a hiperplasia adrenal congênita secundária à deficiência de 21-hidroxilase. Esses lactentes podem ter hipoglicemia decorrente da deficiência de glicocorticoides.

características faciais dismórficas (incomum)

- A presença de características dismórficas e/ou outras anomalias congênitas sugere uma causa síndromica de genitália ambígua. Estudos hormonais adicionais poderão não ser necessários se uma síndrome de malformação for diagnosticada.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
análise cromossômica (cariótipo) <ul style="list-style-type: none"> • Na avaliação inicial, deve ser realizada com no mínimo 30 metáfases para avaliar se há mosaicismo. Os resultados geralmente podem ser obtidos dentro de 72 horas. • Um resultado rápido pode ser obtido utilizando uma hibridização in situ fluorescente (FISH)/reação em cadeia da polimerase para a região determinante do sexo Y (SRY). 	pode ser normal ou mostrar evidência de mosaicismo

Exame	Resultado
eletrólitos e glicose séricos <ul style="list-style-type: none"> Podem estar alterados devido à deficiência de aldosterona e de glicocorticoide. 	sódio baixo/potássio alto em formas perdedoras de sal da hiperplasia adrenal congênita; não costuma ser anormal antes de 4 dias de vida
ultrassonografia pélvica <ul style="list-style-type: none"> Determinará a presença de estruturas müllerianas (útero). Ovários e tubas uterinas muitas vezes não visíveis à ultrassonografia. Também pode ajudar a identificar o local e a morfologia das gônadas. Geralmente, as glândulas adrenais são relativamente grandes no período neonatal. 	presença ou ausência de útero ou criptorquidia; esse resultado pode dar uma indicação da função da célula de Sertoli ou da responsividade à substância inibidora mülleriana/hormônio antimülleriano; as glândulas adrenais podem apresentar um padrão "cerebriforme" heterogêneo na deficiência de 21-hidroxilase

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
17-hidroxiprogesterona sérica <ul style="list-style-type: none"> Os níveis devem sempre ser obtidos, sobretudo na ausência de testículos palpáveis, pois o diagnóstico mais provável é a hiperplasia adrenal congênita (HAC) secundária à deficiência de 21-hidroxilase. Faz parte dos exames do recém-nascido em alguns países. Teste após 48 horas do nascimento. 	acentuadamente elevada na HAC por deficiência de 21-hidroxilase
atividade da renina plasmática <ul style="list-style-type: none"> Grande atividade em caso de perda de sal. A hiperplasia adrenal congênita (HAC) por deficiência de 21-hidroxilase e outras causas de perda de sal causam níveis elevados. Teste após 48 horas do nascimento. 	elevada na HAC perdedora de sal
11-desoxicortisol e 11-desoxicorticosterona séricas <ul style="list-style-type: none"> Na hiperplasia adrenal congênita (HAC) 46,XX não decorrente da deficiência de 21-hidroxilase, a medição de precursores adrenais adicionais pode permitir um diagnóstico. A deficiência de 11-beta-hidroxilase é a segunda causa mais comum de HAC após a deficiência de 21-hidroxilase. Teste após 48 horas do nascimento. 	elevado na HAC devido à deficiência de 11-beta-hidroxilase

Exame	Resultado
testosterona sérica <ul style="list-style-type: none"> O baixo nível de testosterona em um bebê 46,XY com genitália ambígua deve ser acompanhado com um teste de estimulação por gonadotrofina coriônica humana (hCG) para avaliar em detalhe a função testicular. Uma proporção elevada de testosterona em relação à di-hidrotestosterona é característica de deficiência de 5-alfa redutase. Um nível reduzido de testosterona/androstenediona é observado na deficiência de 17 beta-hidroxisteroide-desidrogenase. Teste após 48 horas do nascimento. 	níveis baixos serão observados em defeitos da função testicular e biossintética da testosterona; elevados na deficiência de 5 alfa-redutase, na deficiência de 21-hidroxilase ou na deficiência de 11 beta-hidroxilase
di-hidrotestosterona sérica <ul style="list-style-type: none"> O índice elevado de testosterona em relação à di-hidrotestosterona é característica de deficiência de 5-alfa redutase. Teste após 48 horas do nascimento. 	baixo na deficiência de 5-alfa-redutase
LH e hormônio folículo-estimulante (FSH) séricos <ul style="list-style-type: none"> Os níveis indicam a atividade do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, embora níveis baixos na primeira semana de vida não necessariamente indiquem hipogonadismo hipogonadotrófico. Uma avaliação aos 2 a 4 meses de vida pode ser mais reveladora quando há um aumento fisiológico nos níveis de LH e FSH. Teste após 48 horas do nascimento. 	baixo ou normal no hipogonadismo hipogonadotrófico
teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) <ul style="list-style-type: none"> Pode revelar anormalidades na síntese de glicocorticoide. Teste após 48 horas do nascimento. 	níveis baixos de cortisol observados em algumas formas de hiperplasia adrenal congênita e em distúrbios do desenvolvimento adrenal
teste de estímulo com gonadotrofina coriônica humana (hCG) <ul style="list-style-type: none"> Ajuda a avaliar a capacidade das células de Leydig dos testículos para responder à hCG e produzir testosterona. Teste após 48 horas do nascimento. 	baixa testosterona com defeitos na função testicular e biossintética da testosterona; alta testosterona em relação à proporção de di-hidrotestosterona na deficiência de 5-alfa redutase; níveis baixos de testosterona em relação à androstenediona na deficiência de 17 beta-hidroxisteroide desidrogenase
Substância inibidora mülleriana (MIS) ou hormônio antimülleriano (HAM) <ul style="list-style-type: none"> Pode ser um indicador útil da função da célula de Sertoli testicular em um DDS 46,XY e em um DDS cromossômico. Teste após 48 horas do nascimento. 	Os níveis de MIS/HAM dependem da idade e do sexo

Exame	Resultado
perfil urinário de esteroides <ul style="list-style-type: none"> Ajuda a avaliar distúrbios de esteroidogênese adrenal. Devem ser colhidas amostras antes do tratamento com glicocorticoides. A análise da amostra demora vários dias; portanto, o tratamento não deve ser protelado em caso de suspeita de hiperplasia adrenal congênita. Teste após 48 horas do nascimento. 	vários defeitos importantes serão elucidados por essa investigação, inclusive a deficiência de 21-hidroxilase e 11 beta-hidroxilase, deficiência de beta-hidroxiesteroide desidrogenase e deficiência de 17 alfa-hidroxilase; não identificará defeito na 17 beta-hidroxiesteroide-desidrogenase; só elucidará um defeito na 5 alfa-redutase depois de 2 a 3 meses de idade

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Micropênis decorrente de outra causa	<ul style="list-style-type: none"> O micropênis isoladamente sugere produção inadequada de testosterona. Alguns casos ocorrem devido ao hipogonadismo hipogonadotrófico (mais tarde, os pacientes também podem manifestar puberdade tardia e ausência de ambiguidade dos genitais), deficiência de hormônio do crescimento (baixa estatura, pouco crescimento) ou uma síndrome genética (por exemplo, síndrome de Prader-Willi). Os pacientes geralmente apresentam testículos normais palpáveis, sem hipospádia e um cariótipo 46,XY normal. 	<ul style="list-style-type: none"> Requer a investigação para anormalidades de hipopituitarismo congênito e distúrbios da biossíntese de testosterona.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Criptorquidia unilateral	<ul style="list-style-type: none"> • Os pacientes com criptorquidia unilateral isolada não apresentam micropênis, não têm hipospádia e apresentam um cariótipo 46,XY normal. • Extremamente comum em meninos normais, especialmente em bebês pré-termo. • Testículos abdominais bilaterais não são comuns e indica-se avaliação adicional. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico clínico. • A ultrassonografia de abdome/pelve pode ser usada para localizar os testículos. • Não será indicada avaliação hormonal adicional se este for um achado isolado.

Abordagem passo a passo do tratamento

O manejo inicial do neonato com genitália ambígua é uma emergência clínica e social. A equipe local desempenha um papel fundamental na coordenação da avaliação e das investigações iniciais, no manejo de uma emergência clínica e na prestação de suporte aos pais. É importante que haja uma discussão precoce com uma equipe multidisciplinar mais especializada, caso seja possível.

O manejo de um neonato com genitália ambígua envolve uma equipe multidisciplinar de subespecialistas pediátricos, incluindo um endocrinologista pediátrico, um psicólogo/psiquiatra, um geneticista, um cirurgião urológico ou geral e um neonatologista.^[15] A comunicação contínua e o suporte à família são essenciais, bem como a comunicação com o médico de atenção primária.^{[16] [23]}

Os princípios a seguir devem orientar o manejo de um neonato com genitália ambígua:^{[1] [17] [24] [25]}

- Atribuição do sexo. Isso deve ser feito por uma equipe multidisciplinar especializada em DDS. A criança é chamada de "bebê", não de menino ou menina. A família é incentivada a esperar para dar um nome ao bebê até que o sexo tenha sido atribuído.
- Caso seja possível, o bebê deve ser tratado em um centro com experiência multidisciplinar na avaliação de neonatos com genitália ambígua.
- As necessidades, o histórico, a cultura e as expectativas dos pais devem ser compreendidos e respeitados. É importante que a equipe médica mantenha os pais totalmente informados durante todo o processo investigativo. Também são importantes uma comunicação clara e a atualização da informação regulares.

Atribuição do sexo

A equipe multidisciplinar especializada em DDS deve levar vários fatores em consideração no momento de atribuir o sexo, entre eles:

- Diagnóstico subjacente, quando conhecido
- Aparência da genitália externa
- Opções de reconstrução cirúrgica
- Necessidade de terapia de reposição hormonal
- Potencial para fertilidade futura
- Cultura e preferências da família
- Exposição a altos níveis de testosterona no desenvolvimento cerebral
- Potencial para função sexual futura
- Potencial identidade de gênero futura

Distúrbio do desenvolvimento sexual (DDS) do cromossomo sexual

Disgenesia gonadal

- A atribuição do sexo baseia-se na probabilidade de fertilidade, grau de virilização, função presumida das gônadas na puberdade com base em exames hormonais e risco de neoplasia gonadal.
- Se o paciente for criado como sendo do sexo feminino, pode ser necessária a separação cirúrgica das aberturas uretral e vaginal. A redução do clitóris pode ser indicada nos casos de virilização

intensa. Geralmente, a gonadectomia bilateral é realizada antes da puberdade para evitar a virilização durante a puberdade e eliminar o risco de neoplasia gonadal. Será necessário o estrogênio exógeno na puberdade para permitir o desenvolvimento puberal. Pode ser necessária a genitoplastia adicional na adolescência.

- Se o paciente for criado como sendo do sexo masculino, geralmente será necessária a correção cirúrgica de hipospádia ou do pênis curvo ("chordee"). A reposição de testosterona pode ser necessária na puberdade, caso haja insuficiência gonadal ou caso a gonadectomia bilateral já tenha sido realizada.

disgenesia gonadal mista 45,X/46,XY

- A atribuição do sexo pode ser desafiadora, pois o fenótipo é variável. Os fatores que devem ser considerados incluem as perspectivas futuras de fertilidade, a aparência genital, o tamanho do pênis, a função testicular presumida na puberdade com base em exames hormonais, o desenvolvimento gonadal e o risco de neoplasias (consulte a seção acima sobre a atribuição do sexo). O risco de neoplasia gonadal é mais alto na disgenesia gonadal mista quando existe material do cromossomo Y naqueles com uma gônada intra-abdominal (não descida).
 - Para os indivíduos considerados do sexo masculino, a hipospádia ou o pênis curvo congênito, caso presentes, podem exigir correção cirúrgica. Os testículos apresentam aumento do risco de neoplasia. Os testículos presentes no escroto devem ser monitorados clinicamente e, em caso de dúvidas, pode ser necessário fazer uma biópsia. Um ovário em fita, se houver, deve ser removido devido ao risco de transformação maligna. Em caso de insuficiência gonadal, será necessária a reposição de testosterona na puberdade. As estruturas müllerianas devem ser removidas em indivíduos criados como do sexo masculino.[1]
 - Para indivíduos considerados do sexo feminino, pode ser necessária a separação cirúrgica das aberturas uretral e vaginal. A redução do clitóris pode ser indicada nos casos de virilização intensa. Uma gonadectomia deve ser realizada nos primeiros anos de vida para prevenir neoplasia[26] e evitar o risco de virilização durante a puberdade. Será necessário estrogênio na puberdade para permitir o desenvolvimento puberal. Pode ser necessária a genitoplastia adicional na adolescência. Os pacientes com útero precisarão de tratamento com progesterona cíclica quando ocorrer um sangramento intermenstrual.

DDS 46,XX

Hiperplasia adrenal congênita (HAC) secundária à deficiência de 21-hidroxilase[27]

- Normalmente, atribui-se a esses indivíduos o sexo feminino, pois a fertilidade é preservada na HAC. Às vezes se requer tratamento cirúrgico.
- Os glicocorticoides (geralmente, hidrocortisona) costumam ser necessários para repor o cortisol. Se houver perda de sal, a fludrocortisona será necessária para repor a aldosterona, e pode ser necessário tomar suplementos de sal nos primeiros 1 a 2 anos de vida, que depois serão descontinuados. O tratamento com corticosteroides será iniciado assim que o diagnóstico for confirmado e continuará pelo resto da vida.
- Pode ser necessária a separação das aberturas uretral e vaginal. A redução do clitóris pode ser indicada nos casos de virilização intensa. Pode ser necessária a genitoplastia adicional na adolescência. Recentemente, alguns centros optaram por não realizar a cirurgia genital até que

o indivíduo afetado tenha idade suficiente para tomar uma decisão consciente e decidir se deseja prosseguir com a intervenção cirúrgica.

DDS 46,XY

Defeitos na biossíntese de testosterona

- Geralmente (mas nem sempre), atribui-se aos neonatos o sexo masculino, o que tem o potencial de preservar a fertilidade no futuro. No entanto, continua o debate sobre a estratégia ideal para a atribuição do sexo, gonadectomia e intervenção cirúrgica. A equipe multidisciplinar leva em consideração muitos fatores antes de tomar uma decisão final.[28]
- Os indivíduos com defeitos comuns à glândula adrenal e aos testículos podem apresentar deficiências de glicocorticoides e/ou mineralocorticoides. O tratamento com glicocorticoides e/ou mineralocorticoides nesses pacientes será iniciado assim que o diagnóstico for confirmado e continuará por toda a vida.
- Se houver presença de hipospádia ou pênis curvo congênito, geralmente será necessária a correção cirúrgica. Caso seja atribuído o sexo feminino ao neonato, pode-se considerar a gonadectomia.
- Poderá ser necessária a reposição de testosterona na puberdade, sobretudo se houver evidência de insuficiência gonadal ou pouca virilização.

Deficiência de 5 alfa-redutase

- Os indivíduos com deficiência de 5 alfa-redutase apresentam alto grau de variabilidade fenotípica e têm sido criados como sendo do sexo masculino ou feminino. Continua o debate sobre a estratégia ideal para atribuição do sexo, gonadectomia e intervenção cirúrgica. A decisão sobre o sexo de criação envolverá uma discussão da equipe multidisciplinar com os pais e será tomada com base na idade na época do diagnóstico, no grau de virilização e em outros fatores (consulte a seção acima sobre atribuição do sexo). Caso seja feito um diagnóstico precoce, alguns podem favorecer a atribuição de sexo masculino, pois é provável que o pênis e o escroto respondam à di-hidrotestosterona. Se houver presença de hipospádia ou "chordee", geralmente será necessária a correção cirúrgica.
- Caso sejam criados como sendo do sexo masculino, os indivíduos podem não precisar de reposição hormonal na puberdade, pois pode ocorrer virilização espontânea. A 5 alfa-redutase transforma a testosterona em di-hidrotestosterona nos tecidos periféricos, inclusive na pele da região genital, e o aumento nos níveis de testosterona no início da puberdade pode ser suficiente para induzir o desenvolvimento de características sexuais secundárias, seja pela expressão de baixo nível de 5-alfa redutase ou por vias alternativas.
- Caso sejam criados como sendo do sexo feminino, pode-se considerar a gonadectomia bilateral.[28]

insensibilidade parcial a androgênios

- Alguns indivíduos são criados como sendo do sexo masculino; no entanto, naqueles com insensibilidade androgênica parcial intensa, a virilização na puberdade pode não ocorrer. Nesses casos, seria mais adequado criá-los como sendo do sexo feminino.[28]
- Se o paciente for criado como sendo do sexo masculino, geralmente será necessária a correção cirúrgica de hipospádia ou do pênis curvo ("chordee"). Poderá ser necessária a reposição de

testosterona na puberdade, sobretudo se os níveis de testosterona continuarem baixos. A resposta à testosterona exógena é variável.

- Se o indivíduo for criado como sendo do sexo feminino, pode ser necessária a separação cirúrgica das aberturas uretral e vaginal. A redução do clitóris pode ser indicada nos casos de virilização intensa. A gonadectomia bilateral é considerada antes da puberdade para evitar a virilização durante a puberdade e devido ao risco de uma alteração maligna na gônada (principalmente se estiver fora do escroto). Caso as gônadas sejam removidas, será necessário estrogênio exógeno na puberdade para permitir o desenvolvimento puberal. Pode ser necessária genitoplastia adicional na adolescência. A remoção das gônadas significa que o indivíduo será infértil; portanto, a decisão pela atribuição do sexo feminino deve ser tomada com muito cuidado.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Inicial (resumo)		
todos os neonatos com genitália ambígua		
	1a	abordagem multidisciplinar

Agudo (resumo)		
46,XX: hiperplasia adrenal congênita secundária à deficiência de 21-hidroxilase (na apresentação)		
	1a	consulta multidisciplinar + provável atribuição do sexo feminino
	mais	reposição de glicocorticoides
	adjunto	correção cirúrgica
	adjunto	reposição de mineralocorticoides
46,XY		
■ com defeitos na biossíntese de testosterona	1a	atribuição do sexo após consulta multidisciplinar
	adjunto	reposição de glicocorticoide em caso de insuficiência adrenal
	adjunto	reposição de mineralcorticoide em caso de insuficiência adrenal
	adjunto	correção cirúrgica
■ com deficiência de 5-alfa-redutase	1a	atribuição do sexo após consulta multidisciplinar

Agudo		(resumo)	
		adjunto	di-hidrotestosterona (DHT) tópica
		adjunto	correção cirúrgica
..... ■	com insensibilidade parcial a andrógenos	1a	atribuição do sexo no nascimento após consulta multidisciplinar
		adjunto	correção cirúrgica
..... ■	com disgenesia gonadal	1a	atribuição do sexo no nascimento após consulta multidisciplinar
		adjunto	correção cirúrgica
..... ■	com disgenesia gonadal mista 45,X/46,XY	1a	atribuição do sexo no nascimento após consulta multidisciplinar
		adjunto	correção cirúrgica

Em curso			(resumo)
46,XX: hiperplasia adrenal congênita secundária à deficiência de 21-hidroxilase (após a atribuição do sexo)			
		1a	reposição vitalícia de glicocorticoides
		adjunto	correção cirúrgica na puberdade
		adjunto	reposição vitalícia de mineralocorticoides
.....■	criados como sendo do sexo masculino	1a	monitoramento quanto à puberdade espontânea + suplementação de testosterona
		adjunto	reposição vitalícia de glicocorticoides
		adjunto	reposição vitalícia de mineralocorticoides
.....■	criados como sendo do sexo feminino	1a	gonadectomia bilateral
		mais	suplementação de estrogênio na puberdade
		adjunto	correção cirúrgica na puberdade
disgenesia gonadal mista 45,X/46,XY			
.....■	criados como sendo do sexo masculino	1a	monitoramento quanto à puberdade espontânea + suplementação de testosterona
		mais	monitoramento testicular ± biópsia
		adjunto	gonadectomia bilateral

Em curso		(resumo)	
■ criados como sendo do sexo feminino	1a	gonadectomia bilateral	
	mais	suplementação de estrogênio na puberdade	
	adjunto	correção cirúrgica	
	adjunto	progesterona cíclica	

Opções de tratamento

Inicial

todos os neonatos com genitália ambígua

1a

abordagem multidisciplinar

- » O manejo inicial é uma emergência clínica e social.
- » A criança deve ser chamada de "bebê", não de menino ou menina.
- » Os membros da equipe local desempenham um papel fundamental na coordenação da avaliação e das investigações iniciais, no manejo da emergência clínica e na prestação de suporte aos parentes.
- » Discutir sobre o paciente com uma equipe multidisciplinar mais especializada, caso seja possível.
- » A equipe multidisciplinar deve incluir um endocrinologista pediátrico, um psicólogo/psiquiatra, um geneticista, um cirurgião urológico ou geral e um neonatologista.[15]
- » Comunicar-se com frequência com a família e o médico de atenção primária.[16] [23]

Agudo

46,XX: hiperplasia adrenal congênita secundária à deficiência de 21-hidroxilase (na apresentação)

1a

consulta multidisciplinar + provável atribuição do sexo feminino

- » A atribuição do sexo deve ser feita por uma equipe multidisciplinar especializada em DDS.
- » Normalmente, atribui-se aos pacientes o sexo feminino, pois a fertilidade é preservada.
- » Alguns requerem tratamento cirúrgico.

mais

reposição de glicocorticoides

Opções primárias

- » **hidrocortisona:** 10-15 mg/metro quadrado de área de superfície corporal/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas
- » Os glicocorticoides são necessários para repor o cortisol. O tratamento será iniciado

Agudo

adjunto

assim que o diagnóstico for confirmado e continuará pelo resto da vida. Dá-se preferência à hidrocortisona, pois os demais glicocorticoides apresentam maior potencial de efeitos adversos.

correção cirúrgica

» Pode ser necessária a separação cirúrgica das aberturas uretral e vaginal. A redução do clitóris pode ser indicada nos casos de virilização intensa. Alguns centros consideram adiar ou evitar a intervenção cirúrgica.

adjunto

reposição de mineralocorticoides

Opções primárias

» **fludrocortisona**: 0.1 a 0.3 mg por via oral uma vez ao dia

» Se houver perda de sal, a fludrocortisona será necessária para repor a aldosterona. Geralmente, leva pelo menos 4 dias após o nascimento para que os eletrólitos séricos fiquem anormais e, caso isso não seja tratado, pode ocorrer uma crise adrenal na segunda semana de vida. Os eletrólitos devem ser monitorados rigorosamente durante esse período. O tratamento será iniciado assim que o diagnóstico for confirmado e continuará pelo resto da vida. O tratamento em excesso deve ser evitado.

» Geralmente, é necessária uma suplementação de sal nos primeiros 1-2 anos de vida.

46,XY

■ com defeitos na biossíntese de testosterona

1a

atribuição do sexo após consulta multidisciplinar

» Princípios orientadores para a atribuição do sexo:[1] [17] [24] [25]

» A atribuição do sexo deve ser feita por uma equipe multidisciplinar especializada em DDS.

» Estimule a família a adiar a escolha do nome do bebê até que a avaliação seja concluída e o sexo seja atribuído.

» A atribuição do sexo baseia-se no diagnóstico subjacente, quando conhecido, na aparência da genitália externa, nas opções de reconstrução cirúrgica, na necessidade de reposição hormonal, na potencial fertilidade futura, na cultura/preferências da família, na exposição a altos níveis de testosterona durante o

Agudo

desenvolvimento cerebral, no potencial de função sexual futura e na identidade de gênero.

» Deve-se entender e respeitar as necessidades, origens, cultura e expectativas dos pais.

adjunto **reposição de glicocorticoide em caso de insuficiência adrenal**

Opções primárias

» **hidrocortisona**: 10-15 mg/metro quadrado de área de superfície corporal/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas

» Pacientes com defeitos comuns à glândula adrenal e aos testículos (por exemplo, defeitos iniciais na via biossintética de esteroides) também podem apresentar deficiências de glicocorticoides. O tratamento será iniciado assim que o diagnóstico for confirmado e continuará pelo resto da vida. Dá-se preferência à hidrocortisona, pois os demais glicocorticoides apresentam maior potencial de efeitos adversos.

adjunto **reposição de mineralcorticoide em caso de insuficiência adrenal**

Opções primárias

» **fludrocortisona**: 0.1 a 0.3 mg por via oral uma vez ao dia

» Se houver perda de sal além da deficiência de glicocorticoides, a fludrocortisona será necessária para repor a aldosterona. Pode levar até 4 dias após o nascimento para se tornar aparente, e os eletrólitos devem ser monitorados rigorosamente. O tratamento será iniciado assim que o diagnóstico for confirmado e continuará pelo resto da vida.

adjunto **correção cirúrgica**

» Hipospadias ou pênis tortos congênitos podem requerer correção cirúrgica.

■ **com deficiência de 5-alfa-redutase**

1a **atribuição do sexo após consulta multidisciplinar**

» Princípios orientadores para a atribuição do sexo:[1] [17] [24] [25]

» A atribuição do sexo deve ser feita por uma equipe multidisciplinar especializada em DDS.

» Estimule a família a adiar a escolha do nome do bebê até que a avaliação seja concluída e o sexo seja atribuído.

Agudo

com insensibilidade parcial a andrógenos

- » A atribuição do sexo baseia-se no diagnóstico subjacente, quando conhecido, na aparência da genitália externa, nas opções de reconstrução cirúrgica, na necessidade de reposição hormonal, na potencial fertilidade futura, na cultura/preferências da família, na exposição a altos níveis de testosterona durante o desenvolvimento cerebral, no potencial de função sexual futura e na identidade de gênero.
- » Deve-se entender e respeitar as necessidades, origens, cultura e expectativas dos pais.
- adjunto di-hidrotestosterona (DHT) tópica**
 - » Em caso de atribuição do sexo masculino à criança, pode-se aplicar um creme tópico de DHT na genitália externa para aumentar a virilização. Esse produto pode precisar ser formulado por um farmacêutico.
- adjunto correção cirúrgica**
 - » Hipospadias ou pênis tortos congênitos podem requerer correção cirúrgica.
- 1a atribuição do sexo no nascimento após consulta multidisciplinar**
 - » A maioria é criada como sendo do sexo masculino. Pode-se considerar a atribuição do sexo feminino em pacientes com falta de masculinização intensa, pois nesses casos não ocorrerá a virilização na puberdade. Nesses casos, as gônadas são removidas para evitar qualquer possibilidade de virilização futura. A remoção das gônadas significa que o indivíduo será infértil; portanto, a decisão pela atribuição do sexo feminino deve ser tomada com muito cuidado.
 - » Princípios orientadores para a atribuição do sexo:^{[1] [17] [24] [25]}
 - » A atribuição do sexo deve ser feita por uma equipe multidisciplinar especializada em DDS.
 - » Estimule a família a adiar a escolha do nome do bebê até que a avaliação seja concluída e o sexo seja atribuído.
 - » A atribuição do sexo baseia-se no diagnóstico subjacente, quando conhecido, na aparência da genitália externa, nas opções de reconstrução cirúrgica, na necessidade de reposição hormonal, na potencial fertilidade futura, na cultura/preferências da família, na exposição a altos níveis de testosterona durante o

Agudo

desenvolvimento cerebral, no potencial de função sexual futura e na identidade de gênero.

» Deve-se entender e respeitar as necessidades, origens, cultura e expectativas dos pais.

adjunto correção cirúrgica

» Para os indivíduos considerados do sexo masculino, caso a hipospadia ou pênis torto congênito ("chordee") esteja presente, pode ser necessário fazer uma correção cirúrgica.

» Quando é atribuído o sexo feminino, pode ser necessária a separação cirúrgica das aberturas uretral e vaginal.

» O risco de neoplasia gonadal é alto em gônadas não escrotais; nesses casos, deve-se considerar a gonadectomia bilateral.

■ **com disgenesia gonadal****1a****atribuição do sexo no nascimento após consulta multidisciplinar**

» Em casos de disgenesia gonadal parcial, a atribuição do sexo é baseada na probabilidade de fertilidade.

» Os pacientes com disgenesia gonadal serão inférteis.

» No entanto, caso a paciente tenha útero, pode ser possível uma gravidez com o uso de doação de óvulos.

» Princípios orientadores para a atribuição do sexo:^{[1] [17] [24] [25]}

» A atribuição do sexo deve ser feita por uma equipe multidisciplinar especializada em DDS.

» Estimule a família a adiar a escolha do nome do bebê até que a avaliação seja concluída e o sexo seja atribuído.

» A atribuição do sexo baseia-se no diagnóstico subjacente, quando conhecido, na aparência da genitália externa, nas opções de reconstrução cirúrgica, na necessidade de reposição hormonal, na potencial fertilidade futura, na cultura/preferências da família, na exposição a altos níveis de testosterona durante o desenvolvimento cerebral, no potencial de função sexual futura e na identidade de gênero.

» Deve-se entender e respeitar as necessidades, origens, cultura e expectativas dos pais.

Agudo

■ com disgenesia gonadal mista 45,X/46,XY

adjunto

correção cirúrgica

- » Para os indivíduos considerados do sexo masculino, caso a hipospádia ou pênis torto congênito ("chordee") esteja presente, pode ser necessário fazer uma correção cirúrgica.
- » Em indivíduos do sexo feminino, pode ser necessária a separação cirúrgica das aberturas uretral e vaginal. A redução do clitóris pode ser indicada nos casos de virilização intensa. Alguns centros adiam ou evitam a cirurgia genital.
- » Como o risco de neoplasia gonadal é alto, deve-se considerar a neoplasia gonadal bilateral precoce.

1a

atribuição do sexo no nascimento após consulta multidisciplinar

- » A atribuição do sexo pode ser desafiadora.
- » Deve ser dada atenção especial ao risco futuro de neoplasia gonadal.
- » Princípios orientadores para a atribuição do sexo:[1] [17] [24] [25]
- » A atribuição do sexo deve ser feita por uma equipe multidisciplinar especializada em DDS.
- » Estimule a família a adiar a escolha do nome do bebê até que a avaliação seja concluída e o sexo seja atribuído.
- » A atribuição do sexo baseia-se no diagnóstico subjacente, quando conhecido, na aparência da genitália externa, nas opções de reconstrução cirúrgica, na necessidade de reposição hormonal, na potencial fertilidade futura, na cultura/preferências da família, na exposição a altos níveis de testosterona durante o desenvolvimento cerebral, no potencial de função sexual futura e na identidade de gênero.
- » Deve-se entender e respeitar as necessidades, origens, cultura e expectativas dos pais.

adjunto

correção cirúrgica

- » Para os indivíduos considerados do sexo masculino, caso a hipospádia ou pênis torto congênito ("chordee") esteja presente, pode ser necessário fazer uma correção cirúrgica.
- » Quando é atribuído o sexo feminino, pode ser necessária a separação cirúrgica das aberturas uretral e vaginal. A redução do clitóris pode ser

Agudo

indicada nos casos de virilização intensa. Alguns centros adiam ou evitam a cirurgia genital.

Em curso

46,XX: hiperplasia adrenal congênita secundária à deficiência de 21-hidroxilase (após a atribuição do sexo)

1a reposição vitalícia de glicocorticoides

Opções primárias

» **hidrocortisona:** crianças: 10-15 mg/metro quadrado de área de superfície corporal/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas; adultos: 25-30 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

» Os glicocorticoides são necessários para repor o cortisol. O tratamento será iniciado assim que o diagnóstico for confirmado e continuará pelo resto da vida. Dá-se preferência à hidrocortisona, pois os demais glicocorticoides apresentam maior potencial de efeitos adversos.

adjunto correção cirúrgica na puberdade

» Pode ser necessária a genitoplastia adicional na adolescência.

adjunto reposição vitalícia de mineralocorticoides

Opções primárias

» **fludrocortisona:** crianças: 0.1 a 0.3 mg por via oral uma vez ao dia; adultos: 0.1 a 0.2 mg por via oral uma vez ao dia

» Se houver perda de sal, a fludrocortisona será necessária para repor a aldosterona. O tratamento será iniciado assim que o diagnóstico for confirmado e continuará pelo resto da vida.

■ criados como sendo do sexo masculino

1a monitoramento quanto à puberdade espontânea + suplementação de testosterona

» Meninos com defeitos na biossíntese de testosterona, insensibilidade parcial ao androgênio e disgenesia gonadal poderão requerer suplementação de testosterona na puberdade, sobretudo se houver baixa virilização e/ou evidência de insuficiência gonadal.

» Pacientes com deficiência de 5-alfa redutase geralmente não requerem reposição

Em curso

hormonal durante a puberdade. Os níveis de testosterona podem ser suficientes para permitir o desenvolvimento de características sexuais secundárias apesar da ausência da di-hidrotestosterona, mais potente. Os indivíduos tendem a desenvolver menos pelo facial e corporal que os homens não afetados.

» Caso seja necessário aumentar a testosterona, consulte um especialista para obter orientação quanto à dose.

adjunto reposição vitalícia de glicocorticoides**Opções primárias**

» **hidrocortisona**: crianças: 10-15 mg/metro quadrado de área de superfície corporal/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas; adultos: 25-30 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

» Pacientes com defeitos na biossíntese de testosterona comuns à glândula adrenal e aos testículos podem apresentar deficiência de glicocorticoides. O tratamento com glicocorticoides será iniciado assim que o diagnóstico for confirmado e continuará por toda a vida.

adjunto reposição vitalícia de mineralocorticoides**Opções primárias**

» **fludrocortisona**: crianças: 0.1 a 0.3 mg por via oral uma vez ao dia; adultos: 0.1 a 0.2 mg por via oral uma vez ao dia

» Se houver perda de sal além da deficiência de glicocorticoides, a fludrocortisona será necessária para repor a aldosterona. O tratamento será iniciado assim que o diagnóstico for confirmado e continuará pelo resto da vida.

■ **criados como sendo do sexo feminino****1a gonadectomia bilateral**

» Em pacientes com atribuição de sexo feminino e disgenesia gonadal ou insensibilidade parcial a andrógenos, recomenda-se uma gonadectomia no início da vida para eliminar o risco de neoplasia e evitar a virilização na puberdade.

» Em pacientes com atribuição de sexo feminino e insensibilidade completa a andrógenos, a gonadectomia pode ser adiada para depois da puberdade, para permitir a aromatização de testosterona endógena para estrogênio, que promoverá o desenvolvimento da mama.

Em curso

mais

» Há baixo risco de alterações malignas nas gônadas em caso de insensibilidade completa a andrógenos.

suplementação de estrogênio na puberdade

» Também é necessário estrogênio na puberdade para permitir o desenvolvimento puberal, incluindo as características sexuais secundárias. Uma exceção a isso é a insensibilidade completa a andrógenos. Caso a gonadectomia tenha sido adiada para depois da puberdade, a aromatização da testosterona endógena para estrogênio promoverá o desenvolvimento da mama.

» Pode ser administrado estradiol transdérmico ou por via oral, iniciando-se com uma dose baixa e aumentando a cada seis meses até uma dose normal para adultos do sexo feminino, ao mesmo tempo em que se monitora seu efeito sobre o desenvolvimento puberal. Consulte um especialista para obter orientação quanto à dose.

adjunto

correção cirúrgica na puberdade

» Pode ser necessária a genitoplastia adicional na adolescência.

disgenesia gonadal mista 45,X/46,XY

■ criados como sendo do sexo masculino

1a

monitoramento quanto à puberdade espontânea + suplementação de testosterona

» Poderá ser necessária a reposição de testosterona na puberdade, sobretudo se houver evidência de insuficiência gonadal.

» A dose de testosterona pode ser aumentada ao longo de dois anos enquanto se monitora os níveis de testosterona e seu efeito sobre o desenvolvimento puberal. Quando a puberdade estiver concluída, pode-se oferecer um adesivo ou gel de testosterona em vez de injeções intramusculares. Consulte um especialista para obter orientação quanto à dose.

mais

monitoramento testicular ± biópsia

» O risco de neoplasia gonadal é mais alto na disgenesia gonadal mista e naqueles com um testículo intra-abdominal (não descido). O risco de neoplasia em um testículo escrotal não está claro, mas também pode ser elevado. O testículo deve ser monitorado cuidadosamente e, caso haja preocupação clínica, pode

Em curso

■ criados como sendo do sexo feminino

- ser indicado fazer uma biópsia durante a puberdade.
- adjunto gonadectomia bilateral**
- » As gônadas poderão precisar ser removidas se houver algum risco de neoplasia na suspeita clínica ou nos espécimes de biópsia.
- 1a gonadectomia bilateral**
- » O risco de neoplasia gonadal é mais alto na disgenesia gonadal mista, onde existe material do cromossomo Y e naqueles com gônadas intra-abdominais (não descendidas). A gonadectomia bilateral é indicada nesses casos.
- mais suplementação de estrogênio na puberdade**
- » O estrogênio é necessário para o desenvolvimento de características sexuais secundárias na puberdade e a manutenção da massa óssea.
- » Pode ser administrado estradiol transdérmico ou por via oral, iniciando-se com uma dose baixa e aumentando-se a intervalos de seis meses até uma dose normal para adultos do sexo feminino. Consulte um especialista para obter orientação quanto à dose.
- adjunto correção cirúrgica**
- » Pode ser necessária a genitoplastia adicional na adolescência.
- » Como o risco de neoplasia gonadal é alto, deve-se considerar a neoplasia gonadal bilateral precoce.
- adjunto progesterona cíclica**
- » Pacientes com útero precisarão de tratamento com progesterona cíclica quando ocorrer um sangramento intermenstrual. Consulte um especialista para obter orientação quanto à dose.

Recomendações

Monitoramento

Os indivíduos com distúrbio do desenvolvimento sexual (DDS) devem ter o crescimento e desenvolvimento monitorados.

Em crianças com hiperplasia adrenal congênita (HAC), recomenda-se um acompanhamento a cada 3 a 4 meses. A adequação do tratamento é monitorada utilizando-se parâmetros de crescimento, pressão arterial, idade óssea, eletrólitos séricos e medições de renina para guiar a reposição de aldosterona, além da supressão de androgênios para guiar a reposição de corticosteroides. Além disso, pode ser indicado utilizar perfis de 24 horas de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) para avaliar a adequação da reposição de glicocorticoides durante o dia.

Aqueles com outros DDS devem ser rigorosamente monitorados para avaliar se entram na puberdade de maneira espontânea ou se requerem intervenção com reposição de hormônio exógeno. Isso vai depender muito do diagnóstico subjacente, antes da cirurgia, e do tratamento na primeira infância.

Para aqueles que entram na puberdade de maneira espontânea, deve-se avaliar a progressão e a necessidade de tratamento hormonal complementar pelo menos a cada 6 meses.

Instruções ao paciente

Deve-se avaliar o potencial para preocupações psicológicas, como transtorno de identidade de gênero, depressão, aversão sexual e falta de relacionamentos íntimos. É importante que as pessoas com DDS tenham acesso a um psicólogo/psiquiatra com experiência em DDS.

Aqueles que tomam suplementos de hidrocortisona devem conhecer a importância da adesão terapêutica em longo prazo e do controle durante a doença intercorrente e saber que não devem suspender a medicação de uma hora para outra. Eles devem receber instruções por escrito para casos de indisposição, no sentido de aumentar a dose oral em momentos de estresse e doença ou administrar uma injeção emergencial intramuscular de hidrocortisona.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicações cirúrgicas	curto prazo	baixa
Pode haver complicações gerais decorrentes de procedimentos cirúrgicos para reconstruir a genitália, como sangramento, infecção, disúria e obstrução do fluxo menstrual.		
infertilidade	longo prazo	média

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Na hiperplasia adrenal congênita secundária à deficiência de 21-hidroxilase, a probabilidade de infertilidade aumenta, sobretudo em pacientes que não seguem o tratamento e estão acima do peso.</p> <p>Em outros distúrbios do desenvolvimento sexual, a fertilidade pode ou não ser mantida.</p> <p>A gonadectomia bilateral resultará em infertilidade. Na disgenesia gonadal mista, a função testicular é variável.</p>		
baixa estatura	longo prazo	média
<p>Na hiperplasia adrenal congênita secundária à deficiência de 21-hidroxilase, o tratamento inadequado e a falta de adesão terapêutica que leva ao excesso de andrógenos pode fazer com que ocorra uma fusão prematura das epífises, resultando em baixa estatura. O tratamento com glicocorticoides e o monitoramento dos níveis séricos de andrógenos durante o tratamento podem ajudar a alcançar uma altura final maior e evitar a puberdade precoce.</p>		
transtorno de identidade de gênero	longo prazo	baixa
<p>Os indivíduos com DDS apresentam maior risco de desenvolver um transtorno de identidade de gênero, e isso deve ser levado em consideração e avaliado durante o acompanhamento.</p>		
neoplasia gonadal	longo prazo	baixa
<p>O risco de neoplasia gonadal é mais alto na disgenesia gonadal mista na qual existe material do cromossomo Y e no caso de gônadas intra-abdominais (retidas). O risco de neoplasia em um testículo escrotal também pode ser elevado. O testículo deve ser monitorado cuidadosamente e, caso haja preocupação clínica, pode ser indicado fazer uma biópsia durante a puberdade.</p>		
crises adrenais	longo prazo	baixa
<p>A crise adrenal pode ocorrer caso os indivíduos com insuficiência adrenal primária não sigam a reposição de glicocorticoides e/ou mineralocorticoides e caracteriza-se por colapso cardiovascular, choque e, se não for tratada, morte.</p>		

Prognóstico

Faltam informações sobre o desfecho em longo prazo em muitas das condições.

DDS 46,XX

Meninas com hiperplasia adrenal congênita secundária à deficiência de 21-hidroxilase podem apresentar desfechos variados. A fertilidade pode ser comprometida. Se glicocorticoides e fludrocortisona forem tomados conforme o prescrito (tratamento vitalício) e o monitoramento do crescimento na infância continuar, a altura adequada será alcançada e crises adrenais poderão ser evitadas.

DDS 46,XY e DDS de origem sexual cromossômica

O desfecho depende do distúrbio subjacente e do tratamento, e é objeto de estudo contínuo. Pode ser necessário o uso de esteroides sexuais. O aconselhamento psicológico é útil. O tratamento cirúrgico adicional pode ser indicado.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Guidelines on paediatric urology

Publicado por: European Association of Urology; European Society for Paediatric Urology

Última publicação em: 2017

UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development

Publicado por: Society for Endocrinology (UK)

Última publicação em: 2015

Internacional

Consensus statement on management of intersex disorders

Publicado por: International Consensus Conference on Intersex

Última publicação em: 2006

Diretrizes de tratamento

Europa

Guidelines on paediatric urology

Publicado por: European Association of Urology; European Society for Paediatric Urology

Última publicação em: 2017

UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development

Publicado por: Society for Endocrinology (UK)

Última publicação em: 2015

Internacional

Consensus statement on management of intersex disorders

Publicado por: International Consensus Conference on Intersex

Última publicação em: 2006

Artigos principais

- Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders: International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics*. 2006;118:e488-e500.
- Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders: International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics*. 2006;118:e488-e500. [Resumo](#)
- MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med*. 2004 Jan 22;350(4):367-78.
- Lambert SM, Vilain EJ, Kolon TF. A practical approach to ambiguous genitalia in the newborn period. *Urol Clin North Am*. 2010 May;37(2):195-205.
- Davies JH, Cheetham T. Recognition and assessment of atypical and ambiguous genitalia in the newborn. *Arch Dis Child*. 2017 Apr 25 [Epub ahead of print].
- Chavhan GB, Parra DA, Oudjhane K, et al. Imaging of ambiguous genitalia: classification and diagnostic approach. *Radiographics*. 2008 Nov-Dec;28(7):1891-904.
- Brain CE, Creighton SM, Mushtaq I, et al. Holistic management of DSD. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Apr;24(2):335-54. [Texto completo](#)
- Mieszczak J, Houk CP, Lee PA. Assignment of the sex of rearing in the neonate with a disorder of sex development. *Curr Opin Pediatr*. 2009 Aug;21(4):541-7.

Referências

1. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders: International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics*. 2006;118:e488-e500.
2. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders: International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics*. 2006;118:e488-e500. [Resumo](#)
3. Blackless M, Charuvastra A, Derryck A, et al. How sexually dimorphic are we?: review and synthesis. *Am J Hum Biol*. 2000 Mar;12(2):151-166.
4. Sax L. How common is intersex?: a response to Anne Fausto-Sterling. *J Sex Res*. 2002 Aug;39(3):174-8.
5. Morel Y, Rey R, Teinturier C, et al. Aetiological diagnosis of male sex ambiguity: a collaborative study. *Eur J Pediatr*. 2002 Jan;161(1):49-59.
6. Kaefer M, Diamond D, Hendren WH, et al. The incidence of intersexuality in children with cryptorchidism and hypospadias: stratification based on gonadal palpability and meatal position. *J Urol*. 1999 Sep;162(3 Pt 2):1003-6;

7. Siklar Z, Berberoglu M, Adiyaman P, et al. Disorders of gonadal development: a broad clinical, cytogenetic and histopathologic spectrum. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007 Mar;4(3):210-7.
8. MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med.* 2004 Jan 22;350(4):367-78.
9. Giwercman YL, Svensson J. Androgen insensitivity syndrome [article in Norwegian]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2008 Feb 28;128(5):581-5.
10. Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 May;90(5):3122-7. [Texto completo](#)
11. Iovane A, Aumas C, de Roux N. New insights in the genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol.* 2004 Nov;151 Suppl 3:U83-8.
12. MacGillivray MH, Mazur T. Intersex. *Adv Pediatr.* 2005;52:295-319.
13. Heland S, Hewitt JK, McGillivray G, et al. Preventing female virilisation in congenital adrenal hyperplasia: the controversial role of antenatal dexamethasone. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2016 Jun;56(3):225-32.
14. Hirvikoski T, Nordenström A, Wedell A, et al. Prenatal dexamethasone treatment of children at risk for congenital adrenal hyperplasia: the Swedish experience and standpoint. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(6):1881-3. [Texto completo](#)
15. Parisi MA, Ramsdell LA, Burns MW, et al. A gender assessment team: experience with 250 patients over a period of 25 years. *Genet Med.* 2007 Jun;9(6):348-57.
16. Guerra-Júnior G, Maciel-Guerra AT. The role of the pediatrician in the management of children with genital ambiguities. *J Pediatr (Rio J).* 2007 Nov;83(5 Suppl):S184-91.
17. Lambert SM, Vilain EJ, Kolon TF. A practical approach to ambiguous genitalia in the newborn period. *Urol Clin North Am.* 2010 May;37(2):195-205.
18. Davies JH, Cheetham T. Recognition and assessment of atypical and ambiguous genitalia in the newborn. *Arch Dis Child.* 2017 Apr 25 [Epub ahead of print].
19. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, 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. [Texto completo](#)
20. 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. [Texto completo](#)
21. Tuladhar R, Davis PG, Batch J, et al. Establishment of a normal range of penile length in preterm infants. *J Paediatr Child Health.* 1998 Oct;34(5):471-3.
22. Chavhan GB, Parra DA, Oudjhane K, et al. Imaging of ambiguous genitalia: classification and diagnostic approach. *Radiographics.* 2008 Nov-Dec;28(7):1891-904.

23. El-Sherbiny M. Disorders of sexual differentiation: II. Diagnosis and treatment. Arab J Urol. 2013;11:27-32. [Texto completo](#)
24. Brain CE, Creighton SM, Mushtaq I, et al. Holistic management of DSD. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010 Apr;24(2):335-54. [Texto completo](#)
25. Mieszczaek J, Houk CP, Lee PA. Assignment of the sex of rearing in the neonate with a disorder of sex development. Curr Opin Pediatr. 2009 Aug;21(4):541-7.
26. Fallat ME, Donahoe PK. Intersex genetic anomalies with malignant potential. Curr Opin Pediatr. 2006 Jun;18(3):305-11.
27. BMJ Best Practice. Congenital adrenal hyperplasia. July 2016. [internet publication]. [Texto completo](#)
28. Palmer BW, Wisniewski AB, Schaeffer TL, et al. A model of delivering multi-disciplinary care to people with 46 XY DSD. J Pediatr Urol. 2012 Feb;8(1):7-16.

Imagens



Figura 1: Lactente com genitália ambígua; provavelmente, a história e a aparência são mais consistentes com disgenesia gonadal mista.

Do acervo pessoal de Dra. Ingrid Holm



Figura 2: Lactente com genitália ambígua; provavelmente, a história e a aparência são mais consistentes com disgenesia gonadal mista, devida a deficiência de 21-hidroxilase

Do acervo pessoal de Dra. Ingrid Holm

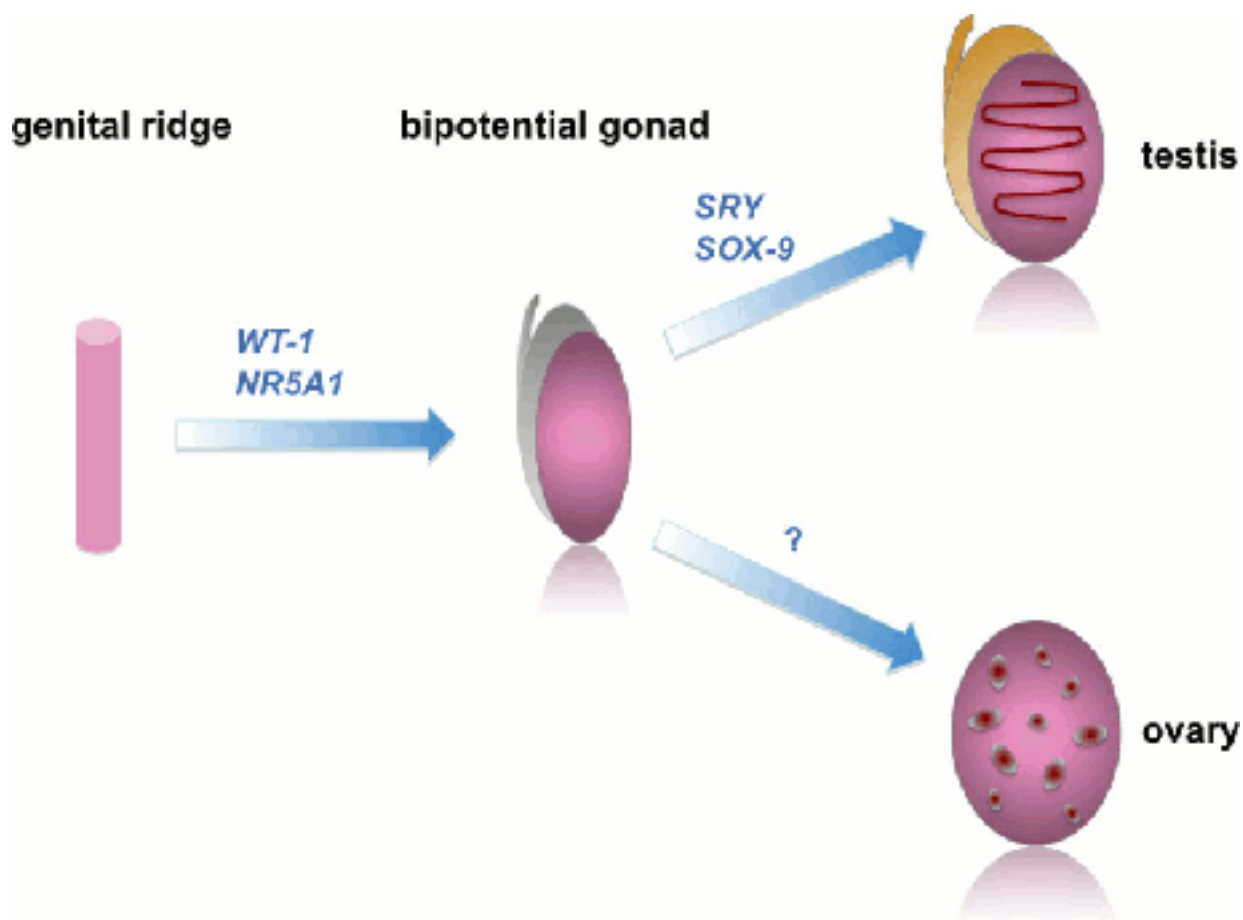


Figura 3: Exemplos de genes que controlam os diferentes estágios da determinação do sexo; os genes que determinam os ovários são objeto de pesquisas em andamento

Davies JH, Cheetham T. Recognition and assessment of atypical and ambiguous genitalia in the newborn. Arch Dis Child. Abril de 2017 [publicação eletrônica antes da impressão].

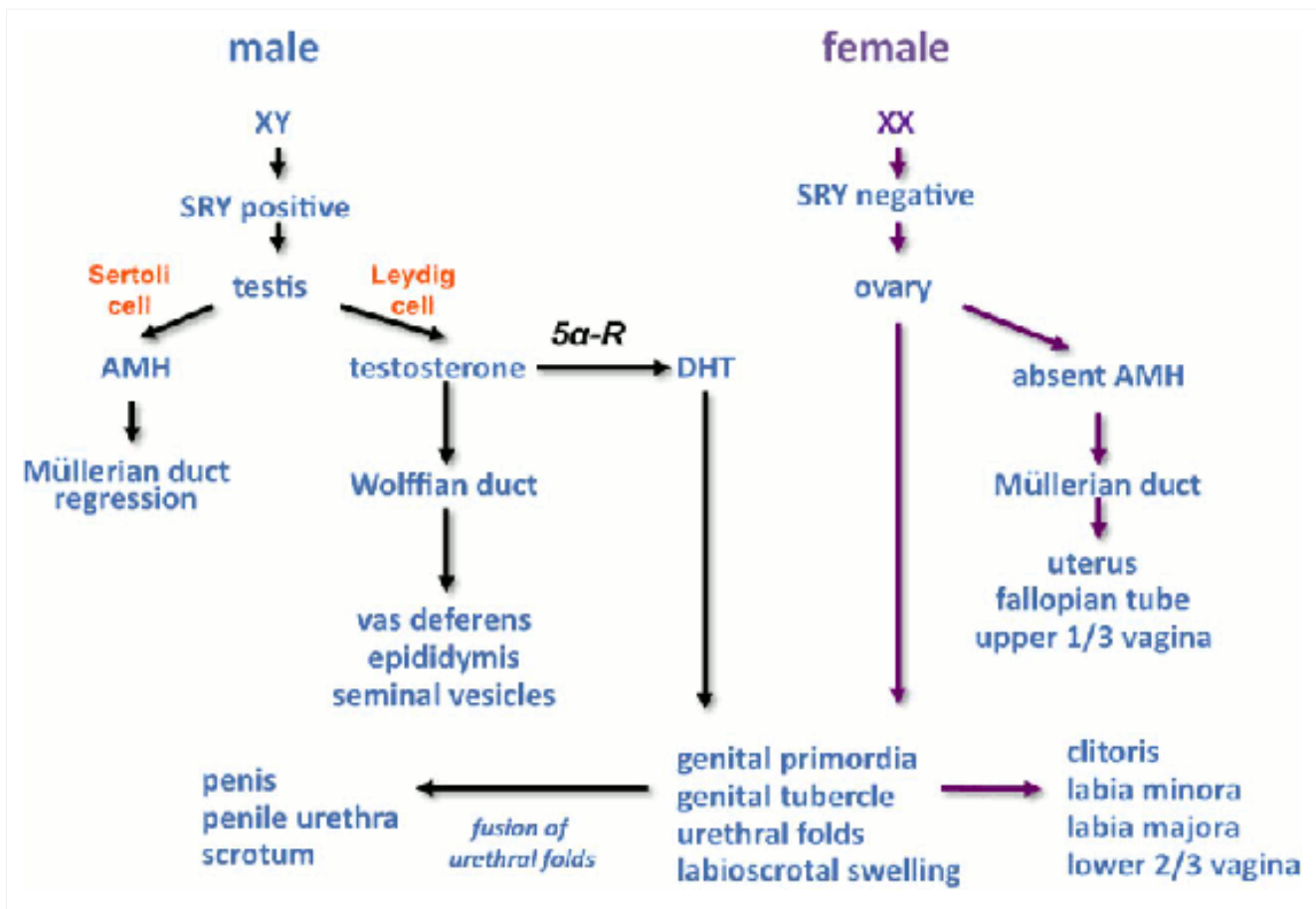


Figura 4: Representação esquemática da diferenciação sexual. Glossário: 5-alfa-redutase (5 α -R), hormônio antimülleriano (HAM), di-hidrotestosterona (DHT)

Davies JH, Cheetham T. Recognition and assessment of atypical and ambiguous genitalia in the newborn. Arch Dis Child. Abril de 2017 [publicação eletrônica antes da impressão].

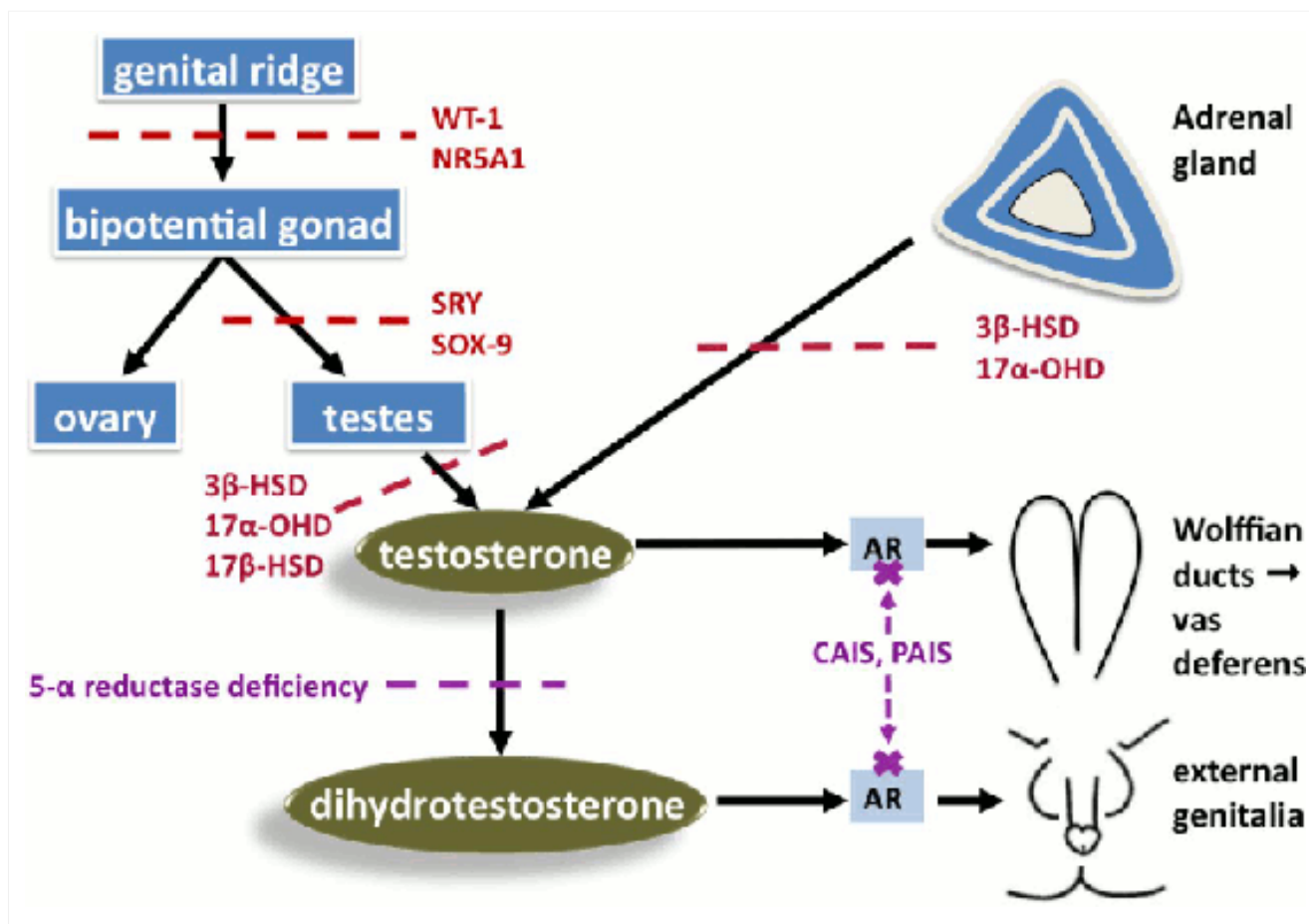


Figura 5: Alguns exemplos de produção anormal de testosterona (vermelho) ou da ação da testosterona (roxo) em distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XY. Glossário: deficiência de 3 beta-hidroxiesteroide desidrogenase (3β-HSD), deficiência de 17-alfa-hidroxilase (17α-HSD), deficiência de 17-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (17β-HSD), receptor de androgênio (RA), insensibilidade completa ao androgênio (CAIS), insensibilidade parcial ao androgênio (PAIS)

Davies JH, Cheetham T. Recognition and assessment of atypical and ambiguous genitalia in the newborn. Arch Dis Child. Abril de 2017 [publicação eletrônica antes da impressão].

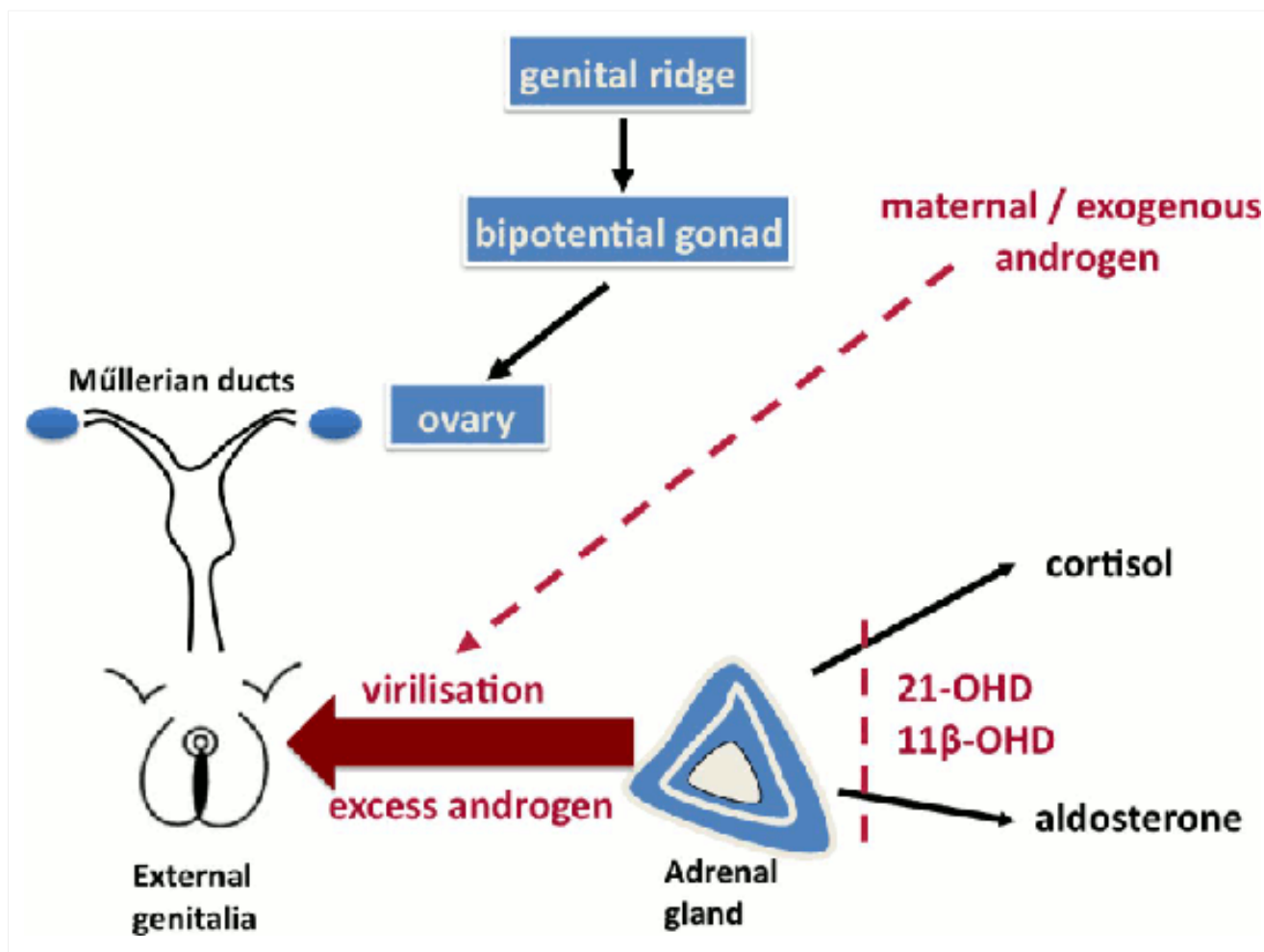


Figura 6: Alguns exemplos de causas de excesso de andrógenos em distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XX

Davies JH, Cheetham T. Recognition and assessment of atypical and ambiguous genitalia in the newborn. Arch Dis Child. Abril de 2017 [publicação eletrônica antes da impressão].

External masculinisation score

Scoring*	Scrotal fusion	Micropenis	Urethral meatus	Right gonad	Left gonad
3	Y	N	Normal		
2			Distal		
1.5				<u>Labioscrotal</u>	<u>Labioscrotal</u>
1			Mid	Inguinal	Inguinal
0.5				Abdominal	Abdominal
0	N	Y	Proximal	Absent	Absent

*Phallus size, labioscrotal fusion, position of each gonad, and urethral meatus are scored individually to provide a score out of 12. Those with a score <11 may need further investigation.

Figura 7: Taxa de masculinização externa

Criada pelo BMJ Knowledge Centre com base em Davies JH, Cheetham T. Recognition and assessment of atypical and ambiguous genitalia in the newborn. Arch Dis Child. Abril de 2017 [publicação eletrônica antes da impressão].

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	Numerais de 5 dígitos
	Numerais de 4 dígitos
	Numerais < 1

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Dec 28, 2017.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Justin H Davies, MD, FRCPCH, MRCP

Consultant Paediatric Endocrinologist
Honorary Senior Lecturer, University of Southampton, Southampton, UK
DIVULGAÇÕES: JD declares that he has no competing interests.

Gemma Watts, BMS, MRCPCH

Specialist Registrar in Paediatric Endocrinology
Department of Paediatrics, University Hospitals Southampton NHS Trust, Southampton, UK
DIVULGAÇÕES: GW declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Justin Davies and Dr Gemma Watts would like to gratefully acknowledge Dr Ingrid A. Holm, a previous contributor to this monograph. IAH declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

Paul Saenger, MD, MACE

Professor of Pediatrics
Department of Pediatrics (Endocrinology), Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, New York, NY
DIVULGAÇÕES: PS declares that he has no competing interests.

Mary M. Lee, MD

Professor of Pediatrics and Cell Biology
Vice-Chair of Academic Affairs in Pediatrics, Pediatric Endocrine Division, UMass Medical School, Worcester, MA
DIVULGAÇÕES: MML declares that she has no competing interests.

Patricia Y. Fechner, MD

Associate Professor Pediatrics
Pediatric Endocrinology, University of WA, Medical Director of DSD Program, Seattle Children's Hospital, Seattle, WA
DIVULGAÇÕES: PYF declares that she has no competing interests.