



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Deficiência de 5 $\alpha$ -redutase tipo 2: revisão de literatura**

**Caroline Passos Cardoso**

Salvador (Bahia)  
Maio, 2016

**FICHA CATALOGRÁFICA**

(elaborada pela Bibl. **Tatiana Bonfim**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

C268 Cardoso, Caroline Passos.  
Deficiência de 5  $\alpha$  - redutase tipo 2: revisão de literatura /  
Caroline Passos Cardoso. (Salvador, Bahia): CP, Cardoso, 2016.

VII, 48 fl. ; il.

Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Federal da Bahia,  
Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2016.

Professor orientador: Maria Betânia Pereira Toralles.

Palavras chaves: 1. DSD 46 XY. 2. male pseudohermaphroditism, 3. SRD5A2. 4. 5alpha-reductase deficiency. I. Toralles, Maria Betânia Pereira. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Deficiência de 5 $\alpha$ -redutase: revisão de literatura.

CDU: 612.6.058



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Deficiência de 5 $\alpha$ -redutase tipo 2: revisão de literatura**

**Caroline Passos Cardoso**

Professor orientador: **Maria Betânia Pereira Toralles**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Maio, 2016

**Monografia:** *Deficiência de 5 $\alpha$ -redutase tipo 2: revisão de literatura*, de **Caroline Passos Cardoso**.

Professor orientador: **Maria Betânia Pereira Toralles**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Luciana Mattos Barros Oliveira**, Professor Associado do Departamento de Bio-Regulação da Universidade Federal da Bahia.
- **Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior**, Professor Titular do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Universidade Federal da Bahia.
- **Alcina Maria Vinhaes Bittencourt**, Professor Associado do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:**

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IX Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2016.

*When the stars threw down their spears,  
And watered heaven with their tears,  
Did he smile his work to see?  
Did he who made the Lamb make thee?*  
(extraído do poema “The Tyger”, de **William  
Blake**)

Aos Meus Pais, **Maria Aurea**  
e **Roque Souto**

**EQUIPE**

- Caroline Passos Cardoso, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: [caro\\_linepasca@hotmail.com](mailto:caro_linepasca@hotmail.com);
- Maria Betânia Pereira Toralles, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.

**INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES****UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

**FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. Recursos próprios.
-----------------------

## SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE TABELAS E FLUXOGRAMAS</b>	<b>2</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>3</b>
<b>II. INTRODUÇÃO</b>	<b>4</b>
<b>III. OBJETIVOS</b>	<b>5</b>
<b>IV. REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>6</b>
IV.1. Anomalias do desenvolvimento sexual	6
IV.2. Determinação diferenciação sexual	9
IV.3. DDS 46, XY	11
IV.4 Deficiência de 5 $\alpha$ -redutase	13
IV.4.1. As enzimas 5 $\alpha$ -redutase	13
IV.4.2. Mutações no gene SRD5A2	15
IV.4.3. Diagnóstico	16
IV.4.4. Tratamento	20
IV.4.5. Adequação de gênero	22
IV.4.6. Prognóstico	24
<b>V. METODOLOGIA</b>	<b>26</b>
V.1. Critérios de inclusão	26
V.2. Critérios de exclusão	26
V.3. Fontes de busca	26
V.4. Estratégias de busca	27
<b>VI. RESULTADOS</b>	<b>28</b>
<b>VII. DISCUSSÃO</b>	<b>36</b>
<b>VIII. CONCLUSÕES</b>	<b>39</b>
<b>IX. SUMMARY</b>	<b>40</b>
<b>X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>41</b>
<b>XI. ANEXO I</b>	<b>47</b>



## ÍNDICE DE TABELAS E FLUXOGRAMAS

### **FLUXOGRAMAS**

FLUXOGRAMA I. Estratégia de busca no PubMed	<b>27</b>
FLUXOGRAMA II. Estratégia de busca no LILACS	<b>29</b>

### **TABELAS**

TABELA I: Classificação das Anomalias da Diferenciação sexual	<b>7</b>
TABELA II: DDS 46, XY	<b>11</b>
TABELA 1: Características da amostra	<b>30</b>

## I. RESUMO

A deficiência de 5 $\alpha$ -redutase tipo 2 é uma doença autossômica recessiva cuja principal manifestação fenotípica é a ambiguidade genital. A enzima 5 $\alpha$ -redutase atua na conversão de testosterona em dihidrotestosterona, hormônio responsável pelo desenvolvimento da genitália externa masculina. Assim como nos outros tipos de distúrbio do desenvolvimento sexual, os pacientes com deficiência de 5 $\alpha$ -redutase necessitam de atendimento multiprofissional, tornando possível que esse paciente tenha a designação sexual compatível com a de sua identificação. **Objetivos:** Realizar revisão sistemática de literatura, dos últimos dez anos, verificando o sexo de criação dos pacientes cujos casos foram relatados na literatura nesse período e se houve mudança de sexo nos pacientes com mais de 12 anos. **Métodos:** Revisão de literatura utilizando as fontes de dados PubMed e LILACS. Foram considerados apenas os artigos publicados nos últimos dez anos, em inglês, português e espanhol. Os termos utilizados na pesquisa foram: “DSD 46 XY”, “male pseudohermaphroditism”, “SRD5A2” e “5alpha-reductase deficiency”. **Resultados:** Foram encontrados 23 relatos de casos, nos quais foram descritos os casos de 67 pacientes. Destes pacientes, 47 foram registrados como meninas ao nascer, 19 como meninos e um não tinha informação quanto ao sexo de criação. Dos 67 pacientes, trinta e dois tinham menos de 12 anos, dos 35 pacientes restantes, 31 foram criados como meninas e 4 como meninos, 11 mudaram de sexo, todos do feminino para o masculino. Um dos pacientes ainda estava em avaliação psicológica para determinação de identidade de gênero. **Discussão:** A prevalência da mudança de sexo na puberdade é elevada, mas muitos indivíduos optam por permanecer do sexo feminino. **Conclusão:** Passar pelas alterações hormonais na liberdade não necessariamente determina uma mudança na identidade de gênero.

Palavras chave: 1. DSD 46 XY, 2. male pseudohermaphroditism, 3. SRD5A2, 4. 5alpha-reductase deficiency.

## II. INTRODUÇÃO

A deficiência de 5 $\alpha$ -redutase tipo 2 é uma desordem autossômica recessiva resultante de mutações diversas no gene SRD5A2, que estão associadas a diferentes fenótipos. Indivíduos com deficiência de 5 $\alpha$ -redutase tipo 2, apesar de serem 46, XY, apresentam uma genitália externa que pode manifestar um padrão parcialmente virilizado, dependendo do grau de deficiência (Berne et al, 2004), sendo ainda possível manifestar uma genitália masculina sem sinais clínicos graves de alteração (Hackel et al., 2005). O fenótipo apresentado pelos neonatos com deficiência de 5 $\alpha$ -redutase pode ser indistinguível daquele expresso em um paciente com síndrome de insensibilidade parcial aos andrógenos ou deficiência da 17 $\beta$ -hidroxiesteroidesdesidrogenase 3 (HSD173) (Cheon, 2011), portanto, deve-se sempre pensar em diagnóstico diferencial.

As mulheres homozigotas para mutações em SRD5A2 são minimamente afetadas e manifestam níveis baixos de DHT, menos crescimento de pelos dependente de andrógenos, e fertilidade normal ou elevada. Homens heterozigotos apresentam desenvolvimento normal da genitália externa (Houk et al., 2005).

Devido à ausência do diagnóstico precoce, portadores dessa DDS 46, XY são frequentemente designados como do sexo feminino ao nascer, mas as alterações hormonais que ocorrem na puberdade ocasiona a virilização, com mudanças no comportamento e desenvolvimento de algumas características masculinas, nesse momento são muitos os relatos da ocorrência de mudança no sexo psicossocial. Este acontecimento, associado à ausência da menarca, leva à procura pela família do paciente por serviços de saúde, dando início a uma sequência de eventos que culminarão no diagnóstico da deficiência de 5 $\alpha$ -redutase.

### **III. OBJETIVOS**

#### **Primário**

Verificar o sexo de criação dos pacientes com diagnóstico de deficiência de 5 $\alpha$ -redutase descritos na literatura.

#### **Secundário**

Verificar o número de indivíduos que passaram pela mudança de sexo entre os pacientes com idade igual ou superior a doze anos, nos artigos previamente selecionados.

## **IV. REVISÃO DA LITERATURA**

### **IV.1. Anomalias do desenvolvimento sexual**

O termo Desordens do Desenvolvimento Sexual (DDS) é definido como as condições congênitas heterogêneas nas quais o desenvolvimento sexual cromossômico, gonadal ou anatômico são divergentes (Lee et al., 2006). Resultam de uma interação anormal de fatores genéticos e hormonais presentes no desenvolvimento pré-natal, acarretando alterações na diferenciação e determinação sexual. Entende-se por determinação sexual o processo que leva ao desenvolvimento da gônada indiferenciada em testículo ou ovário e, por diferenciação sexual, os processos subsequentes que cursam com a formação dos ductos genitais e da genitália externa (Mello & Soardi, 2010).

De acordo com os critérios propostos por Danish (1982), ambigüidade genital é uma condição caracterizada pela presença de qualquer uma das manifestações listadas a seguir (Damiani et al., 2001).

Nas genitálias de aspecto masculino:

1. Gônadas não palpáveis;
2. Tamanho peniano longitudinal esticado menor que 2,5 desvios-padrão da média de tamanho peniano normal para a idade;
3. Gônadas pequenas, ou seja, maior diâmetro inferior a 8mm;
4. Presença de massa inguinal que poderá corresponder a útero e trompas rudimentares;
5. Hipospádia.

Nas genitália de aspecto feminino:

1. Diâmetro clitoriano superior a 6mm ou comprimento superior a 9mm;
2. Gônada palpável em bolsa labioescrotal;
3. Fusão labial posterior;
4. Massa inguinal que possa corresponder a testículos

A ambigüidade genital é considerada urgência médica em razão do estresse psicossocial causado, no primeiro momento à família, que deve ser orientada a não registrar a criança enquanto não se esclarecer qual é o seu sexo, e depois ao indivíduo portador do distúrbio, enquanto descobridor de si mesmo e do seu lugar no mundo. Pode se configurar também como uma emergência pediátrica, tendo em vista que algumas de suas etiologias, se não tratadas adequadamente, podem colocar em risco a vida do paciente, como é o caso da hiperplasia adrenal congênita e de algumas síndromes malformativas (Damiani & Steinmetz, 2010).

Várias classificações para Anomalias do Desenvolvimento Sexual já foram adotadas ao longo dos anos, muitas delas estigmatizantes e confusas. Na tentativa de atenuar esses problemas, em 2006 foi elaborado um consenso sobre uma nova nomenclatura com a finalidade de eliminar termos que pudessem causar constrangimentos, dúvidas e/ou conotação errada em relação ao sexo de criação. O referido consenso também traçou diretrizes para o diagnóstico, sexo de criação, tratamento e a evolução em longo prazo (Mendonça, 2010). A classificação atual das Anomalias da Diferença sexual está resumida na Tabela I (Lee et al., 2006).

Lee et al (2006), estabeleceram a nova classificação e nomenclatura para as anomalias do desenvolvimento sexual nomeando-as em: alterações cromossômicas, DDS 46, XY e DDS 46, XX.

**Tabela I - Classificação das Anomalias da Diferenciação sexual**

<b>Alterações cromossômicas</b>	<b>DSD 46, XY</b>	<b>DSD 46, XX</b>
45,X (Síndrome de Turner e variantes)	Desordens do desenvolvimento gonadal (testicular):	Desordens do desenvolvimento gonadal (ovariano):
	1. Disgenesia gonadal completa (síndrome de Swyer)	1. DDS ovotesticular
	2. Disgenesia gonadal parcial	2. DDS Testicular (e.g. SRY+, SOX9 duplicado)
	3. Regressão gonadal	3. Disgenesia gonadal
	4. DDS ovotesticular	

<b>Alterações cromossômicas</b>	<b>DSD 46, XY</b>	<b>DSD 46, XX</b>
47,XXY (Síndrome de Klinefelter e variantes)	Distúrbios na ação ou síntese de andrógenos:	Excesso de andrógenos:
	1. Defeito na biossíntese de andrógeno (e.g. deficiência de 17 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase, deficiência de 5 $\alpha$ redutase, mutações do gene StAR)	1. Fetal (e.g. deficiência de 21-hidroxilase, deficiência de 11-hidroxilase)
	2. Defeito na ação androgênica (e.g. CAIS, PAIS)	2. Fetoplacentária (deficiência de aromatase, POR [P450 oxidoredutase])
	3. Defeitos no receptor do hormônio luteinizante (e.g. hipoplasia ou aplasia de células de Leydig)	3. Maternal (luteoma, exógeno, etc.)
	4. Desordens do HAM e defeito em seus receptores (síndrome de persistência do ducto Mulleriano)	
45,X/46,XY (disgenesia gonadal mista, DDS ovotesticular)		C: Outros (e.g. extrofia da cloaca, atresia vaginal, MURCS, outras síndromes)
46,XX/46,XY (DDS ovotesticular por quimerismo)		

As desordens do desenvolvimento sexual necessitam de atendimento multiprofissional focado na melhor adequação possível do paciente com sua identificação sexual. Pesquisas mostram que mesmo nos pacientes em que a DDS é reconhecida e tratada nos primeiros meses de vida, a descoberta da doença é um evento traumático para o indivíduo e seus familiares (Bley et al., 2012). Apesar de ser uma desordem emergencial, ainda existem muitas deficiências no atendimento a esses pacientes, sendo necessária a realização de pesquisas e que o reconhecimento da importância do bem-estar do paciente, acima da técnica, seja conquistado.

A equipe multiprofissional ideal deve incluir um neonatologista, um endocrinologista pediatra, um psicólogo, um uropediatra, um ginecologista, um geneticista, um assistente social e a equipe de enfermagem. É importante tranquilizar a família do paciente, prestar os devidos esclarecimentos sobre a síndrome e impasses na atribuição do sexo, que não deve ser feita sem um diagnóstico laboratorial adequado. Em casos de pacientes com diagnóstico tardio, estes devem ser abertamente

comunicados. A equipe de saúde deve orientar os pais sobre como e quando compartilhar a informação com familiares e amigos (Mendonça, 2010).

## **IV.2. Determinação e diferenciação sexual**

Inicialmente o embrião humano é um organismo com potencial bissexual (Moraes et al., 2010). Durante o desenvolvimento embrionário, uma região determinante sexual do cromossomo Y tem o papel fundamental de iniciar a diferenciação das gônadas indiferenciadas em testículos (Moraes et al., 2010; Traish, 2012; Berne et al., 2004). Esta região, onde se encontra o gene SRY (sex-determining region on the Y chromosome), que contém um único éxon, localiza-se na região 1A1 do braço curto do cromossomo e codifica uma proteína de 204 aminoácidos, dos quais 80 constituem uma região conservada denominada HMG box, essencial para a função da proteína SRY. Sob a influência desse gene, as gônadas diferenciam-se em testículos, os quais promoverão o cenário hormonal apropriado para a diferenciação sexual masculina (Cheon, 2011). Existem outros genes atuantes na transformação das gônadas bipotenciais em testículos, como o SOX9, WT1, SF1 entre outros (Mello & Soardi, 2010). No embrião de sexo genético feminino, a ausência de SRY significa que as gônadas permanecem indiferenciadas até o final da 10ª semana, quando os ovários começam a se diferenciar (Guerra-Júnior & Maciel-Guerra, 2007).

Por volta da sexta semana, ocorre a diferenciação de células epiteliais em células de Sertoli (Moraes et al., 2010). O estímulo sinérgico de SOX9 e SF-1 promove a proliferação dos precursores das células de Sertoli, formando cordões que englobam as células germinativas primordiais (Cheon, 2011; Moraes et al., 2010). A partir da 7ª semana as células de Sertoli produzem o hormônio antimulleriano (HAM), que induz a regressão dos ductos de Muller. Na ausência de HAM os ductos de Muller se desenvolvem e formam o útero, trompas de Falópio e a porção superior da vagina (Guerra-Júnior & Maciel-Guerra, 2007).

A partir da oitava à nona semana as células de Leydig fetais passam a produzir testosterona, o que irá ocorrer durante todo o período crítico da diferenciação masculina, ou seja, os dois primeiros trimestres de gestação (Moraes et al., 2010), inicialmente sob o estímulo da gonadotrofina coriônica humana (hCG) produzida pela placenta (Cheon,



2011). A dependência de hCG para a secreção de testosterona pela células de Leydig ainda não está esclarecida, pois os receptores de hCG-LH (receptor comum presente nas células de Leydig) só estão presentes nas mesmas a partir da 12<sup>a</sup> semana de gestação (Moraes et al., 2010). Quando os níveis de hCG diminuem, o hormônio luteinizante (LH) é responsável por manter o estímulo às células de Leydig. Na primeira metade da gestação, quando ocorrem os passos mais importantes da diferenciação sexual, é a hCG o responsável pelo controle da função das células de Leydig, portanto, a ausência de LH nos fetos masculinos não causa ambiguidade genital no recém-nascido. Entretanto, a falta de testosterona no terceiro trimestre pode produzir criptorquidia e micropênis no recém-nascido, pois os andrógenos são responsáveis pelo crescimento peniano e pela descida testicular nesse período (Rey & Grinspon, 2010).

A produção de testosterona atinge seu pico entre a 11<sup>a</sup> e a 18<sup>a</sup> semana de gestação (Cheon, 2011), esta, juntamente com seu metabólito, a diidrotestosterona (DHT), promove o desenvolvimento do fenótipo masculino (Traish, 2012). A testosterona é responsável pela diferenciação das estruturas derivadas dos ductos de Wolff, provocando sua diferenciação em epidídimo, vasos deferentes, vesículas seminais e ducto ejaculatório (Marks, 2004). A DHT, um hormônio 10 vezes mais potente do que a testosterona (Chan et al, 2013), atua no seio urogenital, promovendo a sua diferenciação (Rey & Grinspon, 2010), e no desenvolvimento da genitália masculina externa no feto e, na puberdade, é responsável pelo desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários (Hackel et al., 2005), como o crescimento de pelos corporais. O desenvolvimento dos ductos de Wolff e a virilização da genitália externa ocorrem entre a 9<sup>a</sup> e a 15<sup>a</sup> semana (Cheon, 2011).

A interação efetiva da DHT com o receptor androgênico leva ao crescimento do tubérculo genital fetal em uma glândula peniana, formação do escroto através de dobra e fusão da saliência genital, englobamento da uretra peniana e do corpo esponjoso pelas pregas uretrais e surgimento da glândula prostática pelo seio urogenital (Kang et al, 2014). Na ausência de DHT a genitália externa segue o caminho para o sexo feminino (Damiani et al., 2001). Nesse caso, a distância anogenital não aumenta, as bordas do sulco uretral não se fundem, dando origem aos pequenos lábios; as saliências labioescrotais apenas se fundem nas extremidades, formando os grandes lábios; o vestíbulo da vagina desemboca separadamente da uretra, na base do tubérculo genital; o

tubérculo genital dá origem ao clitóris e seu crescimento se detém aproximadamente na 16ª semana (Rey & Grinspon, 2010); o seio urogenital se divide para formar a uretra feminina e a parte inferior da vagina (Cheon, 2011).

O controle hormonal da descida testicular envolve a presença de testosterona, diidrotestosterona, hormônio antimulleriano, peptídeo semelhante à insulina 3 e um receptor de andrógeno funcional (Sultan et al., 2001). A maior parte da diferenciação masculina ocorre nas 12 primeiras semanas, depois disso ocorre o crescimento do pênis e a descida dos testículos para o escroto (Cheon, 2011).

Os indivíduos 46, XY com deficiência de 5 $\alpha$ -redutase tipo 2 apresentam testículos e ductos acessórios, mas genitália externa predominantemente feminina. Os ductos de Wolff se desenvolvem quando expostos a níveis normais de testosterona, logo, ductos ejaculatórios, epidídimos, ductos deferentes e vesícula seminal estão formados. Entretanto, como o desenvolvimento da genitália externa depende da conversão intracelular de T a DHT, o seio urogenital e o tubérculo genital falham ao se diferenciar em genitália externa, uretra e próstata (Kang et al., 2014).

### **IV.3. DDS 46,XY**

O cariótipo é o 46,XY e estes indivíduos apresentam gônadas masculinas, mas a virilização da genitália externa é deficiente. A etiologia da DDS 46, XY pode ser por deficiência de produção de testosterona; deficiência de 5 $\alpha$ -redutase tipo 2; distúrbios dos tecidos-alvo dependentes de andrógenos; persistência dos ductos de Müller; síndromes de regressão testicular bilateral; interferência transplacentária da biossíntese de testosterona por medicamentos utilizados pela mãe; secundária a quadros síndromicos com ou sem herança mendeliana e idiopático (Damiani et al., 2001). As etiologias das DDS 46, XY estão sumarizadas na TABELA II (Mendonça, 2010).

**Tabela II – DDS 46, XY**

---

**DSD 46, XY**

---

Desordens do desenvolvimento gonadal (testicular):

---

---

**DSD 46, XY**

---

1. Disgenesia gonadal 46, XY: forma completa e parcial associada ou não a mutação/deleção do SRY
2. Disgenesia gonadal 46, XY associada a quadros sindrômicos
3. Duplicação gênica: locus DSS e WNT4; haploinsuficiência dos genes: WT1, SOX9, DMRT, ATRX, DHH, SF1
4. DDS ovário-testicular 46, XY

---

Distúrbios da produção, ação ou metabolização dos hormônios testiculares:

---

1. Defeitos na produção de testosterona

---

- Defeito no receptor de LH (LHCGR) (hipoplasia das células de Leydig)

---

- Defeito na síntese de colesterol: síndrome de Smith-Lemli-Opitz

---

- Deficiência da proteína reguladora da esteroidogênese (StAR)

---

- Deficiência da P450 scc (CYP11A)

---

- Deficiência da 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo II (HSD17B2)

---

- Deficiência da 17-alfa-hidroxilase e 17-20-liase (CYP17)

---

- Deficiência da 17-20-liase (CYP17)

---

- Deficiência da 17-beta-hidroxiesteroide desidrogenase 3 (HSD17B3)

---

- Deficiência da P450 oxidoredutase (POR)

---

- Defeito no citocromo b5 (CYB5)

---

2. Defeito na ação da testosterona

---

- Defeito no receptor de andrógenos (RA) (síndrome de insensibilidade aos andrógenos): forma completa e parcial

---

3. Defeito na metabolização da testosterona

---

- Deficiência da 5-alfa-redutase 2 (SRD5A2)

---

4. Defeito na síntese ou ação do hormônio inibidor dos ductos de Muller (AMH e AMHR) (síndrome da persistência dos ductos mullerianos)

---

5. Associado a baixo peso ao nascer

---

6. Decorrente da exposição materna a estrógenos e progestogênios

---

7. Indeterminado

---

#### **IV.4. Deficiência de 5 $\alpha$ -redutase**

O primeiro relato de caso de deficiência de 5 $\alpha$ -redutase tipo 2 data de 1961, realizado por Nowkowski e Lenz. Em 1974, a síndrome da deficiência de 5 $\alpha$ -redutase tipo 2 estava clínica e bioquimicamente caracterizada (Houk et al., 2005).

A deficiência de 5 $\alpha$ -redutase foi inicialmente relatada na República Dominicana e tem sido extensamente estudada no vilarejo de Las Salinas, onde a prevalência é elevada devido aos casamentos consanguíneos (Cheon, 2011). A prevalência também é alta no sul do Líbano e na Província do Planalto Oriental de Papua-Nova Guiné, é relativamente baixa em caucasianos e a prevalência na população geral é desconhecida (Cohen-Kettenis, 2005).

##### **IV.4.1. As enzimas 5 $\alpha$ -redutase**

A família das 5 $\alpha$ -redutases compreende três isoenzimas responsáveis pela redução das posições 5 $\alpha$  de uma variedade de esteróides (testosterona, progesterona e cortisol) utilizando NADPH, e os convertendo em metabólitos com importante função fisiológica (Traish, 2012).

A enzima 5 $\alpha$ -redutase tipo2 é expressa no epidídimo, vesícula seminal, próstata, medula espinal, fígado e, até os 2 ou 3 anos, na pele. Esta enzima atua sobre a testosterona, convertendo-a em diidrotestosterona (DHT), que tem um papel marcante no desenvolvimento da genitália externa masculina no feto. Tal enzima é codificada pelo gene SRD5A2, localizado no cromossomo 2p23, é formada por 254 aminoácidos, possui meia-vida de 20 a 30 horas e atua em um pH ótimo de 5 a 6 (Traish, 2012). O gene da isoenzima tipo 1, SRD5A1, está localizado no cromossomo 5p15 e apresenta o mesmo arcabouço genético de SRD5A2, com 47% de similaridade entre as sequências nucleotídicas e um total de 259 aminoácidos (Guerra-Júnior & Mello, 2010).

O gene SRD5A2 é composto por 5 éxons e 4 íntrons e codifica uma proteína com muitos aminoácidos hidrofóbicos, peso molecular aproximado de 28.4 kDa, com localização intramembrana, exibindo alta afinidade com substratos esteroides e

expressão elevada, antes e após o nascimento, em tecidos genitais. Foram identificados 3 polimorfismos: a transversão G para C no códon 89 do éxon 1, que pode levar à substituição do aminoácido valina (GTA) pela leucina (CTA); a variação de T/C nos primeiros nucleotídeos do íntron 1 próximos à junção éxon 1/íntron 1; a região não traduzida 3' do éxon 5 pode apresentar ou não repetições nucleotídicas TA (Guerra-Júnior & Mello, 2010).

Tanto o isotipo 1 quanto o isotipo 2 é expresso em todo o corpo humano, mas cada um tem um padrão de expressão preferencial, no que diz respeito à intensidade e ao tecido envolvido (Guerra-Júnior & Mello, 2010). A isoenzima tipo 1 se expressa preferencialmente na pele e no fígado, enquanto a isoenzima tipo 2, a única que se expressa durante o período embrionário (Cheon, 2011), o faz nos tecidos genitais, como testículos, epidídimo, próstata e vesículas seminais (Guerra-Júnior & Mello, 2010). O isotipo 1, na puberdade, se expressa principalmente na pele e nos fibroblastos genitais (Cheon, 2011). Os outros tecidos em que a isoenzima tipo 2 se expressa parecem não estar afetados quando sua atividade está comprometida, exceto no Sistema Nervoso Central, pois supõe-se que tenha um papel importante para o desenvolvimento sexual do cérebro. A isoenzima 2 se expressa em regiões específicas do cérebro e em um período crítico de sua diferenciação sexual, em que estão elevadas as concentrações de andrógenos e a afinidade ao receptor (Guerra-Júnior & Mello, 2010).

Foram identificados dois domínios funcionais na enzima 5 $\alpha$ -redutase tipo 2, um domínio de ligação ao NADPH e um domínio de ligação ao substrato esteroide. Concentram-se principalmente nos éxons 3 e 4 as mutações que afetam a ligação ao NADPH e, nos éxons 1 e 5, as mutações que afetam a ligação à testosterona (Guerra-Júnior e Mello, 2010).

A enzima 5 $\alpha$ -redutase tipo 2 tem um importante papel no aumento da atividade androgênica. A testosterona, quando convertida a diidrotestosterona não pode ser aromatizada a estrógeno e a DHT tem maior afinidade de união com o receptor de andrógenos, ligando-se de forma mais estável e por mais tempo (Rey & Grinson, 2010). O receptor de andrógenos, um fator de transcrição dependente de ligante e com maior afinidade pela DHT (Kang et al., 2014), permanece principalmente no citoplasma quando não está ligado à testosterona ou à DHT (Rey & Grinson, 2010). Ao unir-se ao

ligando o complexo sofre mudanças conformacionais que permitem a sua entrada no núcleo, onde interage com os elementos de resposta aos andrógenos, produzindo proteínas responsáveis pela ação androgênica. O domínio de ligação ao DNA compartilha áreas de sequencia com o receptor de progesterona. A progesterona também é um substrato da isoenzima  $5\alpha$ -redutase tipo 2, a qual converte progesterona a diidroprogesterona, este, por sua vez, compete com a testosterona e a diidrotestosterona pelo receptor de andrógenos (Kang et al., 2014). Essa enzima também atua sobre o cortisol e outros 4-ene-3-cetoesteroides (Praveen et al., 2008).

#### **IV.4.2. Mutações no gene SRD5A2**

A deficiência de  $5\alpha$ -redutase é uma doença autossômica recessiva rara, causada por mutações no gene SRD5A2, resultando em deficiência de diidrotestosterona durante o desenvolvimento fetal. Até o momento foram identificadas mais de 100 mutações no gene SRD5A2 em diferentes etnias (Zhu et al., 2014), algumas mutações parecem refletir um efeito fundador (Sahakitrungruang et al., 2008). De todas, 60% das mutações descritas são homozigóticas (Cheon, 2011). Existe um caso relatado de dissomia uniparental paterna (Chávez et al., 2000).

As mutações mais comuns são aquelas que resultam na codificação de um aminoácido diferente (missense); algumas, menos comuns, são mutações sem sentido ou mutações splice-junction. Existem relatos também de deleção parcial ou total do gene (Tsai et al., 2012). Mutações já foram relatadas em todos os 5 éxons, desde deleções de um único par de bases a deleção de todo o gene (Kang et al., 2014).

Os resultados das mutações em SRD5A2 são variáveis, podem cursar com perda completa da atividade enzimática, comprometimento da ligação do substrato e do cofator à enzima, bloqueio da formação de uma enzima funcional (deleção, mutação nonsense ou splicejunction) e formação de uma isoenzima instável resultando na conversão diminuída de testosterona a diidrotestosterona (Kang et al., 2014). Aproximadamente metade das mutações missense resultam em uma proteína sem atividade detectável, enquanto que a metade restante dá origem a proteínas com atividade muito reduzida, mas mensurável (Sultan et al., 2001).

As três maiores famílias afetadas são da Nova Guiné, da República Dominicana e da Turquia. A primeira mutação descrita foi em uma família da Nova Guiné. Essas mutações surgiram devido ao isolamento geográfico destes grupos e endogamia resultante, que permitiu a prevalência de um distúrbio raro autossômico recessivo em pequenos grupos étnicos (Kang et al., 2014).

Mesmo quando somente um dos progenitores carrega o gene, e de forma heterozigótica, o filho pode apresentar a mutação em homozigose, por dissomia uniparental (Houk, 2005).

Ainda não foi estabelecida uma relação clara entre o genótipo e o fenótipo. Homens heterozigotos para um defeito em SRD5A2 apresentam fenótipo masculino normal (Cheon, 2011).

#### **IV.4.3. Diagnóstico**

O exame físico cuidadoso do recém-nascido é essencial para avaliar a possibilidade de existir um distúrbio do desenvolvimento sexual. A síndrome clássica de hipospádia perineo escrotal pseudo vaginal é caracterizada por um fenótipo predominantemente feminino ao nascimento e significativa virilização na puberdade. O neonato pode ter um falus mais parecido com um clitóris do que com um pênis; saliências labioescrotais não fundidas, semelhantes a grandes lábios (Cheon, 2011); canal vaginal curto e em fundo cego, devido ao fechamento incompleto do seio urogenital; e próstata rudimentar (Kang et al., 2014). Dois terços dos pacientes com deficiência de 5 $\alpha$ -redutase, que foram inicialmente designados como do sexo feminino, e todos aqueles designados como do sexo masculino, vivem como homens (Cheon, 2011).

Devido à ambiguidade genital muitos desses indivíduos acabam sendo registrados e criados como do sexo feminino, mas frequentemente apresentam mudanças no comportamento de gênero com a aproximação da puberdade. Quando não orquidectomizados, com a chegada da puberdade, a elevação no nível sérico de testosterona ocasiona o aumento da massa muscular, a mudança no tom da voz, que se

torna mais grave, o aumento da libido, crescimento do pênis e enrugamento, pigmentação e aumento do volume escrotal (Guerra-Júnior & Mello), descida testicular (Kang et al., 2014), crescimento da barba e desenvolvimento de hábitos masculinos (Cheon, 2011). Podem, inclusive, apresentar ereções quando há hipertrofia clitoriana (Cohen-Kettenis, 2005). Entretanto, mesmo após a puberdade, os indivíduos com deficiência de  $5\alpha$ -redutase apresentam poucos pelos corporais, ausência de espinhas e ausência ou menor recessão temporal dos cabelos (Kang et al., 2014). Caracteristicamente, estes pacientes não apresentam ginecomastia na puberdade (Guerra-Júnior & Mello, 2010). A virilização nos indivíduos com deficiência de  $5\alpha$ -redutase tipo 2 ocorre na puberdade provavelmente porque nessa idade há um aumento na produção de  $5\alpha$ -redutase tipo 1, que converte parte da testosterona em diidrotestosterona (Cohen-Kettenis, 2005). Na maioria dos casos a altura final do adulto é proporcional à de irmãos não afetados (Kang et al., 2014).

Indivíduos 46, XX com deficiência de  $5\alpha$ -redutase tipo 2 tem um fenótipo feminino normal e puberdade normal, mas com pouco desenvolvimento de pelos nas regiões pubiana e axilar (Cheon, 2011), atraso da menarca e são férteis com níveis mais baixos de gonadotrofinas (Kang et al., 2014).

Sendo a DHT necessária para o crescimento e a manutenção da próstata, do epidídimo e das vesículas seminais, os indivíduos com deficiência de  $5\alpha$ -redutase apresentam próstata rudimentar ou ausente e vesículas seminais de tamanho reduzido. Infertilidade pode ocorrer devido à sequela da criptorquidia não tratada e pela diminuição do volume e aumento da viscosidade do sêmen (Guerra-Júnior & Mello, 2010).

Devido a similaridade da apresentação fenotípica com a síndrome de insensibilidade androgênica e o defeito de produção de testosterona (Kang et al., 2014), um teste diagnóstico que vem sendo largamente utilizado é a mensuração da T/DHT após injeção de hCG (Cheon, 2011). Como a produção desses hormônios é muito baixa antes da puberdade, é necessário realizar administração exógena de hCG (Kang et al., 2014).



Na infância, a estimulação com hCG resulta em níveis normais de T, mas níveis subnormais de DHT (Cheon, 2011). Apesar de ser melhor realizar o diagnóstico com base na alteração da T/DHT após estimulação com hCG, o distúrbio não pode ser descartado quando ela está ausente (Kim et al., 2006). A avaliação endócrina não é muito confiável para o diagnóstico de deficiência de 5 $\alpha$ -redutase tipo 2, pois a relação T/DHT pós estimulação com hCG varia de acordo com a idade e com a gravidade do defeito enzimático e não revela alterações patológicas após o uso de hCG nos casos de defeito parcial na enzima. O achado clínico de ambiguidade moderada da genitália externa, associado a uma elevação moderada na relação T/DHT, não sugere um quadro clássico de deficiência de 5 $\alpha$ -redutase tipo 2, mas mais seguramente um defeito parcial na enzima (Cheon, 2011).

De acordo com Chan et al (2013), uma abordagem alternativa para o diagnóstico é a avaliação do perfil de esteroides urinário. O diagnóstico de deficiência 5 $\alpha$ -redutase tipo 2 pode ser feito com o perfil urinário de esteróides realizado no paciente de três meses, e confirmado por análise mutacional de SRD5A2. Não são raros os relatos de resultados falsos negativos quando utilizada a mensuração de DHT, com ou sem estimulação por hCG, na realização do diagnóstico. O perfil urinário de esteroides tem um papel estabelecido no diagnóstico de vários defeitos esteroidogênicos, sendo caracterizado pelo padrão de excreção de metabólitos de esteroides. Taxas extremamente baixas de metabólitos de esteroides 5 $\alpha$ - para 5 $\beta$ -reduzidos são patognomônicas para deficiência de 5 $\alpha$ -redutase tipo 2 (Chan et al., 2013).

Crianças e adultos com deficiência de 5 $\alpha$ -redutase tipo 2 também apresentam taxas anormais de glicocorticoides reduzidos de 5 $\beta$  para 5 $\alpha$  e outros metabólitos, indicando que esta condição é um defeito generalizado que interfere no metabolismo hepático, distinguindo estes indivíduos dos portadores de insensibilidade androgênica, que também podem apresentar T/DHT elevada (Kang et al., 2014). Os níveis de hormônio folículo estimulante (FSH) e de hormônio luteinizante (LH) estão normais (Vilchis et al, 2008).

A análise molecular deve ser realizada em neonatos com relação T/DHT anormal, antes da designação sexual, e pode ser utilizada como ferramenta para um diagnóstico preciso e prematuro. A confirmação do diagnóstico através da análise do

DNA também é importante para o aconselhamento genético de famílias de risco e diagnóstico prenatal para a próxima gestação (Cheon, 2011).

No neonato, o teste de primeira linha inclui cariotipagem e detecção do gene SRY usando a técnica FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) (mesmo quando o cariótipo está disponível), ultrassonografia abdominopélvica, mensuração de T, gonadotrofina, HAM e eletrólitos, uranálise. A cariotipagem e a análise do gene SRY são realizadas usando leucócitos periféricos, para excluir anomalias cromossômicas (Cheon, 2011). O teste do cariótipo torna possível detectar anomalias estruturais ou numéricas nos cromossomos sexuais ou autossômicos, em cariótipos homogêneos ou mosaico, assim como a presença de uma quimera (Guerra-Júnior & Maciel-Guerra, 2007).

Os métodos de imagem mais utilizados são a ultrassonografia, para avaliação dos órgãos reprodutivos internos; a genitografia e a uretrocistografia miccional, para avaliação do canal uretral, do trato vaginal e das fístulas presentes; e a ressonância magnética, para se avaliar a anatomia interna dos pacientes, inclusive as gônadas (Barcelos, 2010). O papel da ressonância magnética pélvica em identificar estruturas genitais internas permanece controverso, principalmente em crianças, mas pode ajudar na avaliação de crianças mais velhas ou adolescentes (Cheon, 2011).

Os fenótipos apresentados pelos neonatos com deficiência da  $5\alpha$ -redutase tipo 2, síndrome da insensibilidade parcial aos andrógenos (SIPA) ou deficiência da  $17\beta$ -hidroxoesteróide desidrogenase 3 (HSD17B3) podem ser indistinguíveis, o diagnóstico diferencial deve incluir avaliação anatômica e estudos hormonais (Sahakitrungruang et al., 2008). Pacientes pré-púberes com síndrome da insensibilidade aos andrógenos mostram níveis normais de testosterona e hormônio luteinizante, enquanto, na puberdade, apresentam níveis anormalmente elevados destes hormônios, mas com uma relação T/DHT normal. Em pacientes com diagnóstico provisório de SIPA, deve-se descartar deficiência de HSD17B3 (Choi et al, 2008). A deficiência de HSD17B3 é causada por um comprometimento na conversão testicular de androstenediona (AT) a testosterona, nesse caso o paciente apresenta uma relação AT/T elevada, com ou sem a estimulação por hCG (Choi et al, 2008). A hipoplasia de células de Leydig, causada por mutações no gene do receptor de LH, cursa com diferenciação e função anormais

durante o período embrionário, em indivíduos afetados 46, XY (Cheon, 2011). O perfil endócrino destes pacientes se caracteriza por níveis mais elevados de LH do que de FSH, eles não respondem a estimulação por hCG (Cheon, 2011). Pacientes com SIPA apresentam, na puberdade, ginecomastia, pouca viriliação da genitália e pelos corporais, enquanto os indivíduos com deficiência de 5 $\alpha$ -redutase tipo 2 tem virilização da genitália, apesar de nem sempre com desenvolvimento peniano adequado, ausência de ginecomastia e hipoplasia ou ausência de próstata (Guerra-Júnior & Maciel-Guerra, 2007).

#### **IV.4.4. Tratamento**

As opções de tratamento vão variar de acordo com a etiologia da DDS, anatomia reprodutiva, fatores culturais e familiares. No paciente com deficiência de 5 $\alpha$ -redutase tipo 2 é importante considerar os achados fenotípicos e a designação de gênero no momento do diagnóstico, mas estes casos não podem ser conduzidos com base principalmente no grau de virilização genital, pelo fato de ser frequentemente observada a mudança do comportamento sexual para o masculino nos casos criados no sexo feminino (Guerra-Júnior & Melo, 2010).

Ao considerar o gênero masculino, umas das preocupações mais importantes é o tamanho do pênis e o seu potencial para se desenvolver, durante a puberdade, em um pênis sexualmente funcional (Cheon, 2011). Quando o tamanho do pênis não for satisfatório, indica-se a suplementação androgênica, nesse quesito as opções existentes são o enantato de diidrotestosterona, a cada 4 a 6 semanas; suplementação com doses suprafisiológicas de testosterona de depósito; a administração de andrógeno que não necessita de 5 $\alpha$ -redução para ser ativo, como a nandrolona; e o uso de diidrotestosterona em creme tópico genital (Guerra-Júnior & Mello, 2010). A maioria dos pacientes pode ter uma performance sexual satisfatória, desde que o comprimento do pênis seja de ao menos 6 cm (Cheon, 2011).

É crucial que a correção da criptorquidia e da hipospádia seja realizada precocente, a fim de evitar danos aos túbulos seminíferos e preservar a espermatogênese e futura fertilidade. Antes da cirurgia é recomendado administração de andrógenos, para

aumentar o comprimento fálico e facilitar a correção da hipospádia. A aplicação tópica de DHT creme sobre a região pubiana (25-50 mg/dia) resulta em crescimento do pênis antes da puberdade, o uso de DHT gel em adolescentes com deficiência de  $5\alpha$ -redutase tipo 2, criados como do sexo masculino, ainda está para ser avaliado. Na infância, o uso de DHT gel (5-10mg/dia) pode promover o aumento do pênis, atingindo o comprimento máximo com 6 meses de tratamento. Como a produção de testosterona é normal, não é necessário suplementação deste hormônio (Kang et al., 2014).

Devido ao impacto, tanto da deformidade genital como das cirurgias reconstrutivas, sobre desenvolvimento emocional, cognitivo e da imagem corporal, a American Academy of Pediatrics preconiza que o período entre 6 semanas e 15 meses é o mais adequado para a realização do tratamento cirúrgico (Miranda & Bustorff-Silva, 2010).

Devido aos graves defeitos na genitália externa, a maioria dos recém-nascidos com deficiência de  $5\alpha$ -redutase é criada como menina. A presença de um falo pequeno e que não responde à estimulação hormonal, nos casos diagnosticados precocemente, acaba direcionando para a genitoplastia feminizante (Miranda & Bustorff-Silva, 2010). Os pacientes criados como do sexo feminino devem realizar cirurgia para remoção do tecido gonadal precocemente, para evitar a virilização antes da puberdade. A cirurgia para feminização da genitália envolve a reconstrução da genitália externa e a criação de uma abertura vaginal adequada no períneo, com separação precoce da vagina e da uretra. A redução do clitóris é considerada em caso de virilização grave e é realizada juntamente com o reparo do seio urogenital. Deve-se executar a vaginoplastia durante a adolescência, cada uma das técnicas disponíveis (autodilatação, substituição com pele ou intestino) tem vantagens e desvantagens, todas com potencial para cicatrização que exige modificação antes do início da vida sexual. Para o desenvolvimento de características sexuais secundárias é necessário que estes pacientes façam terapia de reposição hormonal na puberdade (Cheon, 2011).

No caso dos pacientes com diagnóstico tardio, como os que se encontram no período pré-púbere ou púbere, é recomendado que se espere até o momento em que o indivíduo seja capaz de entender a sua condição e a repercussão de um cirurgia para mudança de sexo na sua vida futura (Houk et al, 2005).

Qualidade de vida engloba se apaixonar, namorar, ser capaz de desenvolver relações íntimas, ser sexualmente funcional, e a oportunidade de casar-se e ter filhos. Um problema frequente encontrado nos pacientes com distúrbios do desenvolvimento sexual é a aversão ao sexo e a ausência de resposta ao estímulo sexual, o que é comumente interpretado como baixa libido. Estes pacientes devem ser encorajados a conversar sobre isso com grupos de apoio especializados e terem acompanhamento psicológico, focando no desenvolvimento de relações interpessoais, visando desconstruir possíveis medos de rejeição (Lee et al., 2006)

#### **IV.4.5. Adequação de gênero**

A identidade de gênero diz respeito ao sentimento ou a percepção do indivíduo sobre si mesmo, em relação a sua masculinidade, feminilidade ou intersexualidade, ou seja, a noção individual de pertencer a um dos gêneros (Siviero-Miachon & Spinola-Castro, 2010). O desenvolvimento da identidade de gênero se inicia antes dos 3 anos, mas a menor idade com que esse conteúdo pode ser seguramente avaliado ainda é incerta (Lee et al., 2006). Alguns pesquisadores acreditam que o início da formação da identidade de gênero ocorra na vida intrauterina, a partir de estímulos hormonais produzidos conforme o sexo gonadal. Existem evidências de que, antes dos 3 anos a criança já é capaz de discriminar homem e mulher, tendo como base cabelos e tom da voz, e a partir dessa idade já se identifica como menino ou menina, mas não está claro o momento em que o aspecto da genitália externa passa a influenciar nessa identificação (Siviero-Miachon & Spinola-Castro, 2010).

Os fatores hormonais interpretam um importante papel no desenvolvimento da identidade de gênero, mas ainda existem muitos questionamentos à respeito da importância da exposição pré-natal aos andrógenos como determinante, o que é corroborado pelo fato de a mudança de identidade de gênero ocorrer frequentemente, mas não invariavelmente, quando os indivíduos com deficiência de 5 $\alpha$ -redutase atingem a puberdade (Cohen-Kettenis, 2005).

Em uma revisão realizada por Cohen-Kettenis (2005), encontrou-se uma prevalência de 56-63% na mudança do papel de gênero na puberdade, em indivíduos com deficiência de 5 $\alpha$ -redutase criados como meninas. Nesta mesma revisão, que incluiu pacientes criados como do sexo feminino com deficiência de 5 $\alpha$ -redutase ou deficiência de 17 $\beta$ -hidroxiesteroides desidrogenase, foi observado que 16 (48%) de 33 dos indivíduos nascidos com alterações na genitália externa não passaram pela mudança de papel de gênero e que 22 (54%) de 41 dos indivíduos nascidos com genitália externa aparentemente feminina escolheram viver como homens após a puberdade. Estes achados sugerem que o aspecto da genitália externa no momento do nascimento não influencia de forma consistente a determinação psicosssexual; segundo Cohen-Kettenis (2005), o aspecto geral da criança e o comportamento masculino são mais importantes para o desenvolvimento de uma identidade de gênero masculina. A mudança de gênero que irá ocorrer na puberdade nestas meninas vai reforçar um desconforto de gênero pré-existente, provavelmente será necessário pouca ou nenhuma pressão externa ou interna para essas jovens perceberem que a mudança para o sexo masculino é o que elas querem. A maioria das mudanças ocorre ao final da adolescência ou no início da vida adulta, raramente após os 30 anos (Cohen-Kettenis, 2005).

Vários fatores podem influenciar no desenvolvimento psicosssexual, entre eles estão o sexo cromossômico, a exposição a andrógenos, a dinâmica social e a visão dos pais sobre a criança (Siviero-Miachon & Spinola-Castro, 2010). Meninas com aparência e comportamento masculinizados podem ter alterações na percepção de si mesmas ou despertar respostas diferentes da família, quando comparada a uma garota com aparência e comportamento mais femininos. Outro fator a ser considerado é a opção sexual, o medo de sentir atração por pessoas do mesmo sexo parece ser relevante em alguns casos de disforia de gênero (Cohen-Kettenis, 2005). Uma identidade de gênero estável só é atingida na vida adulta, durante a infância a identidade de gênero permanece em um estágio incompleto (Siviero-Miachon & Spinola-Castro, 2010).

Cohen-Kettenis (2005) traz como fator biológico importante para a mudança de gênero que ocorre na puberdade a gravidade da mutação sobre a ação enzimática, tendo a vista as diferenças estruturais sofridas pelo cérebro quando sob influência dos andrógenos. Entretanto, ainda não é possível precisar quanto a exposição prenatal aos andrógenos influencia na mudança. Alguns estudos mostram que a porcentagem de

mudança de gênero pode ser explicada pelas vantagens do homem em determinada cultura (Cohen-Kettenis, 2005), mas os dados apresentados por Cohen-Kettenis não confluem para esses resultados, até indivíduos de uma mesma família podem ter respostas diferentes.

Na comunidade dominicana, foi observado que a grande maioria dos indivíduos inequivocamente criados como menina, passaram pela mudança para o sexo masculino na puberdade. Dados disponíveis de 18 pacientes mostraram que 16 deles foram bem sucedidos na mudança de papel para o gênero masculino. A mudança ocorreu, em média, aos 16 anos, com uma variação dos 14 aos 24 anos. O medo de assédio por parte da população local fez com que houvesse alguma hesitação, retardando a mudança até o momento em que se sentissem capazes de se protegerem por conta própria (Kang et al., 2014).

Um estudo realizado com a tribo Sambia de Papua, Nova Guiné, mostrou que nesta sociedade os indivíduos com deficiência de 5 $\alpha$ -redutase são considerados como sendo de um terceiro sexo, até a puberdade, quando passam pela masculinização (Houk et al., 2005).

Em tese, a masculinização do cérebro ocorre sob a influência da testosterona durante o período pré-natal e/ou neonatal e, na puberdade, a testosterona medeia o desenvolvimento da identidade de gênero masculina, prevalecendo sobre o gênero feminino de criação. Em indivíduos com ação ou produção inadequada de testosterona, se o imprinting androgênico não ocorreu, o sexo de criação pode se tornar o fator predominante (Kang et al., 2014).

#### **IV.4.6. Prognóstico**

O risco de tumor gonadal em indivíduos com deficiência de 5 $\alpha$ -redutase é baixo. Existe um relato de caso de seminoma gigante originado de um testículo com localização inguinal, em um paciente adulto japonês com fenótipo predominantemente masculino, homocigoto para a substituição p.Q6X (Cheon, 2011). Não existem relatos de afecções da próstata, como câncer e hiperplasia benigna, em indivíduos afetados. Os pelos faciais se apresentam em pouca quantidade e nunca houve relato do padrão

masculino de calvice. A secreção das glândulas sebáceas é dependente da ação androgênica, os indivíduos com deficiência de 5 $\alpha$ -redutase não apresentam alterações nesse aspecto, sugerindo que a produção de sebo é independente da 5 $\alpha$ -redutase tipo 2 (Imperato-McGinley & Zhu, 2002).

A maioria dos homens com deficiência de 5 $\alpha$ -redutase tipo 2 é infértil, entre outros fatores causadores está o baixo volume ejaculatório e a alta viscosidade. A maioria apresenta azoospermia ou oligospermia, associada a criptorquidia e complicações de cirurgia no aparelho genitourinário, como fístulas uretroescrotais (Cheon, 2011). Em caso de azoospermia deve-se considerar a micro-dissecção testicular com coleta de ductos seminíferos (Kang et al., 2014). A fertilização in vitro tem sido bem sucedida para alguns pacientes. Pacientes com espermatozoides em contagem adequada e motilidade preservada, ou até alguns com baixa contagem e motilidade reduzida, podem se beneficiar da inseminação intrauterina. Mulheres com mutação em homozigose no gene SRD5A2 parecem ter retardo da menarca, mas fertilidade normal ou aprimorada (Cheon, 2011).

A reposição hormonal com alta dose de andrógenos aumenta a virilização, a resposta erétil e o volume ejaculatório. Nos pacientes com atribuição feminina, a atividade sexual tem sido relatada como satisfatória após dilatação vaginal (Wisniewski & Mazur, 2009).

Estresse psicológico e ideação suicida são observados em pacientes 46,XY afetados, designados como do sexo feminino, mas são necessários estudos com amostras maiores para avaliar a confiabilidade desse achado. A relação do resultado deste estudo com a atribuição do sexo feminino, cirurgias feminilizantes, ou ambos, ainda é desconhecida (Wisniewski & Mazur, 2009).



## **V. METODOLOGIA**

Desenho/Tipo de Estudo: Este estudo constitui-se em revisão sistemática de artigos de relatos de caso, utilizando PubMed (Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) como base de dados. Foram selecionados relatos de casos publicados nos últimos dez anos.

### **V.1. Critérios de inclusão**

- Tipos de estudo: artigos de relatos de casos em língua inglesa, portuguesa ou espanhola, a partir das bases de dados PubMed e LILACS, publicados nos últimos dez anos.
- Tipos de participantes: pacientes de qualquer idade.
- Tipo de desfecho estudado: sexo de criação em pacientes com deficiência de 5 $\alpha$ -redutase.

### **V.2. Critérios de exclusão**

- Estudos realizados fora do período de 2004 a 2014.
- Estudos publicados em qualquer outro idioma não previsto nos critérios de inclusão.
- Estudos realizados em animais.

### **V.3. Fontes de Busca**

O levantamento bibliográfico foi realizado através de pesquisa nos bancos de dados PubMed e LILACS.

#### **V.4. Estratégia de busca**

Na base de dados PubMed os descritores utilizados na pesquisa foram: DSD 46 XY, male pseudohermaphroditism, SRD5A2 e 5alpha-reductase deficiency. A pesquisa foi realizada sempre combinando o termo 5alpha-reductase com os outros termos, utilizando o operador booleano AND. Os filtros utilizados foram Publications Dates: 10 years, Languages: English/Portuguese/Spanish. Na base de dados LILACS foram utilizados os mesmos descritores, sem filtros.

## **VI. RESULTADOS**

A última pesquisa foi realizada em setembro de 2015.

### **BUSCA NO PUBMED**

Para os descritores 5alpha-reductase deficiency AND DSD 46 XY foram encontrados 18 artigos. Um artigo foi excluído por ser referente a outro tipo de DDS. Entre os 17 artigos restantes 6 eram relatos de caso.

Para os descritores 5alpha-reductase deficiency AND male pseudohermaphroditism foram encontrados 30 artigos, entre os quais 11 eram iguais aos da busca anterior. Três foram excluídos após leitura do abstract. Entre os 26 restantes 10 eram relatos de caso.

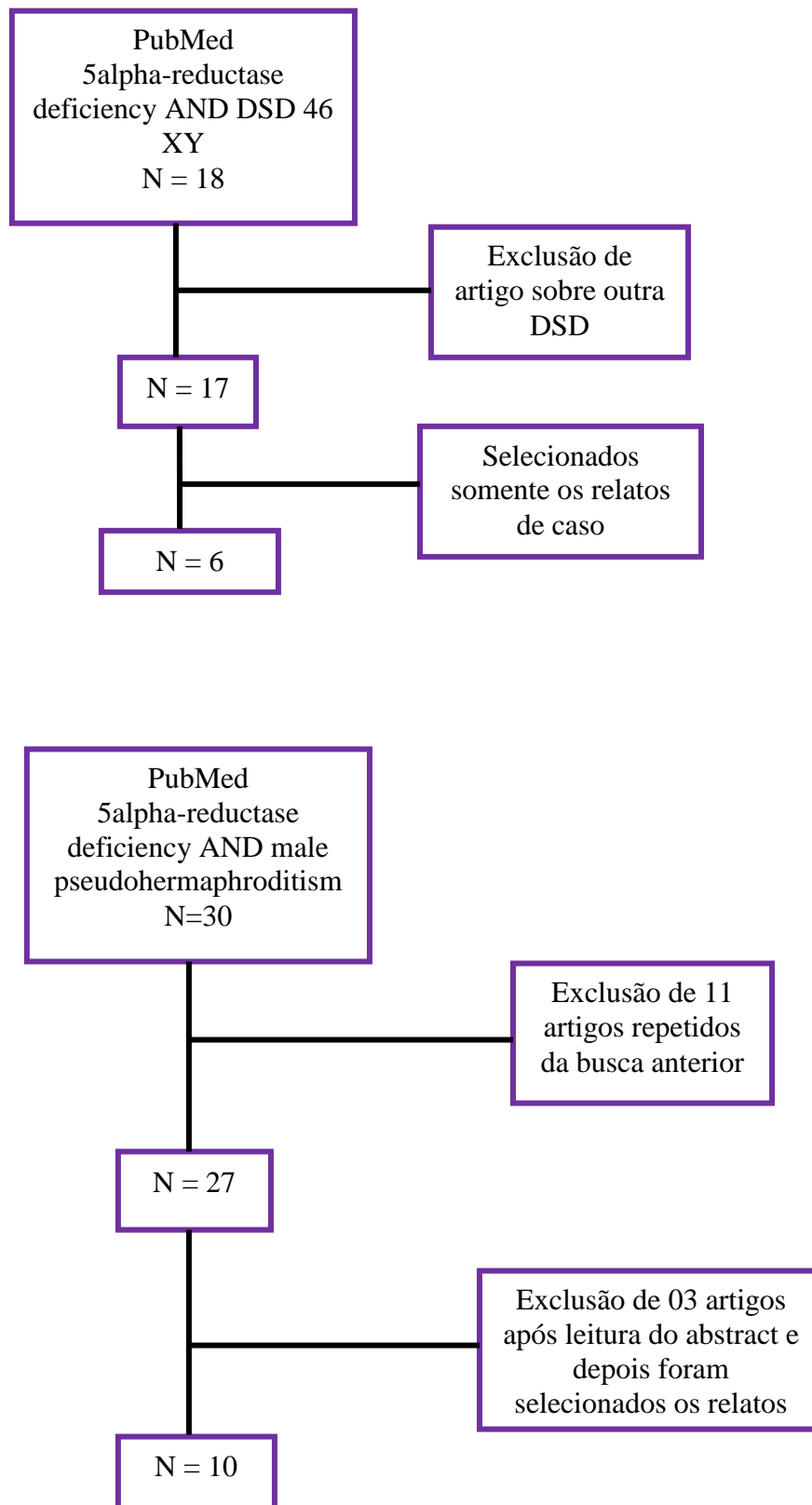
Para os descritores 5alpha-reductase deficiency AND SRD5A2 foram encontrados 92 artigos. Foram excluídos artigos repetidos e artigos publicados fora do intervalo de tempo estipulado. Entre os artigos restantes 09 eram relatos de caso, destes, 02 estavam indisponíveis.

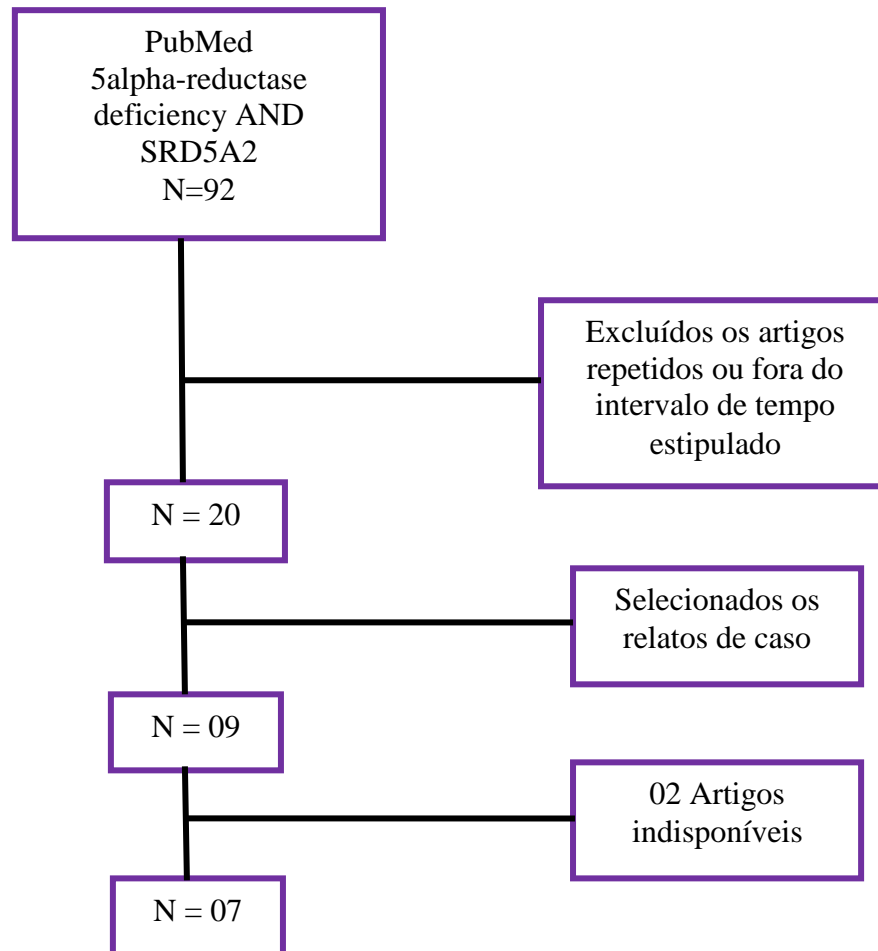
O total de artigos de relatos de caso selecionados foi de 23 artigos.

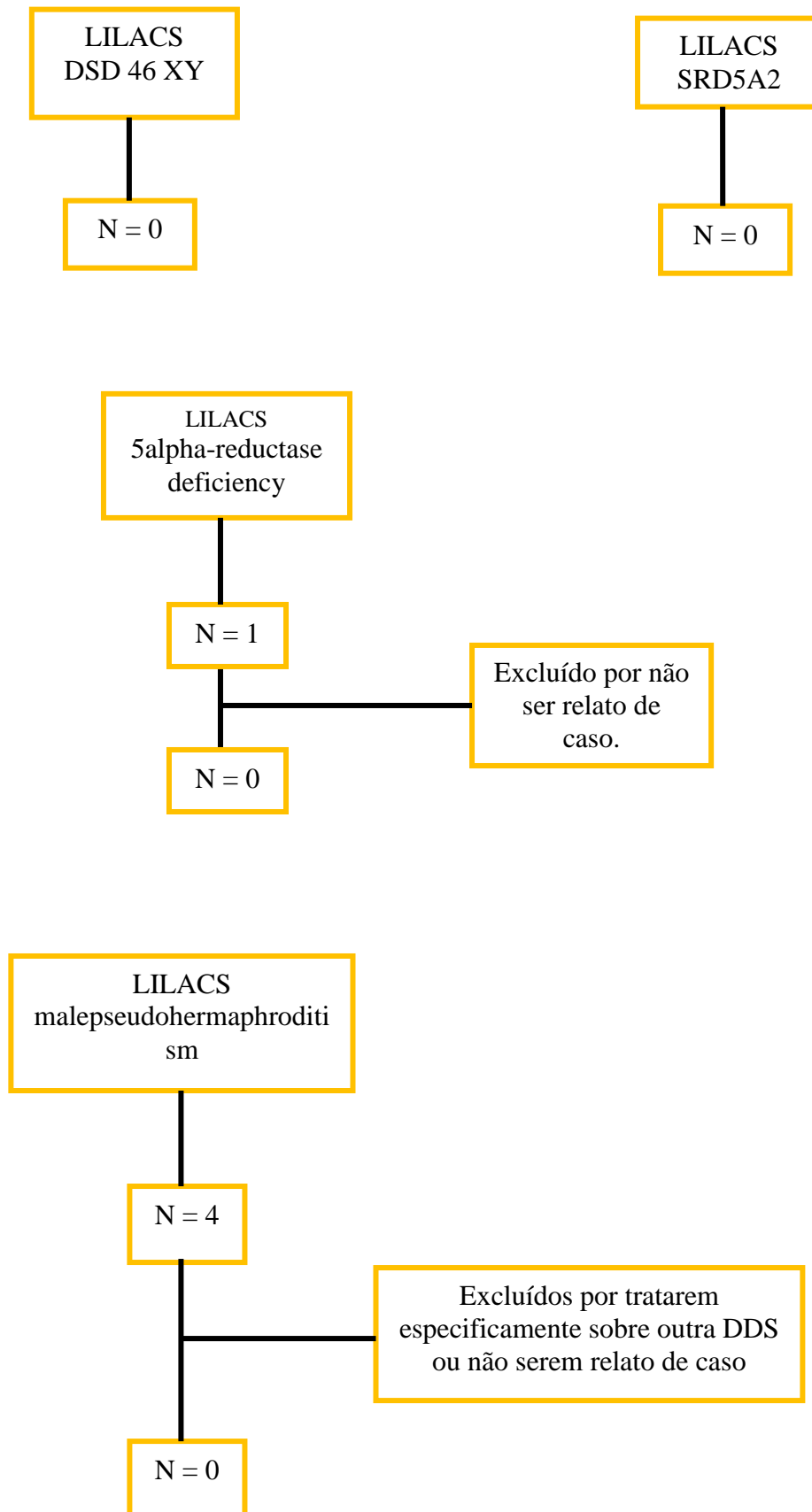
### **BUSCA NO LILACS**

Nenhum artigo foi encontrado para os termos DSD 46, XY ou SRD5A2. Para o descritor 5alpha-reductase deficiency foi encontrado somente um artigo, de revisão. Foram encontrados 4 artigos para o descritor male pseudohermaphroditism, mas todos foram excluídos por não trazerem casos de deficiência de 5 $\alpha$ -redutase.

Os resultados da busca na literatura estão listados nos fluxogramas a seguir.

**Fluxograma I: Estratégia de busca no PubMed**



**Fluxograma II: Estratégia de busca no LILACS**

Foram contabilizados 67 casos descritos nos 23 artigos selecionados (ANEXO 1). Destes pacientes, 47 foram criados como do sexo feminino e 19 como do sexo masculino, um não tinha informação quanto ao sexo de criação. Trinta e dois dos pacientes avaliados nos estudos tinham menos de 12 anos, dos quais 16 eram criados como meninas e 15 como meninos. Dos 35 pacientes restantes 31 foram criados como do sexo feminino e 4 como do sexo masculino, 19 não mudaram de sexo e 11 mudaram o sexo de criação. Sobre os 5 restantes, estes não tinham informação quanto a mudança de sexo. Onze dos pacientes criados como do sexo feminino optaram pela mudança para o sexo masculino e um dos restantes ainda estava em avaliação psicológica, mas mostrava comportamento social masculino, sinalizando para uma futura mudança definitiva. Nenhum paciente mudou do sexo masculino para o feminino. A Tabela III, abaixo, apresenta, de forma resumida, os resultados.

**Tabela 1: Características da amostra**

	SEXO DE CRIAÇÃO FEMININO	SEXO DE CRIAÇÃO MASCULINO	TOTAL
TOTAL DE PACIENTES	47	19	67*
PACIENTES COM MENOS DE 12 ANOS	16	15	32*
PACIENTES COM MAIS DE 12 ANOS	31	4	35
MUDARAM DE SEXO (≥12 ANOS)	11	0	11
NÃO MUDARAM DE SEXO (≥12 ANOS)	20	4	24

\*Um paciente sem informação sobre o sexo de criação.

**Leme de Calais FL et al.** (2011) relataram os casos de duas irmãs, que tiveram o diagnóstico de deficiência de 5 $\alpha$ -redutase aos 17 anos e 12 anos e meio. A paciente de 17 anos demonstrava comportamento sexual masculino e se considerava homossexual, tendo, após quinze meses de acompanhamento psicológico, optado pela mudança definitiva para o sexo masculino, porém o artigo não informa sobre cirurgias e o processo de mudança. A irmã mais nova era periodicamente avaliada por psicólogos especialistas, estas mostravam que inicialmente a jovem não se via como do sexo

masculino, mas desde o começo mostrou interesse por situações tipicamente vistas como masculinas, como jogar futebol com garotos, assistir filmes de ação e vestir roupas que são tipicamente masculinas. Apesar de não ser colocado no artigo que a paciente mudou de sexo, ao término do estudo esta mostrava comportamento tipicamente masculino.

**Maimoun L et al.** (2011) relataram os casos de quatro pacientes criados como do sexo feminino, de 15.7, 18, 18.5 e 24 anos. Não traz informação sobre a adequação da paciente de 15.7 anos, apenas deixa claro que a paciente não mudou de sexo. A paciente de 18 anos optou por permanecerdo sexo feminino, mas não foram trazidas informações à respeito de cirurgias para a correção da clitoromegalia e do criptorquidismo. A paciente de 18 anos e meio passou por cirurgia feminilizante, com clitoroplastia, gonadectomia e vaginoplastia, além de terapia de reposição hormonal. A paciente que optou pela mudança para o sexo masculino, de 24 anos, apresentava critoromegalia, hispospádia posterior e testículos no escroto, mas não é informado sobre cirurgias realizadas. Este se casou alguns anos depois, mas apresentava azoospermia.

**Nie M et al.** (2011) realizaram o relato de oito casos, dos quais quatro tinham menos de 12 anos, três optaram por permanecer do sexo feminino e um mudou para o sexo masculino. O artigo não informa sobre cirurgias realizadas nos que não mudaram de sexo, que tinha 13, 15 e 16 anos no momento do diagnóstico. Esses três apresentavam clitoromegalia e hipospádia, o paciente de 15 apresentava testículos palpáveis no escroto e os outros dois, no canal inguinal. Apesar de ter o diagnóstico da doença somente aos 28 anos, o último paciente realizou uma cirurgia para correção de hipospádia aos 21 anos e então mudou para o sexo masculino.

**Zhang M et al.** (2011) relataram o caso de 3 pacientes, provenientes da China, criados como do sexo feminino, com 14, 17 e 21 anos no momento do diagnóstico, todos mudaram para o sexo masculino. O paciente de 21 anos foi criado como do sexo feminino até os 19 anos, apresentava criptorquidismo unilateral, mas não há qualquer informação sobre correção cirúrgica sobre esse paciente. Os três paciente apresentavam clitoromegalia e hispospádia. O paciente de 17 anos realizou cirurgia para reconstrução da genitália, com correção de criptorquidismo unilateral. O paciente de 14 anos teve o criptorquidismo bilateral corrigido aos 6 anos, quando foi realizada a mudança para o



sexo masculino. Os dois pacientes mais velhos só mudaram de sexo após apresentarem maiores sinais de virilização, do meio para o final da puberdade. Nesse caso, os autores atribuem a escolha pela mudança para o sexo masculino à forte dominância da mentalidade patriarcal tradicional na China.

**Praveen EP et al.** (2008) relataram o caso de cinco pacientes, tendo somente um sido criado como do sexo masculino. Um dos pacientes tinha 3 anos, os outros tinham 12, 15, 15 e 18. O de 18 anos foi registrado como do sexo masculino e não quis mudar de sexo, os outros mudaram de sexo. Todos os mais velhos passaram por cirurgia ou estavam aguardando cirurgia masculinizante.

**Houk CP et al.** (2005) relataram o caso de um paciente de 12 anos, criando como do sexo feminino, que solicitou cirurgia feminilizante, mas após dois anos de acompanhamento psiquiátrico o paciente mudou de idéia e decidiu adotar identidade masculina. De acordo com os autores deste artigo, a cirurgia para mudança de sexo deve ser adiada até o momento que a criança seja capaz de compreender o que isso significa e consentir.

**Kim SH et al.** (2006) relataram os casos de duas irmãs, de 13 e 14 anos, criadas como do sexo feminino. A avaliação psicológica destas pacientes mostrou identidade claramente feminina, portanto, não mudaram de sexo. Ambos realizaram orquidectomia bilateral, cirurgia para redução do clitóris e terapia de reposição de estrógeno.

**Fénichel P et al.** (2013) relataram quatro casos de atletas, com sexo de criação feminino, de 18, 20, 20 e 21. Todas optaram por cirurgia feminilizante, com gonadectomia bilateral, clitoroplastia e vaginoplastia.

**Ko JM et al.** (2010) descreveram os casos de 6 pacientes, sendo 5 criados como meninas. Quatro destes pacientes tinham menos de 12 anos, os outros tinham 13 e 14 anos. Estes dois pacientes passam por clitoroplastia, gonadectomia bilateral e reposição de estrógeno.

**Skordis N et al.** (2011) relataram o caso de uma paciente de 14 anos, criada como do sexo feminino e que optou por não mudar de sexo. Passou por gonadectomia e reposição hormonal, apresentando um comportamento completamente feminino.

**Shabir I et al.** (2012) descreveram o caso de um paciente, criado como do sexo masculino, de 14 anos. Este paciente passou por uretroplastia aos 4 anos e fez tratamento com aplicação tópica de testosterona gel. Não são trazidas informações sobre adequação de gênero.

**Yang Y et al.** (2012) relataram os casos de 2 pacientes de 14 anos e um de 11 anos, todos criados como do sexo feminino. Todos os pacientes passaram por cirurgia, mas somente uma das pacientes de 14 anos optou por mudar para o sexo masculino. De acordo com estes autores, 72% dos pacientes com deficiência de 5 $\alpha$ -redutase são inicialmente designados como do sexo feminino.

**Matsubara K et al.** (2010) relataram o caso de um paciente de 29 anos, criado como do sexo masculino e sempre se reconheceu como tal. Recebeu injeções de enantato de testosterona com 1 ano, aos 6 anos e 5 meses passou por uretroplastia e orquidopexia aos 9 anos e 11 meses.

**Chan AO et al.** (2009) relataram seis casos de pacientes com a deficiência, um dos quais é um paciente de 8 anos sobre o qual no artigo não há informação quanto ao sexo de criação. Dos outros cinco pacientes, três tem menos de 12 anos e os outros 17 e 26 anos, ambos criados como menino e não mudaram de sexo.

## VII. DISCUSSÃO

Os resultados da pesquisa mostraram que somente 11,43% (4) dos 35 pacientes foram criados no sexo masculino, nenhum dos quais optou pela mudança de sexo. Dos 31 indivíduos criados no sexo feminino, 64,51% (20) não mudaram de sexo. Destes pacientes, 11 mudaram para o sexo masculino, ou seja, 35,48%. De acordo com Walter et al (2010), 60% dos indivíduos criados como meninas mudam para o sexo masculino após a puberdade e, de acordo com o estudo de prevalência realizado por Cohen-Kettenis (2005), 63% optam pela mudança, um resultado bastante divergente do encontrado na pesquisa.

Yang et al (2012), trazem que a 72% dos pacientes com a deficiência é inicialmente atribuído o sexo feminino. No presente estudo, do total de 66 pacientes com informação sobre o sexo de criação, 71,21% (47) foram criados no sexo feminino, um valor muito próximo do encontrado na literatura. Já no grupo de pacientes com idade igual ou superior a 12 anos, especificamente, o resultado foi de 88,57% (31), o que pode refletir uma melhoria na realização do diagnóstico com o passar dos anos.

Ao final dos estudos, dos 35 pacientes com mais de 12 anos, 15 escolheram ser do sexo masculino e 20, do sexo feminino, ou seja, após o diagnóstico e avaliação psicológica ou, simplesmente, após ser oferecido ao paciente a possibilidade de mudança de sexo, mais da metade (57,14%) deles optou pelo sexo feminino. A revisão da literatura mostrou que a escolha pela mudança de sexo é um processo que está sob a influência de fatores muito subjetivos, o indivíduo pode ter uma identidade de gênero e escolher manter, socialmente, um papel de gênero oposto a esta identidade, o resultado disso é que o indivíduo pode ter um objeto de escolha que diverge da sua identificação. Essa questão não pôde ser avaliada nos artigos utilizados, pois raros foram os relatos de caso que trouxeram uma avaliação psicológica, ainda que superficial, com a finalidade de avaliar a adequação de gênero. Apesar de a quantidade de pacientes criados no sexo masculino ser muito inferior, o fato de que mais da metade dos pacientes optou por permanecer no sexo feminino não pode ser ignorado. Existe a possibilidade de que a escolha tenha sido feita na intenção de facilitar a vida social, tendo em vista que a mudança de sexo é um processo complicado, mas em condições ideais, essas pessoas fizeram suas escolhas priorizando o próprio bem estar, o qual também é dependente de

outros fatores, porém subentende-se que viver em um corpo cujo gênero é o oposto daquele com o qual se identifica seja uma condição causadora de grande sofrimento. A análise desses resultados reflete como é difícil a atuação dos profissionais de saúde frente a essa emergência pediátrica, pois no primeiro momento da avaliação é impossível determinar a identidade de gênero que será adotada pelo indivíduo.

Segundo Sahakitrungruang et al (2008), o que vinha sendo sugerido é que a todos os indivíduos com deficiência de 5 $\alpha$ -redutase tipo 2 fosse atribuído o sexo masculino, independente do aspecto da genitália externa ao nascimento, tendo em vista a história natural da doença. Neste caso, como seria a vida sexual dos adultos que nasceram com a genitália externa apresentando virilização gravemente comprometida? Sendo estes pacientes criados no sexo feminino, a gonadectomia precoce seria capaz de prevenir a disforia de gênero que ocorre na puberdade?

Nos casos relatados por Kim et al (2006), de duas irmãs coreanas de 13 e 14 anos, e por Fénichel et al (2013), de quatro atletas femininas de 18, 20, 20 e 21 anos, a ausência da gonadectomia precoce não parece, de acordo com o que é apresentado nos artigos, ter impactado na identidade de gênero destas pacientes, todas optaram por permanecer do sexo feminino, realizando a gonadectomia posteriormente.

Nos casos apresentados por Yang et al. (2012) vemos duas pacientes de 14 anos, somente uma escolheu a mudança de sexo, sendo que no artigo fica claro que a outra paciente passou pela virilização característica dos indivíduos com deficiência de 5 $\alpha$ -redutase tipo 2, apesar disso os autores ainda descrevem seu fenótipo como sendo predominantemente feminino. Este, um caso semelhante descrito por Skordis et al. (2011) e mais tantos outros exemplos existem para mostrar que não pode existir um padrão de conduta para lidar com os portadores da deficiência de 5 $\alpha$ -redutase.

De acordo com Houk et al. (2005) a cirurgia deve ser adiada até o indivíduo ser capaz de compreender o significado de suas escolhas. No caso relatado o paciente começa o acompanhamento psiquiátrico com a idéia de realizar a cirurgia feminilizante e, dois anos depois, passou a se identificar com o sexo masculino.

A relevância dos aspectos culturais na escolha pelo sexo pode ser vista em vários estudos, entre eles o relato de casos de Zhang et al (2011), cujos três pacientes criados como do sexo feminino optaram pela mudança. Os três pacientes eram procedentes da China, um país reconhecidamente machista e patriarcal, que coloca a mulher sempre em posição submissa ao homem. Savas Erdevé et al (2010) traz que a maioria dos indivíduos criados como do sexo feminino e optaram pela mudança para o sexo masculino são provenientes de países em desenvolvimento, sugerindo também a relevância do papel social de cada gênero na escolha, pois, segundo os autores, pacientes provenientes destas localidades tendem a optar pelo sexo que possibilita uma ascensão social mais fácil. De fato, é de se esperar que o reconhecimento da força de trabalho feminina esteja mais à frente nos outros países, mas as dificuldades impostas pelo mercado de trabalho devido à ideia torpe de que a mulher é menos capaz do que o homem para o trabalho está presente em todas as partes do mundo, porém de forma velada.

Mesmo com tantos anos de estudo sobre a doença, relatada pela primeira vez em 1961, não foi possível estabelecer sequer uma relação entre fenótipo e grau de mutação enzimática, quanto mais pré-determinar algo tão subjetivo como a identidade de gênero. De acordo com informações trazidas por Skordis et al (2011), na avaliação psicológica de crianças com distúrbios do desenvolvimento sexual, são utilizados critérios como preferências de brincadeiras e objetos, trejeitos e comportamento emocional mais presentes nos hábitos de pessoas de determinado sexo de nascimento, como critérios para determinação da identidade de gênero. Entretanto, na sociedade atual, muitas dessas preferências, atitudes ou características, se misturam entre indivíduos de ambos os sexos, de forma que não atuam como fatores determinantes, se é que algum dia o fizeram, ignorar isso é deixar prevalecer uma abordagem homofóbica e segregacionista. Um indivíduo pode ter uma identidade de gênero que não vai de encontro ao papel de gênero ou a identidade sexual que a sociedade impõe para o mesmo, mas se sentir muito bem com isso e é essa a realização que deve ser o objetivo da equipe de saúde responsável pelos pacientes portadores de deficiência de 5 $\alpha$ -redutase tipo 2.

## VIII. CONCLUSÕES

1. O tratamento de um indivíduo portador de deficiência de 5 $\alpha$ -redutase tipo 2 ou outro distúrbio do desenvolvimento sexual é desafiador.
2. Muitos dos pacientes criados no sexo feminino optam pela mudança de sexo, porém a quantidade indivíduos que opta pelo sexo feminino, de acordo com os resultados, é maior do que a que opta pelo sexo masculino.
3. Ainda não é possível, com o conhecimento científico existente na atualidade, estabelecer com segurança o sexo de criação que melhor vai satisfazer o indivíduo diagnosticado com a deficiência de 5 $\alpha$ -redutase quando este atingir a idade adulta.
4. A melhor forma de proceder continua sendo informar e aconselhar os familiares e pacientes, quando possível, fornecendo recursos capazes de os auxiliar em suas escolhas.

## IX. SUMMARY

**5 $\alpha$ -Reductase type 2 deficiency: review of literature.** The 5 $\alpha$ -reductase type 2 deficiency is an autosomal recessive disorder where the main phenotypic manifestation is genital ambiguity. The 5 $\alpha$ -reductase enzyme acts in the conversion of testosterone into dihydrotestosterone, the hormone responsible for the male genitalia development. As in other forms of disorders of sexual development, patients with 5 $\alpha$ -reductase deficiency require multi-service focused on the best fit with the patient's sexual identification. **Objectives:** To conduct a systematic review of literature of the last ten decades, checking the sex of creation of the patients described in the literature in this period and if there was a change of sex in patients over 12 years. **Methods:** Literature review using the sources of PubMed and Lilacs data. There were considered only the articles published in the last ten years, in English, Portuguese and Spanish. The search terms used were: “DSD XY 46”, “male pseudohermaphroditism”, “SRD5A2” and “5 $\alpha$ -reductase deficiency”. **Results:** There were 23 reports of cases in which the cases of 67 patients have been described. Of these patients, 47 were recorded as girls at birth, as 19 boys and had no information about the gender of rearing. Of the 67 patients, thirty-two were less than 12 years, which were excluded from the study. Of the remaining 35, 31 were raised as girls, 4 as boys and 11 have changed sex, all of them from female to male. One patient was still in psychological evaluation for determination of gender identity. **Discussion:** Prevalence of sex change at puberty is high, but many patients choose to remain female. **Conclusion:** Pass by hormonal changes at puberty does not necessarily determine a change in gender identity.

**Palavras chave:** DSD 46 XY, male pseudohermaphroditism, SRD5A2, 5 $\alpha$ -reductase deficiency.

## X REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Barcelos IHK. Avaliação por imagem. In: Maciel-Guerra AT, Guerra-Júnior G, organizadores. *Menino ou menina? Distúrbios da Diferenciação do Sexo*. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio Ltda; 2010. p. 340-7.
- 2) Berne RM, Levy MM, Koeppen BM, Atanton BA. *Fisiologia*. 5ª ed. São Paulo: Elsevier; 2004.
- 3) Bertelloni S, Scaramuzzo RT, Parrini D, Baldinotti F, Tumini S, Ghirri P. Early Diagnosis of 5 $\alpha$ -Reductase Deficiency in Newborns. *Sex Dev* 2007;1:147–51.
- 4) Bley AM, Turato ER, Rivorêdo CRSF, Silva RBP, Maciel-Guerra AT, Marques-de-Faria AP, Guerra-Júnior G, Baptista MTM. Sexual difference, identification and object choice in individuals with sex differentiation disorders. *RevLatinoamPsicopat Fund* 2012 Set; 15(3):464-81.
- 5) Chan AO, But BW, Lau GT, Lam AL, Ng KL, Lam YY, Lee CY, Shek CC. Diagnosis of 5 $\alpha$ -reductase 2 deficiency: a local experience. *Hong Kong Med J* 2009 Apr;15(2):130-5.
- 6) Chan AOK, But BWM, Lee CY, Lam YY, Ng KL, Tung JYL, Kwan EYW, Chan YK, Tsui TKC, Lam ALN, Tse WY, Cheung PT, Shek CC. Diagnosis of 5 $\alpha$ -reductase 2 deficiency: is measurement of dihydrotestosterone essential?. *ClinChem* 2013; 59(5):798-806.
- 7) Chávez B, Valdez E, Vilchis F. Uniparental disomy in steroid 5 $\alpha$ -reductase 2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3147–3150.
- 8) Cheon CK. Practical approach to steroid 5 $\alpha$ -reductase type 2 deficiency. *Eur J Pediatr* 2011 Jan;170(1):1-8.
- 9) Choi JH, Kim GH, Seo EJ et al. Molecular analysis of the AR and SRD5A2 genes in patients with 46, XY disorder of sex development. *J PediatrEndocrinolMetab* 2008; 21:545–53.
- 10) Cohen-Kettenis PT. Gender change in 46,XY persons with 5 $\alpha$ -reductase-2 deficiency and 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. *Arch Sex Behav* 2005 Aug; 34(4):399-410.
- 11) Damiani D, Setian N, Kuperman H, Manna TD, Dichtchekian V. Genitália ambígua: diagnóstico diferencial e conduta. *ArqBrasEndocrinolMetab* 2001 Fev; 45(1):37-48.



- 12) Damiani D, Steinmetz L. Critérios Diagnósticos. In: Maciel-Guerra AT, Guerra-Júnior G, organizadores. *Menino ou menina? Distúrbios da Diferenciação do Sexo*. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio Ltda; 2010. p. 75-8.
- 13) Fénichel P, Paris F, Philibert P, Hiéronimus S, Gaspari L, Kurzenne JY, Chevallier P, Bermon S, Chevalier N, Sultan C. Molecular diagnosis of 5 $\alpha$ -reductase deficiency in 4 elite young female athletes through hormonal screening for hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Jun; 98(6):E1055-9.
- 14) Fernández-Cancio M, Rodó J, Andaluz P, Martínez de Osaba MJ, Rodríguez-Hierro F, Esteban C, Carrascosa A, Audí L. Clinical, biochemical and morphologic diagnostic markers in an infant male pseudohermaphrodite patient with compound heterozygous mutations (G115D/R246W) in SRD5A2 gene. *Horm Res* 2004; 62(5):259-64.
- 15) Guerra-Júnior G, Maciel-Guerra AT. The role of the pediatrician in the management of children with genital ambiguities. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83:184–91.
- 16) Guerra-Júnior G, Mello MP. Deficiência de 5-alfa-redutase tipo 2. In: Maciel-Guerra AT, Guerra-Júnior G, organizadores. *Menino ou menina? Distúrbios da Diferenciação do Sexo*. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio Ltda; 2010. p. 263-74.
- 17) Hackel C, Oliveira LEC, Toralles MB, Silva DN, Tonini MMO, Ferraz LFC, et al. Deficiência de 5 $\alpha$ -redutase tipo 2: experiências de Campinas (SP) e Salvador (BA). *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005 Fev; 49(1):103-11.
- 18) Houk CP, Damiani D, Lee PA. Choice of Gender in 5 $\alpha$ -Reductase Deficiency: A Moving Target. *J Pediatr Endocr Met* 2005; 18:339-45.
- 19) Imperato-McGinley J, Zhu YS. Androgens and male physiology the syndrome of 5 $\alpha$ -reductase-2 deficiency. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 30(198):51–9.
- 20) Kang HJ, Imperato-McGinley J, Zhu YS, Rosenwaks Z. The effect of 5 $\alpha$ -reductase-2 deficiency on human fertility. *Fertil Steril* 2014 Feb; 101(2):310-6.
- 21) Kim SH, Kim KS, Kim GH, Kang BM, Yoo HW. A novel frameshift mutation in the 5 $\alpha$ -reductase type 2 gene in Korean sisters with male pseudohermaphroditism. *Fertil Steril* 2006 Mar; 85(3): 750.e9-12.

- 22) Ko JM, Cheon CK, Kim GH, Kim SH, Kim KS, Yoo HW. Clinical Characterization and Analysis of the SRD5A2 Gene in Six Korean Patients with 5 $\alpha$ -Reductase Type 2 Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2010;73:41–8.
- 23) Lee PA, Hughes IA, Houk CP, Ahmed SF. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol* 2006 June; 2(3):148-162.
- 24) Leme de Calais FL, Soardi FC, Petroli RJ, Lusa AL, de Paiva E Silva RB, Maciel-Guerra AT, Guerra-Júnior G, de Mello MP. Molecular diagnosis of 5 $\alpha$ -reductase type II deficiency in Brazilian siblings with 46,XY disorder of sex development. *Int J Mol Sci* 2011;12(12):9471-80.
- 25) Maimoun L, Philibert P, Cammas B, Audran F, Pienkowski C, Kurtz F, Heinrich C, Cartigny M, Sultan C. Undervirilization in XY newborns may hide a 5 $\alpha$ -reductase deficiency: report of three new SRD5A2 gene mutations. *Int J Androl* 2010 Dec;33(6):841-7.
- 26) Marks LS. 5 $\alpha$ -reductase: history and clinical importance. *Rev Urol* 2004; 6(9):s11-21.
- 27) Matsubara K, Iwamoto H, Yoshida A, Ogata T. Semen analysis and successful paternity by intracytoplasmic sperm injection in a man with steroid 5 $\alpha$ -reductase-2 deficiency. *Fertil Steril* 2010 Dec;94(7):2770.e7-10.
- 28) Mello MP, Soardi FC. Genes envolvidos na determinação sexual. In: Maciel-Guerra AT, Guerra-Júnior G, organizadores. Menino ou menina? Distúrbios da Diferenciação do Sexo. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio Ltda; 2010. p. 3-14.
- 29) Mendonça BB. Consenso sobre o tratamento de pacientes portadores de distúrbios da diferenciação do sexo. In: Maciel-Guerra AT, Guerra-Júnior G, organizadores. Menino ou menina? Distúrbios da Diferenciação do Sexo. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio Ltda; 2010. p. 79-88.
- 30) Miranda ML, Bustorff-Silva JM. Correção cirúrgica das ambiguidades genitais durante a infância. In: Maciel-Guerra AT, Guerra-Júnior G, organizadores. *Menino ou menina? Distúrbios da Diferenciação do Sexo*. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio Ltda; 2010. p. 421-31.
- 31) Moraes SG, Maciel-Guerra AT, Guerra-Júnior G. Aspectos embriológicos. In: Maciel-Guerra AT, Guerra-Júnior G, organizadores. Menino ou menina? Distúrbios da Diferenciação do Sexo. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio Ltda; 2010. p. 15-26.

- 32) Nie M, Zhou Q, Mao J, Lu S, Wu X. Five novel mutations of SRD5A2 found in eight Chinese patients with 46, XY disorders of sex development. *Mol Hum Reprod* 2011 Aug; 17(1): 57-62.
- 33) Praveen EP, Desai AK, Khurana ML, Philip J, Eunice M, Khadgawat R, Kulshrestha B, Kucheria K, Gupta DK, Seith A, Ammini AC. Gender Identity of Children and Young Adults with 5 $\alpha$ -Reductase Deficiency. *J Pediatr Endocr Met* 2008; 21:173-9.
- 34) Rey R, Grinspon R. Aspectos endócrinos. In: Maciel-Guerra AT, Guerra-Júnior G, organizadores. *Menino ou menina? Distúrbios da Diferenciação do Sexo*. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio Ltda; 2010. p. 27-57.
- 35) Sahakitrungruang T, Wacharasindhu S, Yeetong P et al (2008) Identification of mutations in the SRD5A2 gene in Thai patients with male pseudohermaphroditism. *FertilSteril* 2008; 90:e11–e15.
- 36) Savas Erdeve S, Aycan Z, Berberoglu M, Siklar Z, Hacıhamdioglu B, Sipahi K, Akar N, Ocal G. A novel mutation of 5 $\alpha$ -steroid reductase 2 deficiency (CD 65 ALA-PRO) with severe virilization defect in a Turkish family and difficulty in gender assignment. *Eur J Pediatr* 2010 Aug; 169(8):991-5.
- 37) Shabir I, Khurana ML, Marumudi E, Khadgawat R, Ammini AC. Novel nucleotide insertions in two unrelated Indian patients with 5 $\alpha$  reductase 2 deficiency leading to premature termination of SRD5A2 enzyme. *Steroids* 2013 Sep; 78: 1159-63.
- 38) Shabir I, Marumudi E, Khurana ML, Khadgawat R Novel mutation of SRD5A2 gene in a patient with 5 $\alpha$ -reductase 2 deficiency from India. *BMJ Case Reports* 2012 [acesso em 14 fev 2016], bcr2012007060. Disponível em: <http://doi.org/10.1136/bcr-2012-007060>
- 39) Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM. Aspectos psicológicos. In: Maciel-Guerra AT, Guerra-Júnior G, organizadores. *Menino ou menina? Distúrbios da Diferenciação do Sexo*. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio Ltda; 2010. p. 59-72.
- 40) Skordis N, Shamma C, Efstathiou E, Sertedaki A, Neocleous V, Phylactou L. Late diagnosis of 5 $\alpha$  steroid-reductase deficiency due to IVS12A>G mutation of the SRD5a2 gene in an adolescent girl presented with primary amenorrhea. *Hormones* (Athens) 2011 Jul-Sep; 10(3):230-5.

- 41) Sultan C, Paris F, Terouanne B, Balaguer P, Georget V, Poujol N, Jeandel C, Lumbroso, Nicolas JC. Disorders linked to insufficient androgen action in male children. *Hum Reprod Update* 2001; 7:314–322.
- 42) Traish AM. 5 $\alpha$ -reductases in human physiology: an unfolding story. *Endocr Pract* 2012 Nov/Dec; 18(6):965-75.
- 43) Tsai MC, Chou YY, Lin SJ, Tsai LP. A novel SRD5A2 mutation in a Taiwanese newborn with ambiguous genitalia. *Kaohsiung J Med Sci* 2012; 28:231-5.
- 44) Vilchis F, Valdez E, Ramos L et al. Novel compound heterozygous mutations in the SRD5A2 gene from 46, XY infants with ambiguous external genitalia. *J Hum Genet* 2008; 53:401–6.
- 45) Walter KN, Kienzle FB, Frankenschmidt A, Hiort O, Wudy SA, Werf-Grohmann N, Superti-Furga A, Schwab KO. Difficulties in Diagnosis and Treatment of 5 $\alpha$ -Reductase Type 2 Deficiency in a Newborn with 46,XY DSD. *Horm Res Paediatr* 2010;74:67–71.
- 46) Wisniewski AB, Mazur T. 46,XY DSD with Female or Ambiguous External Genitalia at Birth due to Androgen Insensitivity Syndrome, 5 $\alpha$ -Reductase-2 Deficiency, or 17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Deficiency: A Review of Quality of Life Outcomes. *Int J Pediatr Endocrinol* 2009; 2009:567430.
- 47) Yang Y, Wang BA, Guo QH, Dou JT, Lv ZH, Ba JM, Lu JM, Pan CY, Mu YM. Clinical and genetic analysis of three Chinese patients with steroid 5 $\alpha$ -reductase type 2 deficiency. *J Pediatr Endocr Met* 2012; 25(11-12): 1077-82.
- 48) Yuan-Shan ZHU, Li-qun CAI. Effects of male sex hormones on gender identity, sexual behavior, and cognitive function. *J Cent South Univ* 2006; 31(2):149-160.
- 49) Zanotti SV, Xavier HVS. Atenção à saúde de pacientes com ambiguidade genital. *Arq bras psicol* 2011; 63(2):1-121.
- 50) Zhang H, Pan J, Ji H, Wang Y, Shen W, Liu L, et al. Long-term evaluation of patients undergoing genitoplasty due to disorders of sex development: results from a 14-year follow-up. *Scientific World Journal* 2013; 1-7.
- 51) Zhang M, Yang J, Zhang H, Ning G, Li X, Sun S. A Novel SRD5A2 Mutation with Loss of Function Identified in Chinese Patients with Hypospadias. *Horm Res Paediatr* 2011;76:44–9.
- 52) Zhu H, Liu W, Han B, Fan M, Zhao S, Wang H, Lu Y, Pan C, Chen F, Chen M, Song H, Cheng K, Qiao J. Phenotypic and molecular characteristics in eleven

Chinese patients with 5 $\alpha$ -reductase Type 2 deficiency. *Clin Endocrinol* 2014; 81(5):711-20.

## X. ANEXO I

**Tabela: Sistematização das informações do artigos revisados**

AUTOR ANO DE PUBLICAÇÃO	IDADE DO DIAGNÓSTIC O	SEXO DE CRIAÇÃO		MUDOU DE SEXO
		F	M	
Shabir I et al. 2013	3 - 11 anos	0	2	2NA
Walter KN et al. 2010	<2 anos	0	1	1NA
Kim SH et al. 2006	13 - 14 anos	2	0	2N
Tsai MC et al. 2012	<1 ano	0	1	1NA
Fénichel P et al. 2013	18 -21 anos	4	0	4N
Leme de Calais FL et al. 2011	12.5 - 17 anos	2	0	1 S 1NI
Bertelloni S et al. 2007	<1 mês	0	3	3NA
Maimoun L et al. 2011	15.7 - 24 anos	4	0	1 S 3 N
Nie M et al. 2011	0.5 - 28 anos	7	1	1 S 3N 4 NA
Ko JM et al. 2010	3 meses - 14 anos	5	1	2N 4 NA
Skordis N et al. 2011	14 anos	1	0	1N
Maimoun L et al. 2010	<1 mês	2	2	4NA
Shabir I et al. 2012	14 anos	0	1	1N
Sahakitrungruang T et al. 2008	11 - 24 meses	1	1	2NA
Yang Y et al. 2012	11 - 14 anos	3	0	1S 1N 1 NA

AUTOR ANO DE PUBLICAÇÃO	IDADE DO DIAGNÓSTIC O	SEXO DE CRIAÇÃO		MUDOU DE SEXO
		F	M	
Zhang M et al. 2011	14 - 21 anos	3	0	3 S
Skordis N et al. 2010	<1 mês - 14 anos	5	0	1NI 4NA
Matsubara K et al. 2010	29 anos	0	1	1N
Savas Erdeve S et al. 2010	9 anos	1	0	1NA
Chan AO et al. 2009	4.5 – 26 anos	1	4	2N 4NA
Fernández-Cancio M et al. 2004	13 anos	1	0	1NI
Praveen EP et al. 2008	3 -18 anos	4	1	3S 1N 1NA
Houk CP et al. 2005	12 anos	1	0	1 S
	67* Casos Diagnóstico: 0-29 anos	47	19	11 S (F→M) 19 N 5 NI 32 NA

S Sim; N Não; NA Não se Aplica; NI Não Informado.

\*Um paciente sem informação quanto ao sexo de criação.