

## Hermafroditismo Verdadeiro: Diagnóstico e Tratamento

*Autoria: Sociedade Brasileira de  
Endocrinologia e Metabologia  
Sociedade Brasileira de Pediatria*

---

**Elaboração Final:** 8 de setembro de 2004

**Participantes:** Guerra-Júnior G, Damiani D

---

---

*O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

## **DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:**

Pesquisa bibliográfica ampla nas bases de referências MEDLINE.

## **GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:**

**A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

**B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

**C:** Relatos de casos (estudos não controlados).

**D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## **OBJETIVO:**

Fornecer orientações sobre o diagnóstico e o tratamento do hermafroditismo verdadeiro.

## **CONFLITO DE INTERESSE:**

Nenhum conflito de interesse declarado.

## INTRODUÇÃO

Na maior parte do mundo, o Hermafroditismo Verdadeiro (HV) é uma causa rara de ambigüidade genital, variando de 2% a 10%; no entanto, na África do Sul, corresponde a cerca de 50% dos casos de intersexo<sup>1</sup>(C).

Está incluído entre os distúrbios da determinação gonadal, porém com etiopatogenia ainda desconhecida<sup>2</sup>(C).

Clinicamente, pode se apresentar com os mais variados graus de ambigüidade genital, ou, até mesmo, durante a puberdade, com o aparecimento de características heterossexuais, ou, ainda, na vida adulta, com infertilidade ou neoplasia gonadal<sup>1</sup>(C)<sup>3,4</sup>(D).

O diagnóstico é realizado com a comprovação histológica de tecido gonadal masculino e feminino no mesmo indivíduo, não necessariamente na mesma gônada (ovotéstis)<sup>1</sup>(C)<sup>3</sup>(D).

O tratamento clínico (reposição hormonal) e cirúrgico (correção da genitália interna e externa) vai depender da opção do sexo de criação a ser definida pela equipe médica em conjunto com a família; decisão esta nem sempre fácil de ser feita<sup>3</sup>(C).

## ETIOPATOGENIA

Cerca de 60% dos casos apresentam cariótipo 46,XX,20%, mosaicos (46,XX/46,XY; 46,XX/47,XXY; 46,XX/47,XXY; 45,X/46,XX/47,XXY, entre outros) ou quimera (46,XX/46,XY), 15%, 46,XY, e cerca de 5% dos casos com aberrações estruturais do cromossomo Y, com ou sem mosaicismo [(46,X,del(Yq), entre outros]. O mosaicismo de cromossomos sexuais pode ser evidente ou não (críptico)<sup>1,5-8</sup>(C)<sup>3</sup>(D).

No entanto, esta distribuição de constituição cromossômica pode variar de acordo com a região estudada, com predomínio evidente do cariótipo 46,XX, na África e do cariótipo 46,XY, no Japão e em algumas regiões da América do Sul<sup>1,9</sup>(C)<sup>10</sup>(B).

A maior parte dos hermafroditas com cariótipo 46,XX são SRY (em sangue periférico ou fibroblasto) negativos<sup>5,7,8,11-13</sup>(C).

No entanto, quando a avaliação do SRY é feita no tecido gonadal, ou por imunohistoquímica ou por FISH, alguns autores encontram resultados positivos<sup>6,13,14</sup>(C), enquanto que outros permanecem negativos<sup>8</sup>(C). O gene ou genes responsáveis pelo HV nestes pacientes ainda não foram identificados<sup>12</sup>(C).

Existe a descrição, na literatura, da presença em uma mesma família de homens 46,XX e HV 46,XX, todos SRY negativos. O estudo de famílias como esta sugere um padrão de herança autossômico dominante ou dominante ligado ao X, com expressividade variável<sup>15,16</sup>(C)<sup>17</sup>(D). Nos casos de mutação do gene ligado ao X, foi postulada a hipótese de que a inativação ao acaso do X levaria ao HV e a inativação não ao acaso poderia ser a causa do homem 46,XX, o que não se conseguiu provar<sup>15</sup>(C). Estudos com HV 46,XX e SRY negativo não encontraram evidência de dissomia uniparental do cromossomo X<sup>11</sup>(C).

Um pequeno número de famílias com homens XX e HV XX, porém SRY positivos, também já foi descrito e, nestes casos, a inativação do X pode ter papel importante na constituição gonadal dos homens XX<sup>17</sup>(D).

Os indivíduos com HV 46,XY apresentam aparentemente cromossomo Y normal, assim como o SRY. No entanto, estudos de biologia molecular nos ovotéstis destes pacientes mostraram a presença de mosaicismo com SRY normal e com mutação, sugerindo que uma mutação pós-zigótica no SRY pode causar o surgimento de ovotéstis. Acredita-se, assim, que os casos de HV XY decorram de mosaicismo críptico gonadal para o SRY ou outros genes, ou, ainda, um mosaicismo com linhagem 46,XX não identificada<sup>17</sup>(D).

## DIAGNÓSTICO

Esse diagnóstico é obrigatoriamente histopatológico, dependendo da constatação de tecido testicular, caracterizada pela presença de ao menos túbulos seminíferos, com ou sem espermatozoides, juntamente com tecido ovariano, com pelo menos folículos ou *corpora albicantia*, em um mesmo indivíduo, ou numa mesma gônada (ovotéstis) ou em gônadas opostas<sup>1</sup>(C)<sup>3</sup>(D).

De acordo com o tipo de gônada presente e a sua localização, o HV pode ser classificado em:

- Lateral: quando há ovário de um lado e testículo do outro. Corresponde a cerca de 20% dos casos de HV e o ovário é freqüentemente encontrado do lado esquerdo<sup>1</sup>(C).
- Bilateral: tecidos ovariano e testicular presentes em uma mesma gônada na forma de ovotéstis em ambos os lados. Corresponde a cerca de 30% dos casos<sup>1</sup>(C).
- Unilateral: o ovotéstis está presente em um lado e, no outro, encontra-se um ovário, ou um testículo, ou ainda uma gônada disgenética; e em alguns casos, não se encontra tecido gonadal<sup>1</sup>(C).

Nenhuma característica clínica diferencia claramente o HV das outras causas de ambigüidade genital<sup>1</sup>(C)<sup>3</sup>(D)<sup>18</sup>(B).

O espectro de apresentações clínicas vai desde o homem normal e fértil até a mulher normal e fértil. No entanto, na maioria dos casos relatados, existe ambigüidade genital<sup>1,6,7,19,20</sup>(C)<sup>3</sup>(D).

Quanto à genitália interna, há uma variação ampla de apresentação, à semelhança da genitália externa. A diferenciação dos ductos genitais internos usualmente segue a composição gonadal ipsilateral. A maior parte dos pacientes com ovotéstis apresenta um predomínio da diferenciação genital interna para o sexo feminino com derivados müllerianos (útero e trompa)<sup>3(D)19(C)</sup>.

O ovotéstis é a gônada mais freqüente entre os casos de HV, seguido do ovário e, mais raramente, do testículo<sup>1,19,20(C)3(D)18(B)</sup>.

A presença de gônada na saliência labioescrotal ou inguinal, de consistência bipolar e lobulada é sugestiva de ovotéstis, porém a confirmação diagnóstica é sempre histopatológica<sup>1(C)</sup>.

Do ponto de vista hormonal, freqüentemente apresentam valores de testosterona normais, compatível com a presença de células de Leydig, e hormônio anti-mülleriano (HAM) detectável, compatível com células de Sertoli funcionantes. A avaliação da função ovariana não é realizada pela falta de metodologia padronizada<sup>3(D)9,19-21(C)</sup>.

A partir da puberdade, mais de 3/4 desenvolvem aumento de mamas e cerca de 50% menstruam<sup>3(D)19,20(C)</sup>. A ovulação não é rara, e a gravidez e o nascimento de crianças podem ocorrer em pacientes com cariótipo 46,XX<sup>22(C)</sup>. Já foi relatado, ainda, um caso de um pai com HV e cariótipo 46,XY<sup>23(C)</sup>. No entanto, a espermatogênese é rara, pois os túbulos seminíferos, tanto nos ovotéstis, quanto nos testículos de HV, são anormais na maioria dos casos<sup>3(D)</sup>.

A degeneração maligna das gônadas em HV, apesar de rara, já foi descrita em cerca de 2% a

4% dos casos. Os tumores mais freqüentemente encontrados foram o gonadoblastoma, o seminoma, o disgerminoma, e, mais raramente, o cistoadenoma, o tumor de células de Sertoli, o teratoma e o tecomoma. Estes tumores já foram descritos em diferentes gônadas, em casos com diferentes constituições cromossômicas e dos 14 meses de vida aos 80 anos, com média de 25 anos<sup>1(C)</sup>.

Portanto, o diagnóstico do HV inclui uma avaliação clínica cuidadosa, a realização de exames subsidiários, como cariótipo e dosagens hormonais, de exames de imagem, como ultrassonografia, genitografia e, eventualmente, ressonância nuclear magnética. No entanto, somente é confirmado com a realização de laparoscopia, laparotomia ou inguinotomia, as duas primeiras para avaliação da genitália interna e todas para biópsia gonadal, na dependência da localização da gônada, seguida de estudo anatomopatológico desta gônada biopsiada<sup>4,24(D)</sup>.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico de HV deve ser lembrado em todos os casos com ambigüidade genital<sup>3(D)</sup>.

O cariótipo 46,XX/46,XY em paciente com ambigüidade genital sugere fortemente o diagnóstico de HV. No entanto, a presença de cariótipo homogêneo 46,XX ou 46,XY não exclui os procedimentos diagnósticos<sup>3,4(D)</sup>.

Em caso de cariótipo homogêneo 46,XX, os principais diagnósticos diferenciais são com Homem XX (este freqüentemente não apresenta ambigüidade genital e costuma ter SRY positivo) e com Pseudo-hermafroditismo feminino,

em especial a Hiperplasia Congênita das Supra-renais por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase<sup>3,4</sup>(D).

Em caso de cariótipo homogêneo 46,XY, deve-se realizar diagnóstico diferencial com disgenesia gonadal parcial (somente realizada pela análise histopatológica gonadal, sendo que nesta doença as gônadas são compostas por testículos rudimentares e/ou gônadas disgenéticas, estas últimas caracterizadas pela ausência das células germinativas e das com capacidade de produção hormonal) e as diferentes causas de pseudo-hermafroditismo masculino<sup>3,4</sup>(D).

Em caso de mosaïcismo, em especial o 45,X/46,XY, o principal diagnóstico diferencial deve ser a disgenesia gonadal mista, caracterizada por gônada disgenética de um lado e testículo rudimentar de outro<sup>3,4</sup>(D).

## TRATAMENTO

Como em todo caso de ambigüidade genital, não há consenso no tratamento, devendo ser sempre que possível realizado por equipe interdisciplinar, com abordagem holística do paciente e da família<sup>25</sup>(C)<sup>4</sup>(D).

A conduta nos casos de HV depende da faixa etária em que foi feito o diagnóstico e da capacidade funcional dos genitais internos e externos, como na grande maioria dos casos de ambigüidade genital<sup>3</sup>(D).

Quando diagnosticados em idade precoce, a melhor opção de criação é a do sexo feminino, tentando-se, quando possível, preservar a porção ovariana das gônadas com possibilidade de puberdade feminina espontânea, bem como fertilidade, especialmente nos pacientes com cons-

tituição cromossômica 46,XX. Nestes casos, todo o tecido testicular deve ser removido, e a confirmação desta remoção é feita com dosagem de testosterona após estímulo com hCG e/ou dosagem sérica de HAM, que devem ser negativas. O risco de transformação maligna do ovário, em HV, é desconhecido<sup>3,4</sup>(D)<sup>2,26</sup>(C).

No entanto, a porção testicular dos HV é freqüentemente disgenética, sendo descrita uma prevalência de 3% a 4% de gonadoblastoma e/ou germinoma neste tecido gonadal de HV 46,XX<sup>1</sup>(C). Por isso, HV XX criados como homens devem ser gonadectomizados, com colocação de prótese testicular e reposição hormonal na puberdade<sup>3</sup>(D)<sup>21</sup>(C).

Pode-se pensar na opção de sexo masculino nos indivíduos com quimerismo ou 46,XY, especialmente quando houver bom desenvolvimento fállico, ausência de útero ou vagina e presença de testículo de um lado e ovário contralateral. Apesar do risco de malignização gonadal, pode ser tentada a manutenção do tecido testicular na região escrotal<sup>3</sup>(D)<sup>21,26</sup>(C).

Independentemente da opção de sexo de criação, a realização das cirurgias necessárias para correção da genitália interna e, especialmente, da externa, de acordo com a opção feita, torna-se fundamental<sup>4,24</sup>(D).

A reposição hormonal adequada, quando necessária, deve ser realizada na época da puberdade<sup>3</sup>(D)<sup>21</sup>(C).

Paciente com sexo psicológico e social já previamente definidos deve ser adequadamente adaptado, do ponto de vista de correção cirúrgica e reposição hormonal<sup>3,24</sup>(D).

## REFERÊNCIAS

1. van Niekerk WA. True hermaphroditism: an analytic review with a report of 3 new cases. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:890-907.
2. Donahoe PK, Crawford JD, Hendren WH. True hermaphroditism: a clinical description and proposed function for the long arm of the Y chromosome. *J Pediatr Surg* 1978;13:293-301.
3. Krob G, Braun A, Kuhnle U. True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology. *Eur J Pediatr* 1994;153:2-10.
4. Guerra-Junior G. Hermafroditismo verdadeiro. In: Maciel-Guerra AT, Guerra-Júnior G, eds. *Menino ou menina? Os distúrbios da diferenciação do sexo*. 1ª ed. São Paulo: Editora Manole; 2002. p.53-7.
5. Ramsay M, Bernstein R, Zwane E, Page DC, Jenkins T. XX true hermaphroditism in southern African blacks: an enigma of primary sexual differentiation. *Am J Hum Genet* 1988;43:4-13.
6. Hadjiathanasiou CG, Brauner R, Lortat-Jacob S, Nivot S, Jaubert F, Fellous M, et al. True hermaphroditism: genetic variants and clinical management. *J Pediatr* 1994; 125:738-44.
7. Damiani D, Fellous M, McElreavey K, Barboux S, Barreto ES, Dichtchekian V, et al. True hermaphroditism: clinical aspects and molecular studies in 16 cases. *Eur J Endocrinol* 1997;136:201-4.
8. Domenice S, Nishi MY, Billerbeck AE, Carvalho FM, Frade EM, Latronico AC, et al. Molecular analysis of SRY gene in Brazilian 46,XX sex reversed patients: absence of SRY sequence in gonadal tissue. *Med Sci Monit* 2001;7:238-41.
9. Guerra Junior G, de Mello MP, Assumpção JG, Morcillo AM, Marini SH, Baptista MT, et al. True hermaphrodites in the southeastern region of Brazil: a different cytogenetic and gonadal profile. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:519-24.
10. Wiersma R. True hermaphroditism in southern Africa: the clinical picture. *Pediatr Surg Int* 2004;20:363-8.
11. Spurdle AB, Shankman S, Ramsay M. XX true hermaphroditism in southern African blacks: exclusion of SRY sequences and uniparental disomy of the X chromosome. *Am J Med Genet* 1995;55:53-6.
12. Torres L, Lopez M, Mendez JP, Canto P, Cervantes A, Alfaro G, et al. Molecular analysis in true hermaphrodites with different karyotypes and similar phenotypes. *Am J Med Genet* 1996;63:348-55.
13. Queipo G, Zenteno JC, Pena R, Nieto K, Radillo A, Dorantes LM, et al. Molecular analysis in true hermaphroditism: demonstration of low-level hidden mosaicism for Y-derived sequences in 46,XX cases. *Hum Genet* 2002;111:278-83.
14. Ortenberg J, Oddoux C, Craver R, McElreavey K, Salas-Cortes L, Guillen-Navarro E, et al. SRY gene expression in the ovotestes of XX true hermaphrodites. *J Urol* 2002;167:1828-31.

15. McElreavey K, Rappaport R, Vilain E, Abbas N, Richaud F, Lortat-Jacob S, et al. A minority of 46,XX true hermaphrodites are positive for the Y-DNA sequence including SRY. *Hum Genet* 1992;90:121-5.
16. Kuhnle U, Schwarz HP, Lohrs U, Stengel-Ruthkowski S, Cleve H, Braun A. Familial true hermaphroditism: paternal and maternal transmission of true hermaphroditism (46,XX) and XX maleness in the absence of Y-chromosomal sequences. *Hum Genet* 1993;92:571-6.
17. Sarafoglou K, Ostrer H. Familial sex reversal: a review. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:483-93.
18. Wiersma R. Management of the African child with true hermaphroditism. *J Pediatr Surg* 2001;36:397-9.
19. Kofman-Alfaro S, Mendez JP, Ulloa-Aguirre A, Perez-Palacios G. Clinical, cytogenetic, endocrinological and histological studies in true hermaphrodites. *Rev Invest Clin* 1992;44:229-34.
20. Barreto ESA, Damiani D, Dichtchekenian V, Setian N. Hermafroditismo verdadeiro: aspectos clínicos de 14 casos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1996;40:193-7.
21. Aaronson IA. True hermaphroditism. A review of 41 cases with observations on testicular histology and function. *Br J Urol* 1985;57:775-9.
22. Tiltman AJ, Sweerts M. Multiparity in a covert true hermaphrodite. *Obstet Gynecol* 1982;60:752-4.
23. Parvin SD. Ovulation in a cytogenetically proved phenotypically male fertile hermaphrodite. *Br J Surg* 1982;69:279-80.
24. Damiani D. O enigma da determinação gonadal. In: Setian N, ed. *Endocrinologia Pediátrica. Aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente*. 2ª ed. São Paulo: Editora Sarvier;2003. p. 433-7.
25. Walker AM, Walker JL, Adams S, Shi E, McGlynn M, Verge CF. True hermaphroditism. *J Paediatr Child Health* 2000;36:69-73.
26. Nihoul-Fekete C, Lortat-Jacob S, Cachin O, Josso N. Preservation of gonadal function in true hermaphroditism. *J Pediatr Surg* 1984;19:50-5.