

ANOMALII DE DEZVOLTARE SEXUALĂ

Femei versus barbati



- sexul genetic = constitutia genetica a zigotului (XX sau XY) - fecundare
- sexul gonadic = prezenta unui tip de gonada (testicul sau ovar)
- sexul fenotipic
- sexul psihologic

Prin sexualizare se înțelege realizarea unui ansamblu de caractere morfologice, funcționale și psiho-comportamentale care contribuie la formarea și fecundarea gameților, dezvoltarea și nașterea unui copil.

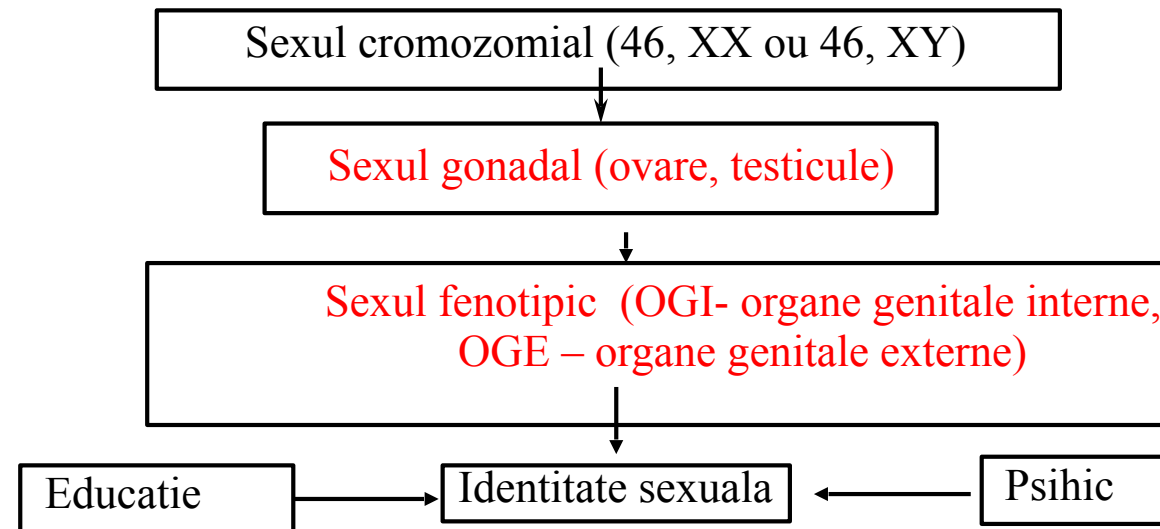
Prima etapă este stabilirea sexului genetic sau cromosomic (XX sau XY), în momentul fecundării.

EXEMPLE DE GENE IMPLICATE ÎN SEXUALIZARE

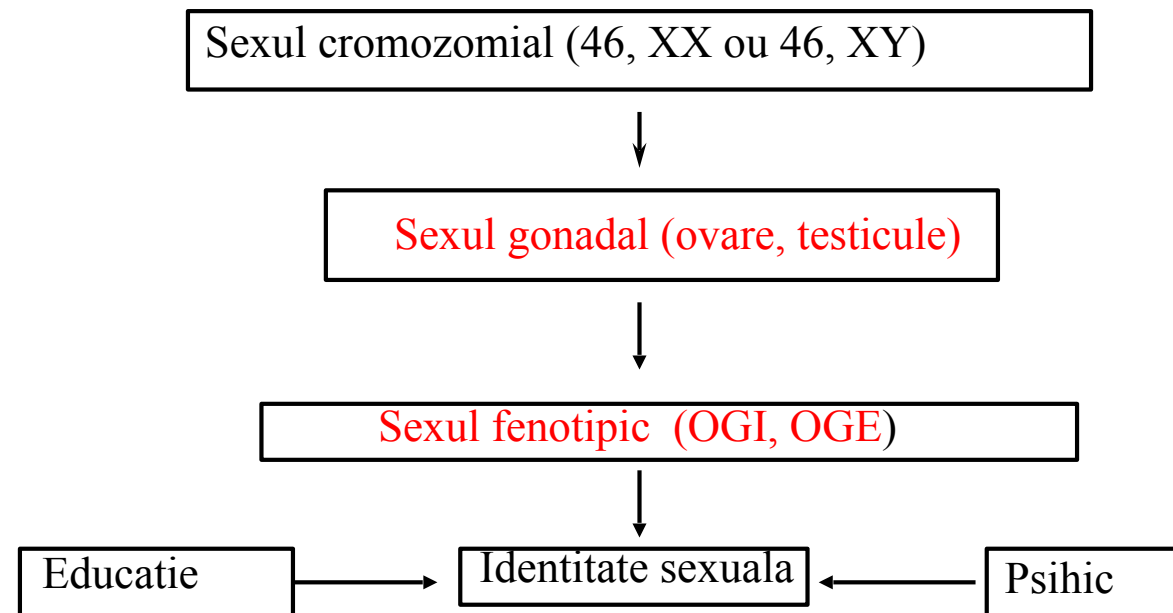
- **WNT4** (1p32-36) - Represia diferențierii celulelor Leydig
- **DMRT1** (9p24.3) - Menținerea tubilor seminiferi după naștere
- **NR5A1** (9q33) - Dezvoltarea gonadelor primitive; reglarea sintezei de hormoni steroidieni
- **WT1** (11p13) - Dezvoltarea gonadelor primitive și a rinichilor; reglarea expresiei SRY
- **SOX9** (17q24) - Inițiază dezvoltarea testiculară; diferențierea celulelor Sertoli
- **AMH** (19p13.3-p13.2) - Regresia canalelor Müller
- **DAX1** (Xp21.3) - Antagonizează efectele SRY
- **SRY** (Yp11) - Inițiază dezvoltarea testiculară

Prin acțiunea unor gene de sexualizare de pe cromozomii X și Y dar și de pe autosomi:

- ❑ **determinismul sexual** (diferențierea sexuală primară) care constă în *formarea gonadelor*
- ❑ **diferențierea sexuală** (diferențierea sexuală secundară) care urmează după dezvoltarea gonadelor și duce la formarea fenotipului sexual, deci a caracterelor sexuale primare (căile genitale interne, organele genitale externe).



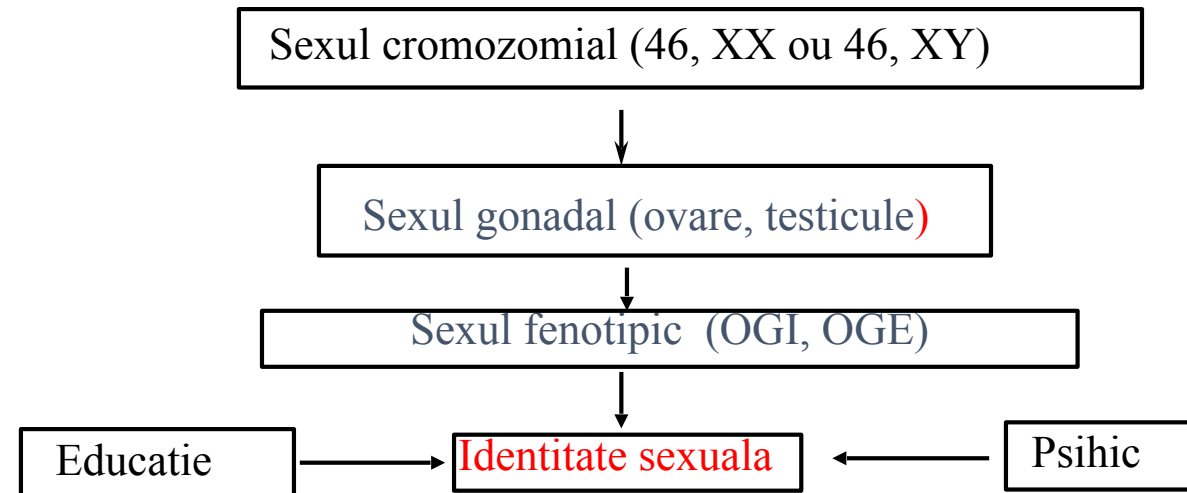
Dezvoltarea sexuală se încheie în cursul vieții fetale. Cu toate acestea, dobândirea capacităților reproductive necesită o serie de modificări fenotipice suplimentare care au loc în cursul pubertății, sunt dependente de hormonii gonadali și vor avea ca rezultat realizarea *caracterelor sexuale secundare*.



După naștere, pe baza configurației OGE, se declară sexul civil și apoi copilul este crescut ca fată sau băiat, într-un mediu socio-cultural adecvat.

La vârsta de 2-3 ani se stabilește *identitatea sexuală* definită prin conștientizarea apartenenței la un anumit sex.

La pubertate, sub acțiunea hormonilor sexuali, se formează caracterele sexuale secundare (*sexul pubertar*) și se edifică *comportamentul sexual* sau expresia publică / socială a identității sexuale



CLASIFICARE ANOMALII DE DEZVOLTARE SEXUALĂ

❑ Anomalii de dezvoltare asociate afectării cromozomilor sexuali

- Sindromul Klinefelter
- Bărbații XX
- Sindromul Turner
- Disgenezia gonadică mixtă
- Hermafroditismul adevărat

❑ Anomalii ale formării sexului gonadic

- Disgenezia gonadică pură
- Disgenezia testiculară
- Sindromul testiculilor absenți

❑ Anomalii ale diferențierii sexuale

- Pseudohermafroditismul feminin
 - Hiperplazia congenitală suprarenaliană
 - Pseudohermafroditismul feminin nonadrenalian
 - Anomalii ale dezvoltării ductelor mulleriene
- Pseudohermafroditismul masculin
 - Anomalii ale sintezei androgenilor
 - Anomalii în acțiunea androgenilor
 - Sindromul de persistență a ductelor mülleriene
 - Defecte în dezvoltarea organelor genitale masculine

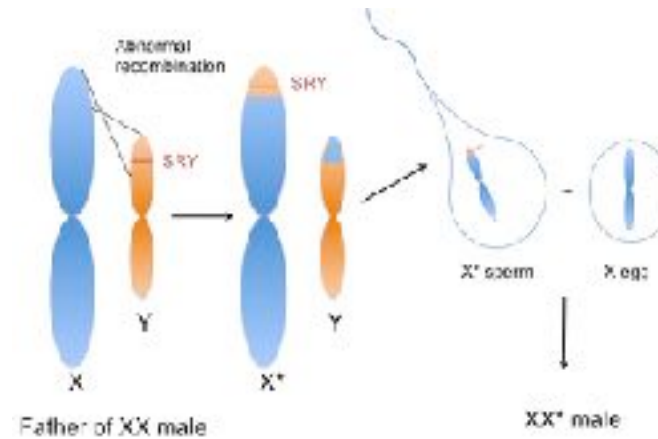
Anomalii de dezvoltare asociate afectării cromozomilor sexuali

- **Sindromul bărbaților XX**
- **Disgenezia gonadică mixtă**
- **Sindromul Turner**
- **Sindromul Klinefelter**
- **Hermafroditismul adevărat**

Sindromul bărbaților XX

- 1 la 20000 nou-născuți cu fenotip masculin
- testicule mici, hialinizare testiculară
- ginecomastie
- azoospermie
- absența oricăror structuri urogenitale de tip feminin
- identitatea psihosocială este de tip masculin
- nivelele plasmaticice ale testosteronului
- nu prezintă probleme cognitive

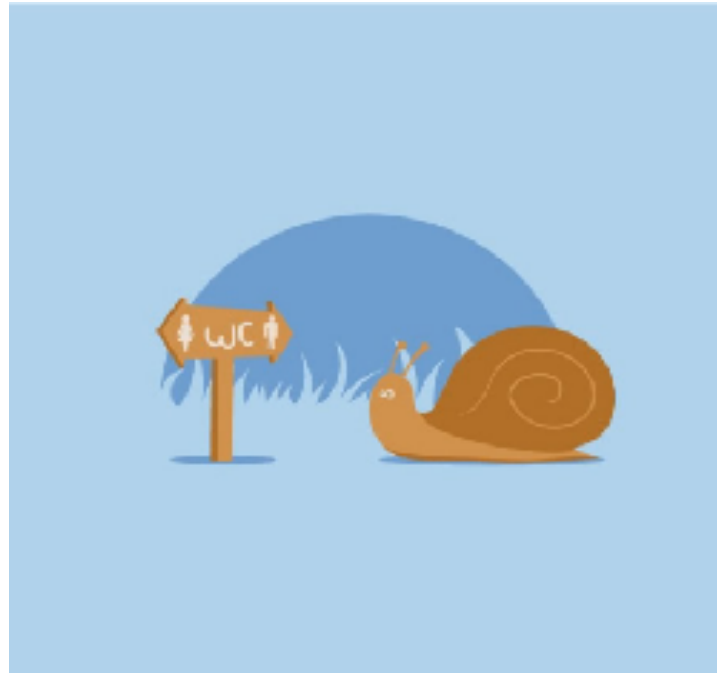
Majoritatea bărbaților XX au translocatii ale unui mic segment din Yp (ce conține gena SRY) pe Xp; există însă și cazuri produse de mutații ale unor gene autosomale implicate în dezvoltarea testiculară.



Disgenezia gonadică mixtă

- ❑ determinată cel mai adesea de mozaicisme 45,X/46XY care apar prin pierderea cromosomului Y în una din primele diviziuni postzigotice.
- ❑ indivizii afectați au de regulă un testicul pe o parte și un ovar fibrozat de cealaltă parte, dar pot exista și testiculi disgenetici sau ovare fibrozate bilateral.
- ❑ fenotipul depinde de proporția și distribuția în organism a celulelor XY. La două treimi din cazuri domină fenotipul feminin, dar cu hipertrofie clitoridiană, sinus urogenital și fuziune parțială labioscrotală. Testiculul este localizat cel mai adesea intraabdominal, dar poate fi prezent și intrainghinal. Aproape invariabil sunt prezente uterul, vaginul și cel puțin o trompă uterină.

Hermafroditismul



Anomalii ale cromosomilor sexuali

Sindromul Klinefelter
Bărbații XX
Sindromul Turner
Disgenezia gonadică mixtă
Hermafroditismul adevărat

Anomalii ale formării sexului gonadic

Disgenezia gonadică pură
Disgenezia testiculară
Sindromul testiculilor absenți

Anomalii ale diferențierii sexuale

Pseudohermafroditismul feminin

Hiperplazia congenitală suprarenaliană
Pseudohermafroditismul feminin nonadrenalian
Anomalii ale dezvoltării ductelor mulleriene

Pseudohermafroditismul masculin

Anomalii ale sintezei androgenilor
Anomalii în acțiunea androgenilor

Sindromul de persistență a ductelor mülleriene
Defecte în dezvoltarea organelor genitale masculine

Hermafroditul adormit (Borghese)



Povestea spune asa...

A fost odata un tanar extrem de frumos, fiu al lui Hermes si al Afroditei.

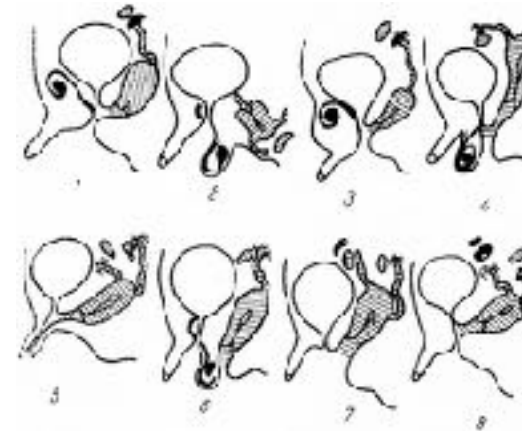
Intr-o zi, in timp ce se scalda intr-un lac, nimfa Salmacis incearca sa il seduca, dar acesta ii refuza avansurile.

Ambitioasa, insa, Salmacis, il roaga pe tatal sau, Poseidon, sa ii uneasca; si, desi contrariat, acesta ii indeplineste dorinta

Si asa... se povesteste ca au aparut hermafroditii , considerati a fi un amestec de caracteristici sexuale masculine si feminine.

Hermafroditismul

- ❑ sunt prezente ambele tipuri de gonade la același individ.
- ❑ există mai multe variante: forme laterale (testicul pe o parte și ovar de cealaltă parte - 40%), forme unilaterale (un ovotestis pe o parte și testicul sau ovar controlateral - 40%) și forme bilaterale (ovotestis de fiecare parte - 20%). OGE sunt de obicei sub formă de peno-clitoris (hipospad) și labio-scrot.
- ❑ Circa două treimi din cazuri prezintă cariotip 46,XX, 10% au cariotip 46,XY iar restul sunt himere (XX/XY produse printr-o dublă fecundare) sau mozaicuri cu cel puțin o linie celulară cu un cromosom Y prezent.



Hermafroditismul adevărat este o condiție în care sunt prezente ambele tipuri de gonade la același individ. Afecțiunea are o incidență necunoscută, până în prezent fiind descrise circa 400 de cazuri. Există mai multe variante: forme laterale (testicul pe o parte și ovar de cealaltă parte – 40%), forme unilaterale (un ovotestis pe o parte și testicul sau ovar controlateral – 40%) și forme bilaterale (ovotestis de fiecare parte – 20%). OGE sunt de obicei sub formă de peno-clitoris (hipospad) și labio-scrot.

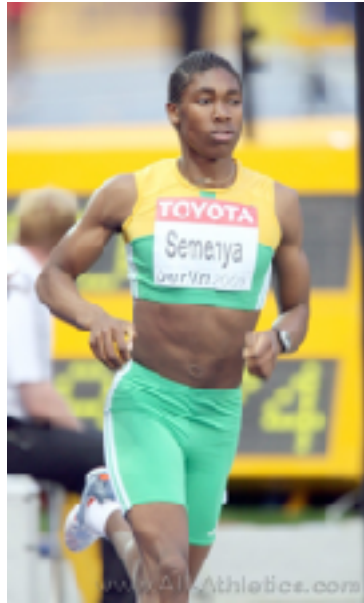
Circa două treimi din cazuri prezintă cariotip 46,XX, 10% au cariotip 46,XY iar restul sunt himere (XX/XY produse printr-o dublă fecundare) sau mozaicuri cu cel puțin o linie celulară cu un cromosom Y prezent.

După naștere, în urma explorării gonadelor și a stabilirii sexului genetic, se propune părinților alegerea sexului copilului, ablația sexului la care se renunță și , ulterior, inițierea tratamentului hormonal care va permite dezvoltarea normală a structurilor sexuale selecționate.

"L'hermaphrodite de Nadar"
1860



"Hermafrodiți" celebri



Caster Semenya - atletă



Sarah Gronert - tenismenă



Thomas Vitiello - Secret Story 4

Se pare ca cei mai mulți dintre ei sunt pseudo-hermafrodiți masculini, cu excepția lui Thomas Vitiello, care este un hermafrodit adevărat

Pseudohermafroditismele - afecțiuni în care există sex genetic și gonadic corespunzător
clar unui anumit sex, dar prezintă o ambiguitate a organelor sexuale externe

Sexul genetic nu corespunde aparenței fizice !!!

Pseudo-hermafroditismul feminin

- ▣ cariotipul este XX
- ▣ ovarele sunt prezente
- ▣ grad variabil de virilizare a tractului genital, din cauza excesului de androgeni în cursul vieții fetale

Exista mai multe mecanisme etiopatogenice :

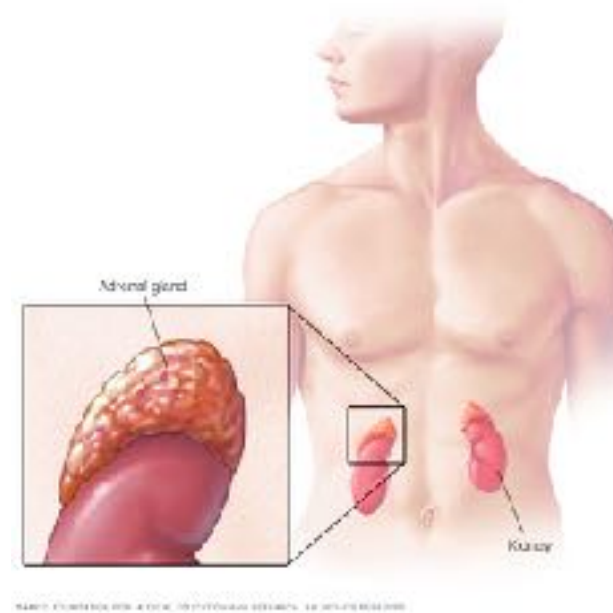
· **Hiperplazia congenitală suprarenaliană** este cauza cea mai frecventă de pseudohermafroditism feminin și este consecința unor anomalii în căile de sinteză a hormonilor steroidieni la nivelul glandei suprarenale. Cea mai frecventă formă de este cauzată **de deficitul de 21 hidroxilază**

· Pseudohermafroditismul feminin nonadrenalian poate fi determinat de mutații la nivelul genei care codifică *aromataza placentară* (CYP19) care cauzează virilizarea embrionilor feminini datorită conversiei deficitare a androgenilor în estrogeni.

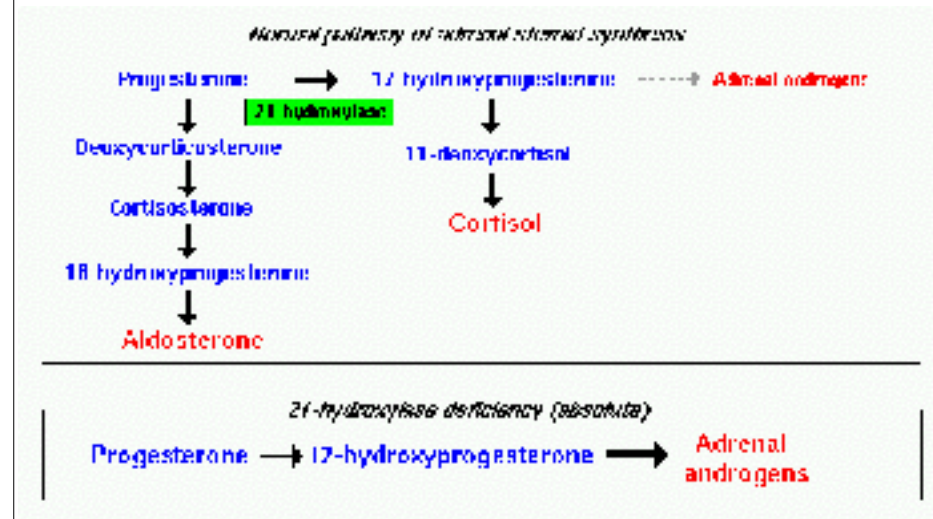
· Pseudohermafroditismul feminin poate apărea, de asemenea, ca urmare a unor *tumori ovariene virilizante* (precum areoblastoame sau luteoame) sau mai rar ca urmare a unor *tumori virilizante suprarenaliene*.

Hiperplazia congenitală de suprarenale

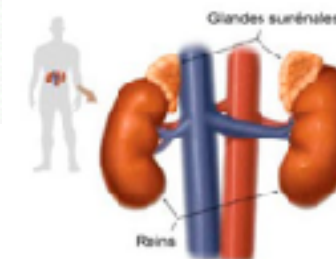
- ❑ producție anormală de hormoni suprarenalieni,
- ❑ perturbarea creșterii și pubertății - în absența tratamentului
- ❑ prezenta unor anomalii importante ale organelor sexuale la fete, o tulburare de creștere și o pubertate precocă, dar și o deshidratare ce poate implica prognosticul vital la nou-născut.



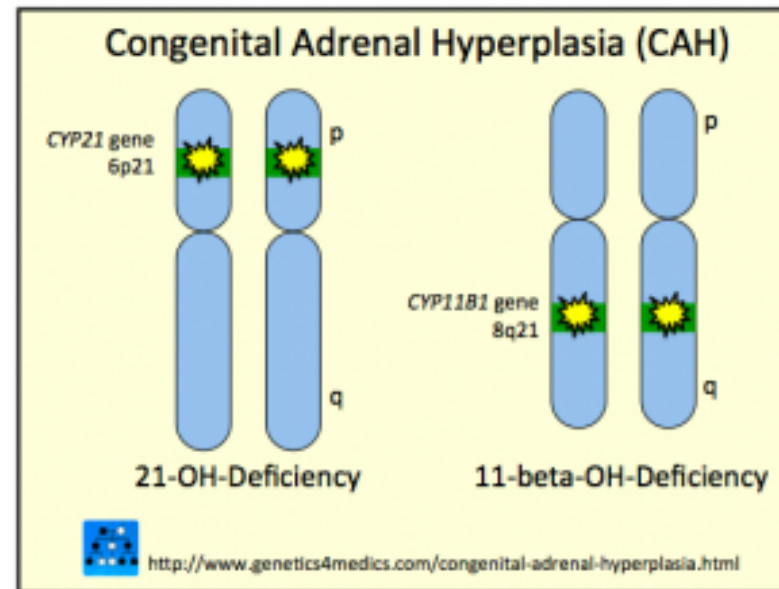
Lanțul metabolic



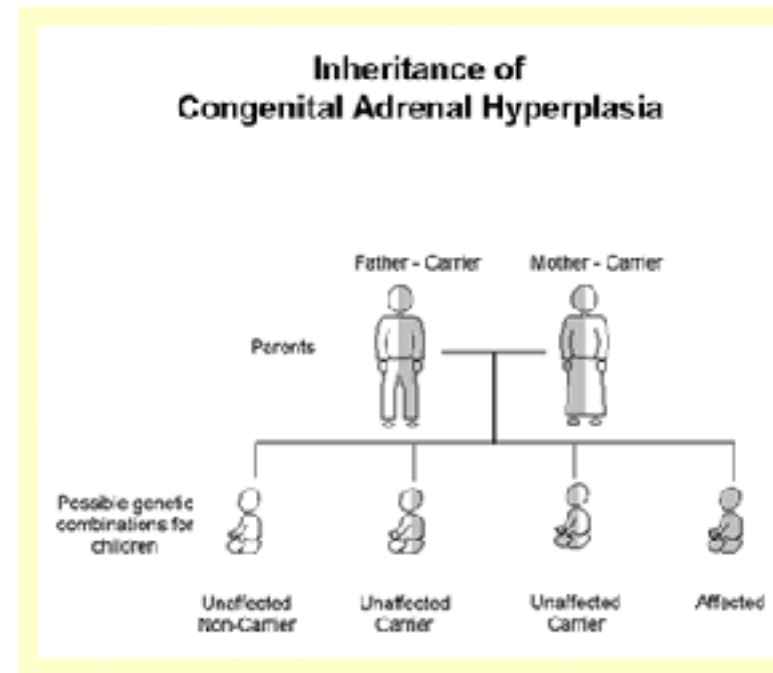
Una dintre functiile cele mai importante ale glandelor suprarenale este aceea de producere de hormoni ce asigura buna functionare a cresterii si dezvoltarii organelor sexuale.



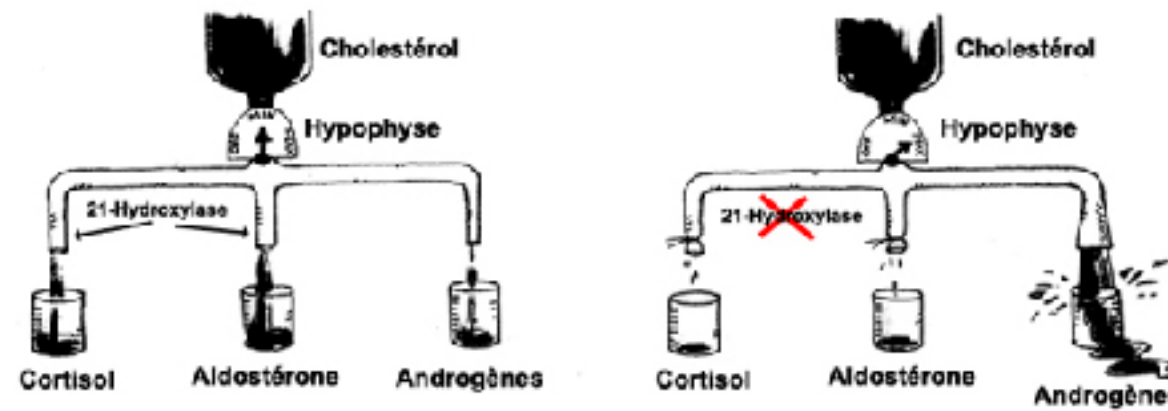
Peste 90% dintre cazuri se datorează mutațiilor genei CYP21 de codifică pentru 21-hidroxilază (21-OH), enzimă ce comandă fabricarea de aldosteron și cortizol (producția de androgeni e controlată de o altă genă)



- ❑ **Transmitere autozomal recesivă** pentru toate cele 3 forme de boală datorate deficitului de 21-OH,



✓ Forma clasică cu pierdere de sare



Forma clasică, cu pierdere de sare, în care activitatea 21-OH este anulată complet, ceea ce are drept consecință anularea producției de aldosteron și cortizol.

Gravitatea acestei forme de boală este determinată de episoade severe de deshidratare care pot surveni încă din prima lună de viață.

Deshidratarea va fi acompaniată de o pierdere de sare ilustrată de hiponatremie, hipotensiune, hipoglicemie, grețuri și vomismente.

Toate acestea caracterizează o insuficiență renală acută, cu prognostic letal posibil, în cazul în care nu se inițiază de urgență tratamentul potrivit.

Fetele vor prezenta anomalii ale OGE, iar băieții nu



° **A** Female infants present at birth with **ambiguous genitalia** as a result of in-utero exposure to androgens.

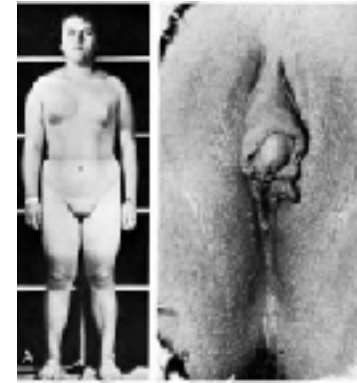


° **B** Boy with salt-losing CAH present at 7-10 days of age with a salt-losing adrenal crisis with hyperpigmentation on physical examination (note **scrotal hyperpigmentation**).

✓ Forma virilizantă pură

- există o activitate reziduală a 21-OH, situație în care producția de aldosteron e normală, dar cea de cortizol este anulată complet
- forma este vizibilă de la naștere doar la fete, care vor prezenta anomalii ale organelor genitale externe (hipertrofie clitoridiană - ca un pseudopenis, modificarea labiilor mari care capătă aspect ce mimează sacii testiculari, vagin incomplet format) de tip virilizant
- organe genitale interne (uter și ovare) sunt normale
- la băieți OG sunt normale la naștere.

În absența tratamentului, copii de ambe sexe vor manifesta o pubertate precoce.



Simple Virilizing Form



- **A:** A 6-yr-old girl with **congenital virilizing adrenal hyperplasia**. The height age was 8.5 yr, and the bone age was 13 yr.
- **B:** Notice the **clitoral enlargement** and **labial fusion**.
- **C:** Her 5 yr old brother was not considered to be abnormal by the parents. The height age was of 8 yr and the bone age was 12.5 yr.

✓ Forma non-clasică (ascunsă)

- printr-o creștere accelerată în copilărie
- hipertrofie peniană la băieți .
- uneori simptomatologia nu devine evidentă decât în adolescență, cu un tablou clinic ce cuprinde: hirsutism, cicluri neregulate, tulburari de fertilitate sau poate fi diagnosticată întâmplător la vârsta adultă prin identificare ecografică a unei hiperplazii de suprarenale.

Pseudo-hermafroditismul masculin

❑defecte în virilizarea embrionilor 46,XY

❑pot apărea ca urmare a unor defecte:

- în sinteza androgenilor
- în acțiunea androgenilor
- în regresia ductelor mulleriene
- cauze incerte

❑Cariotipul este 46,XY

❑testiculele sunt prezente, dar nu sunt neapărat localizate în scrot

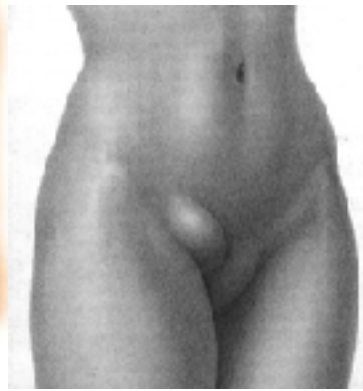
Exista mai multe mecanisme etiopatogenice :

1) *Anomaliile în sinteza hormonilor androgeni*

2) *Anomaliile în acțiunea androgenilor*

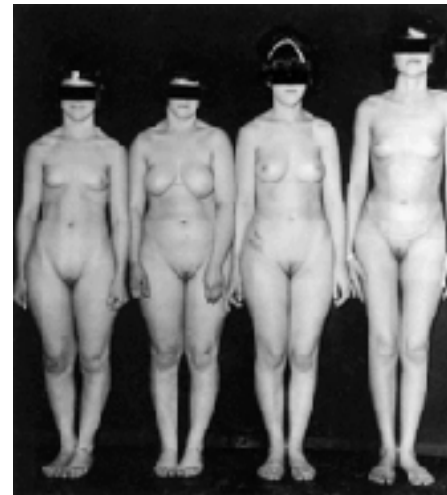
➤*Sindromul de feminizare testiculară completă (sindromul Morris)*

3) *Sindromul persistenței ductelor Müller*



Frecvent la baieti;

Hernie inghinala **la fete** - poate fi Sdr de insensibilitate la androgeni (Sdr Morris, femei XY) - **obligatoriu cariotip**;



“Femeia perfecta” 46,XY

Anomaliile congenitale



Cauze ale anomaliilor congenitale

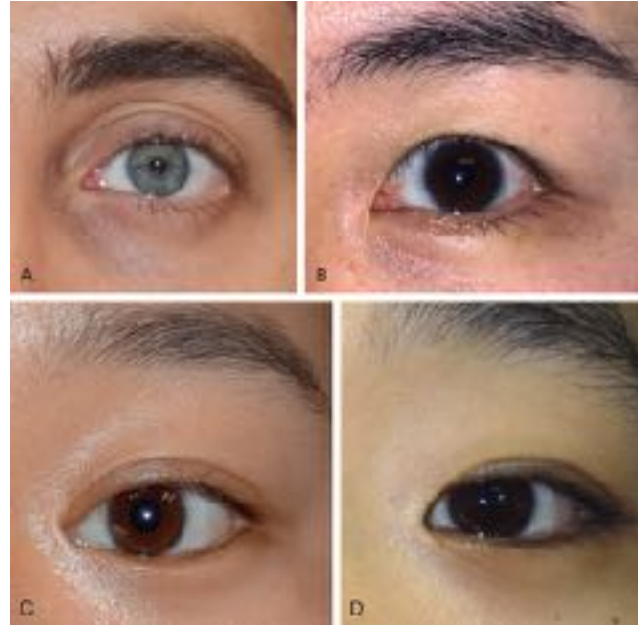
- Multifactoriale: 20-30%
- **Monogenice: 10-20%**
- **Cromozomiale: 15%**
- Infectii: 2.5%
- Diabet gestational: 1.5%
- Medicatie materna: 1-2%
- Necunoscute

Clasificarea defectelor observabile

- Variatii normale
- Anomalii majore
- Anomalii minore

De ce? Pentru ca anomaliiile si variantele pot fi indicatori ai alterarii morfogenezei, precum si indicii pentru diagnostic

Spectru de variatie fenotipica



<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/epicanthus>

Exemple de caracteristici morfologice "normale", fara semnificatie patologica: epicanthus, lobul urechii atasat
Sunt observate in peste 4% din populatie

Anomalii minore

- Variatii minore ale caracteristicilor morfologice, fara sau cu foarte mica semnificatie medicala, chirurgicala sau cosmetica
- Observate la <4% din populatie



Anomalii majore

- Variatii care au o semnificatie importanta medicala, chirurgicala sau cosmetica



Diferenta dintre anomaliiile majore si cele minore

- **Anomaliile majore**

- ✓ sunt severe, impiedica functionarea normala si necesita management chirurgical (palatoschizis, defecte cardiace congenitale...).

- ✓ Pot fi izolate sau asociate, afectand diferite sisteme.

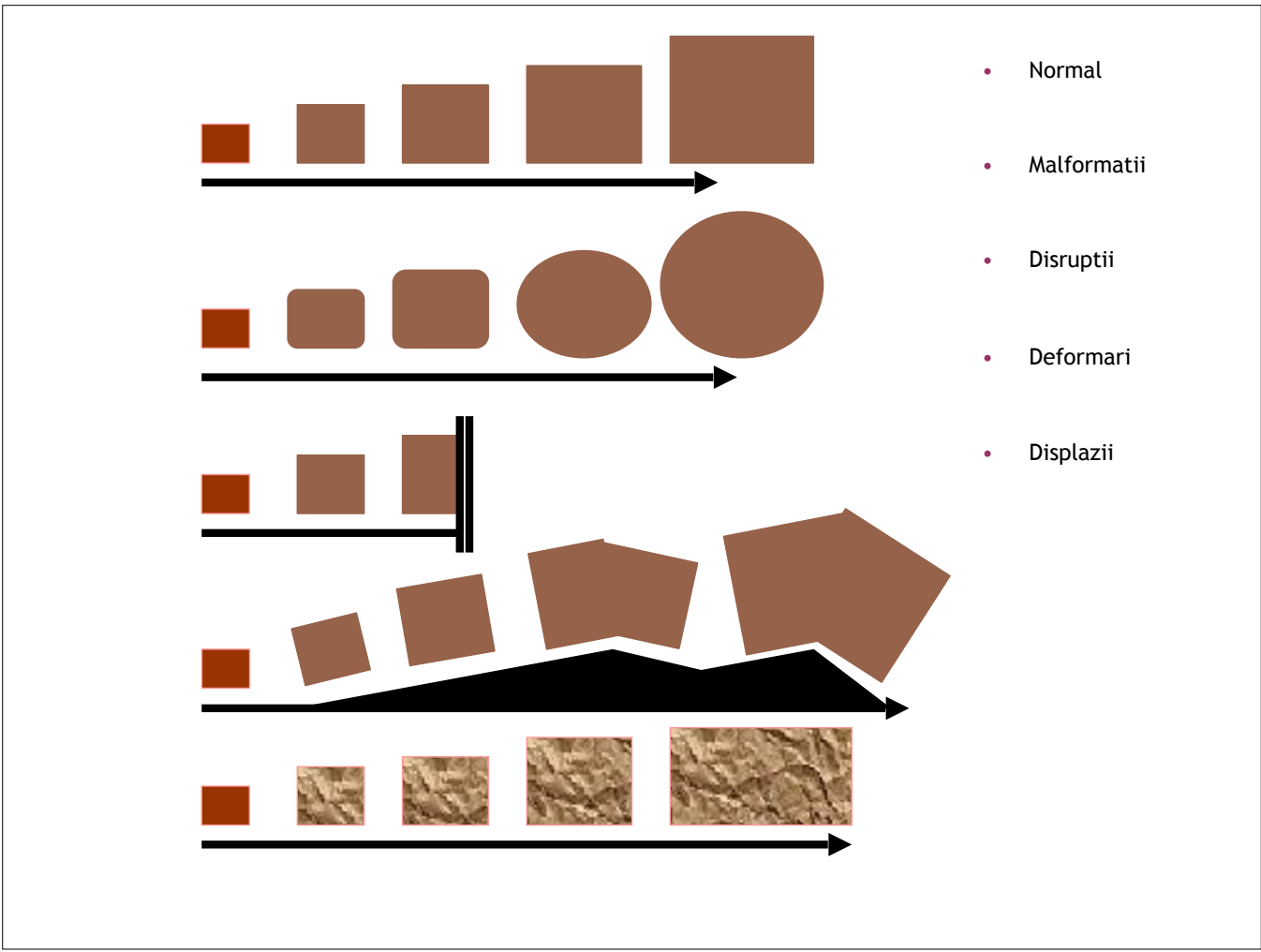
- **Anomaliile minore**

- ✓ pot avea o semnificatie cosmetica (urechi mici, clinodactilie a degetului V...).

- ✓ au o frecventa variabila in populatia sanatoasa.

Ce trebuie sa stim ...ca sa stim ce cautam?

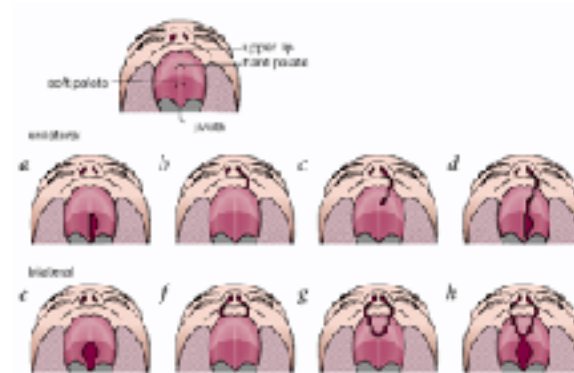
- Cunoasterea variantelor normale, recunoasterea anomaliilor majore si minore si a modului in care acestea pot conduce la diagnostice
- Cunoasterea celor patru tipuri principale de erori in morfogeneza si intelegerea acestora
- Cunoasterea semnificatiei unor termeni precum sindrom, secventa sau asociere



Tipuri de anomalii congenitale

Malformatia

- Defect al morfogenezei unui organ sau unei structuri ce presupune o problema intrinseca de formare, crestere sau diferentiere
 - Hipoplazia unui organ sau unei structuri (microtia), inchidere incompleta (defecte de tub neural, palatoschizis), separare incompleta (sindactilie)



Impactul malformatiilor

Aproximativ 3% din nou-nascuti vor avea o malformatie congenitala semnificativa.

Acestea sunt responsabile de o proportie mare de decese neonatale.

De asemenea sunt responsabile de aproximativ 30% din internarile din spitalele de pediatrie.

Este importanta recunoasterea malformatiilor majore si minore intrucat acest lucru poate duce la un diagnostic precoce si la o interventie terapeutica.

Malformatiile nu sunt specifice

- Acelasi defect morfologic ar putea aparea ca:
 - O anomalie izolata la un individ normal
 - O parte dintr-un sindrom, secventa sau asociere
 - O caracteristica a unei afectiuni cromozomiale, a unei boli monogenice, a unei afectiuni multifactoriale sau aparuta in urma unui efect teratogen

Deformari

- **Forme sau pozitii anormale, ale corpului sau ale unei regiuni, cauzate de forte mecanice extrinseci non-distructive aplicate pe o structura ce se dezvolta normal (picior stramb congenital, asimetrie craniofaciala prin oligohidramnios) sau de o cauza intrinseca mecanica(anomalii SNC, BNM, agenezie renala)**
- *Pot fi reversibile daca inceteaza compresia, spontan sau dupa manevre chirurgicale !!!*



*Asimetrie craniofaciala
non sindromica*

Deformarile intereseaza sistemul musculo-scheletic si produc pierderea simetriei, alterarea alinierii, distorsionarea configuratiei si pozitia anormala a unor structuri. Ele sunt determinate de factori multipli care produc limitarea spatiului uterin si/sau imobilismul (uter mic malformat, fat mare, sarcina gemelara, oligohidramnios. Spre deosebire de malformatii si disruptii, deformatiile pot fi reversibile daca inceteaza compresia, spontan sau dupa manevre chirurgicale



Deformari cauzate de oligohidramnios

Ele sunt determinate de factori multipli care produc limitarea spatiului uterin si/sau imobilismul (uter mic malformat, fat mare, sarcina gemelara, oligohidramnios). Spre deosebire de malformatii si disruptii, deformatiile pot fi reversibile daca inceteaza compresia, spontan sau dupa manevre chirurgicale

Disruptii

- Defect rezultat prin distrugerea unei structuri fetale ce se dezvoltă normal.
- Poate fi secundară în urma unor forțe mecanice, infecții, evenimente vasculare.
 - *Pierderea unui deget prin constrictia din sindromul benzilor amniotice, lipsa dezvoltării unui membru din cauza unui accident vascular intrauterin*



Disruptia unei buze în urma constrictiei benzilor amniotice

Disruptiile congenitale = anomalii produse prin distrugerea secundară, extrinsecă și tardivă a unei structuri fetale formată normal (amputații digitale, atrezii intestinale).
Procese distructive produc modificări de formă și configurație, diviziuni sau fuziuni neobișnuite, pierderi ale unor părți componente (amputații ale membrilor prin bride amniotice)

Procese distructive produc modificari de forma si configuratie, diviziuni sau fuziuni neobisnuite, pierderi ale unor parti componente (amputatii ale membrelor prin benzi amniotice).



Malformatie primara
vs
disruptie secundara

Dupa nastere este dificil de stabilit daca o anumita anomalie congenitala este o malformatie primara sau o disruptie secundara; de ex, cataracta poate fi o malformatie produsa de anumite mutatii sau o disruptie produsa de agenti teratogeni. De obicei disruptiile se exprima prin anomalii congenitale multiple

Displazia

Anomalie congenitala determinata de organizarea anormala a unui tesut, ce produce modificari structurale, avand la baza in general un defect monogenic

- Acondroplazia, displazia ectodermala, osteogeneza imperfecta



Displazia ectodermala anhidrotica

<https://www.researchgate.net/figure/Intra-oral-photographs-of-patients-with-ectodermal-dysplasia>

Exemple de displazii: Acondroplazia, displazia ectodermala, osteogeneza imperfecta,

Displazia ectodermica anhidrotica, este o boala ereditara. Dintre cele trei forme ale bolii, cea cu transmitere legata de X si cu o incidenta de 1/100000 de nastere prezinta peste 80% dintre cazuri si este caracterizata de o hipotricoză, o hipo sau anhidroză si grade diferite de hipodontie si/sau anomalii de forma ale dintilor (dinti conici)

Efectele displaziei: Eroare de morfogeneza ce se observa in toate structurile corpului in care se gaseste tesutul



Sdr. HUnter



De ex, displaziile scheletice intereseaza toate piesele osoase, ia displaziile ectodermale afecteaza toate tesuturile de origine ectodermica: piele, par, unghii, dinti.
Imag - Sdr Hunter, MPS II

