

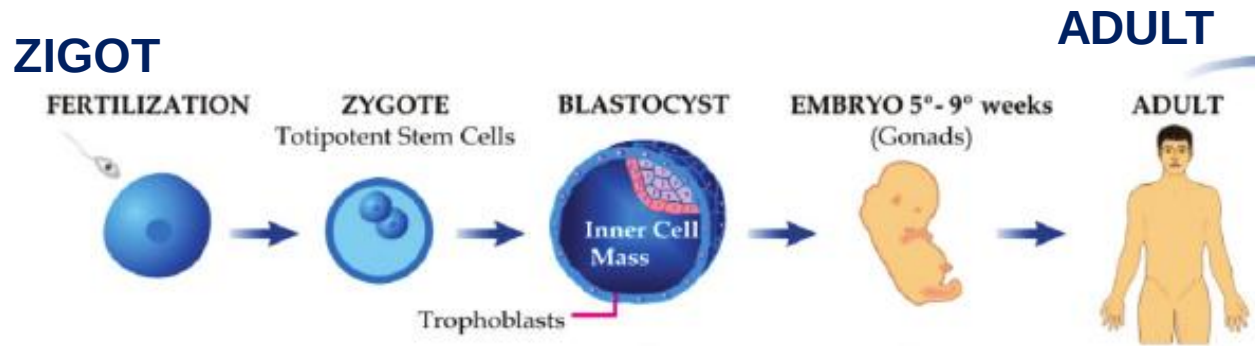
GENETICA DEZVOLTĂRII

ANOMALII CONGENITALE

ANOMALII ALE DIFERENȚIERII SEXUALE

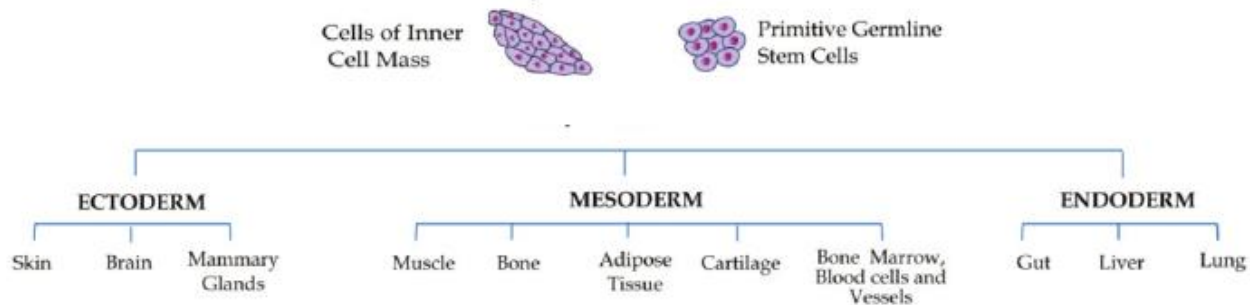
ANOMALII CONGENITALE

GENETICA DEZVOLTĂRII. ANOMALII CONGENITALE



Procesul de dezvoltare poate fi definit ca fiind ansamblul mecanismelor prin care, pornind de la zigot, se ajunge la un organism matur, capabil de reproducere.

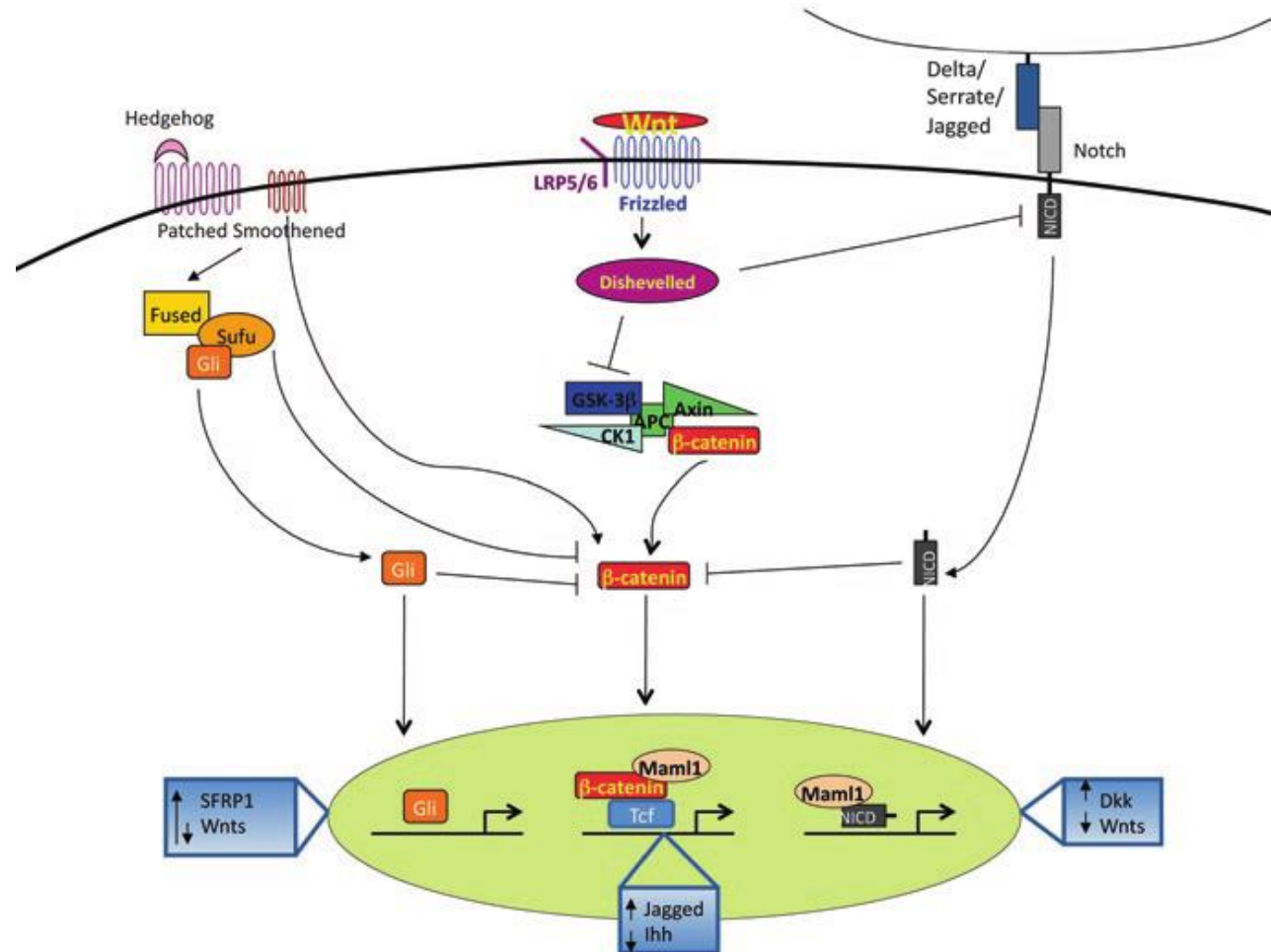
Toate evenimentele din cursul dezvoltării, formarea diferitelor tipuri de celule, formarea organelor și aranjarea spațială caracteristică a acestora se desfășoară conform unui plan de dezvoltare, ale cărui instrucțiuni sunt codificate în materialul genetic.



Categorii de gene implicate în controlul dezvoltării (7 căi de semnalizare majore)

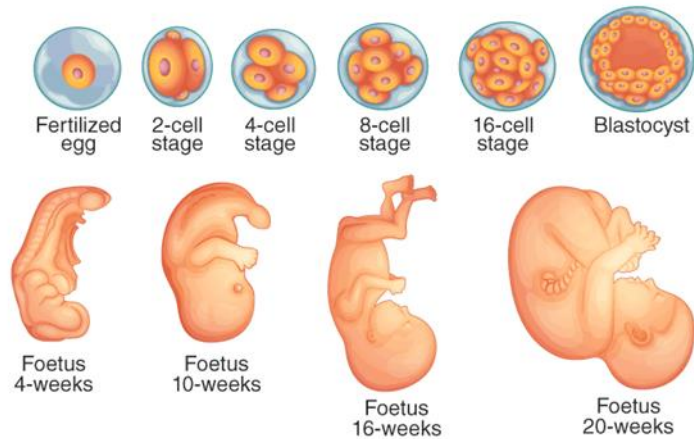
Genele implicate în dezvoltarea embrionară codifică diverse componente ale unor căi de semnalizare intercelulară, precum factorii de transcripție, moleculele de semnalizare și receptorii acestora, grupate în cele 7 căi de semnalizare.

- Wnt (wingless)
- TGF-beta
- Hedgehog (Hh)
- RTK
- JAK/STAT
- Notch
- Receptorilor nucleari



ANOMALII CONGENITALE

EMBRYO DEVELOPMENT



Anomaliile congenitale sunt modificări morfologice (structurale) ale unui organ, ale unei părți de organ sau a unei regiuni anatomice, produse de tulburări de dezvoltare prenatală (erori de morfogeneză), prezente la naștere, evidente (depistate) sau nu în această perioadă.



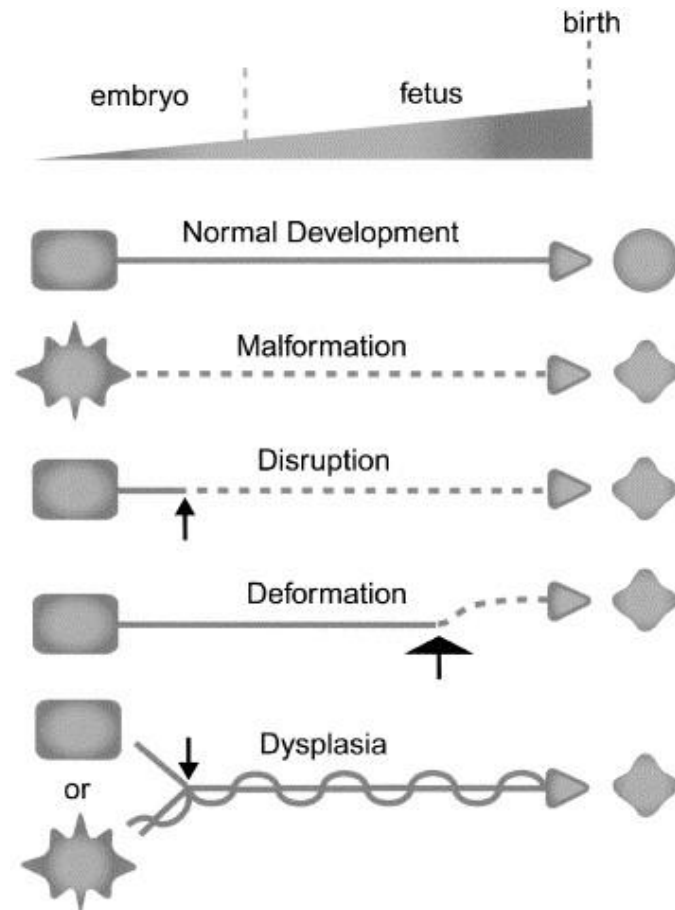
Congenital = prezent la naștere, indiferent dacă defectul este vizibil, identificat sau nu în această perioadă

Anomaliile congenitale reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, având o incidență ridicată (3-5% dintre nou-născuți sunt afectați).

Clasificare patogenică

- după natura erorii de morfogeneză:

- Malformații
- Disrupții
- Deformații
- Displazii



Malformațiile

- anomalii printr-un proces primar, intrinsec și precoce de dezvoltare (morfogeneză) anormală
- organul nu se dezvoltă normal (dar țesuturile componente sunt normale) fie datorită unei diferențieri incomplete (de exemplu, DSV, sindactilia etc.), fie datorită unei diferențieri anormale (morfogeneza decurge anormal; de exemplu, polidactilia)
- se produc precoce în cursul dezvoltării embrionare (15-60 de zile) = embriopatii

Malformațiile pot fi:

- izolate
- parte a unui sindrom cromozomial/monogenic

Lipsa dezvoltării



Dezvoltare incompletă



Închidere incompletă



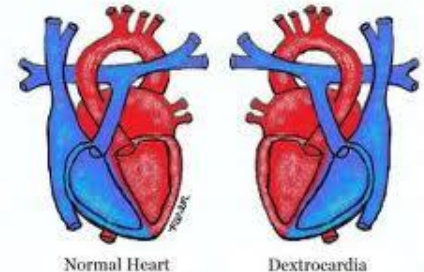
Diferențiere anormală



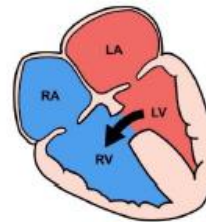
Resorbție incompletă



rotație incompletă



Morfogeneză incompletă Ventricular Septal Defect

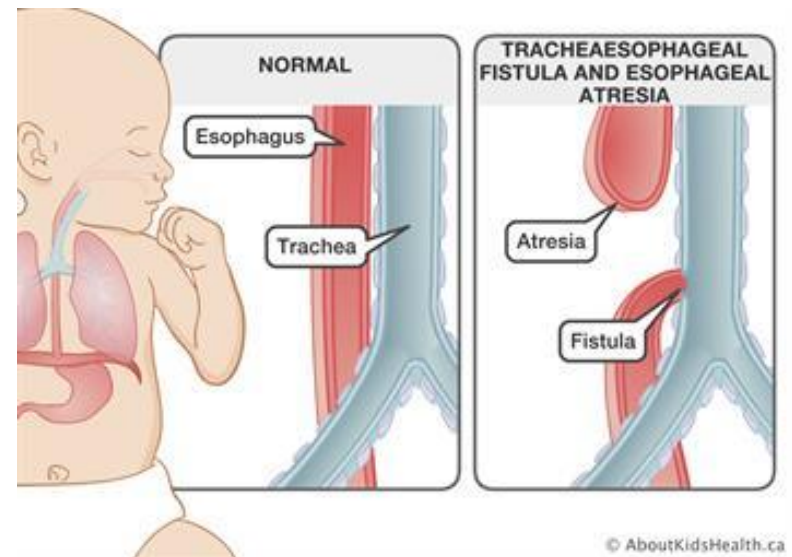


Persistența unor localizări timpurii



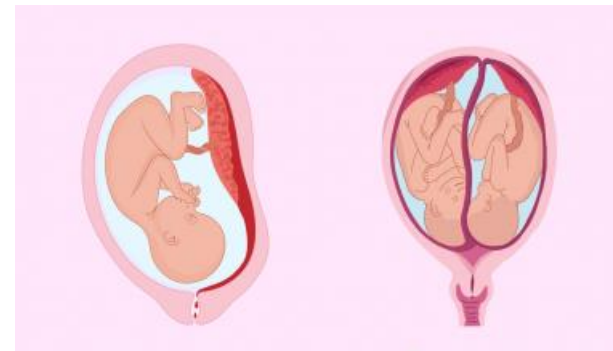
Disrupțiile

- anomalii produse prin distrugerea secundară, extrinsecă și tardivă (**fetopatii**) a unei structuri fetale formată normal (de exemplu, **amputațiile digitale, atreziile intestinale**).
- produc modificări de formă/configurație, diviziuni sau fuziuni neobișnuite, pierderi ale unor părți componente
- determinate de agenți extrinseci: ischemie, infecții, forțe mecanice (**bride amniotice**) care distrug structuri embrionare normale, prin compresie și/sau necroză
- nu este de natură genetică



Deformațiile

- anomalii de formă sau poziție a unei părți a corpului
- produse prin compresia și deformarea unei regiuni formate normal ca morfologie și structură (fetopatii) (de exemplu, piciorul strâmb congenital)
- de regulă, interesează sistemul musculo-scheletic și produc pierderea simetriei, alterarea alinierii, distorsionarea configurației și poziția anormală a unor structuri
- sunt determinate de **factori multipli** (de regulă, extrinseci) **care produc limitarea spațiului uterin și/sau inabilitatea de mișcare** (uter mic/malformat, făt mare sau sarcină gemelară, oligohidramnios)
- spre deosebire de malformații și disrupții, deformațiile **pot fi reversibile** (dacă încetează compresia), spontan sau după manevre ortopedice



Displaziile congenitale

- anomalii congenitale determinate de organizarea celulară anormală a unui țesut ce produce modificări structurale
- efectele displaziei se observă, de regulă, în toate structurile corpului în care se găsește țesutul respectiv
- de exemplu, displaziile scheletice interesează frecvent toate piesele osoase, iar displaziile ectodermale afectează toate țesuturile de origine ectodermică: piele, păr, unghii, dinți
- sunt determinate de obicei de **mutații monogenice (au cauze genetice)**



Displazia ectodermală anhidrotică

- transmitere X-linkat recesivă, mutații ale genei ED1(Xq12)
- afectează pielea și anexele ei – părul, unghiile, glandele sudoripare, sebacee – și dinții
 - pilozitate redusă / absentă
 - sprâncene și gene rare sau absente
 - dentiție anormală (erupție tardivă, hipodonție, adonție, microdonție, dinți conici, taurodonție)
 - piele anormală uscată, depigmentată
 - anhidroză / hipohidroză (lipsa transpirației, lipsa lacrimilor, lipsa secreției sebacee)

Clasificare anomalii după manifestările clinice (clasificare clinică):

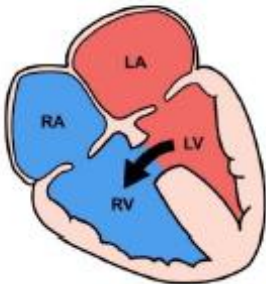
- izolate
- multiple

Anomalii congenitale izolate:

- unice/complexe
- secvențe

ex. anomalii unice

Ventricular Septal Defect



Anomaliile congenitale izolate unice sau complexe se produc printr-o eroare unică, localizată în morfogeneza unui câmp (unitate) de dezvoltare embrionară.

Secvență malformativă – Pierre Robin



Secvențele sunt, aparent, anomalii congenitale multiple, dar în aceste cazuri un defect primar determină, în cascadă, anomalii secundare.

Secvența malformativă Pierre-Robin se caracterizează prin hipoplazia mandibulei (micrognație) care produce secundar ascensionarea poziției limbii, împiedicând închiderea palatului și producând despicătură palatină și glosoptoză.

Anomalii congenitale multiple: sindroame plurimalformative, asociații malformative, anomalii multiple

Sindroamele plurimalformative grupează mai multe anomalii congenitale majore și/sau minore într-un model clinic caracteristic = sindrom, care sunt produse printr-o etiologie unică. Există 3 tipuri: **cromozomiale**, **monogenice**, **teratogene**.



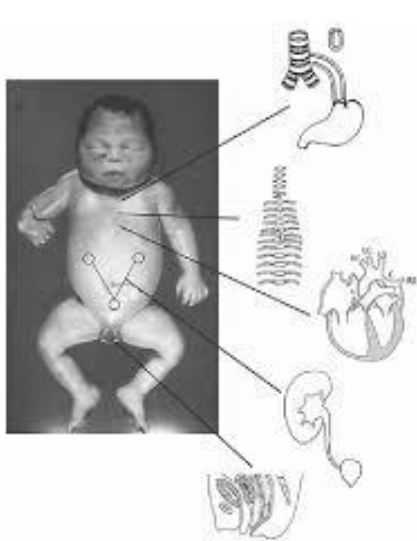
Sindrom Edwards



Sindrom Ellis-van Creveld

Asociații malformative

Asociațiile malformative = mai multe malformații tind să se întâlnească mai frecvent împreună decât ar rezulta prin jocul întâmplării, deci se asociază nealeatoriu, fără a putea fi (încă) corelate patogenetic între ele (precum în cazul sindroamelor).



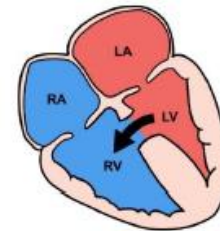
Asociația VACTERL

- anomalii
Vertebrale, **A**nale,
Cardiac, **T**raheo-
Esosofagiene,
Renale, ale
membrelor
(**L**imbs).

Anomalii congenitale multiple

= sunt rezultatul combinației întâmplătoare a unor anomalii cu frecvență individuală mare.

Ventricular Septal Defect



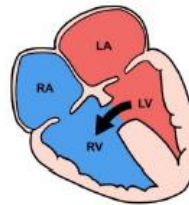
Clasificarea anomaliilor congenitale în funcție de gravitate:

❑ **Anomalii majore** – au consecințe importante pe plan funcțional sau/și social (unele sunt letale)

*au consecințe medicale, chirurgicale sau cosmetic
exemple: malf. cardio-vasculare, SNC, ale membrelor, digestive*



Ventricular Septal Defect



❑ **Anomalii minore (8-40%)**

- cele cu frecvență mai mare de 4% din populație = variante anatomice normale
- nu creează o percepție individuală modificată
- nu necesită tratament

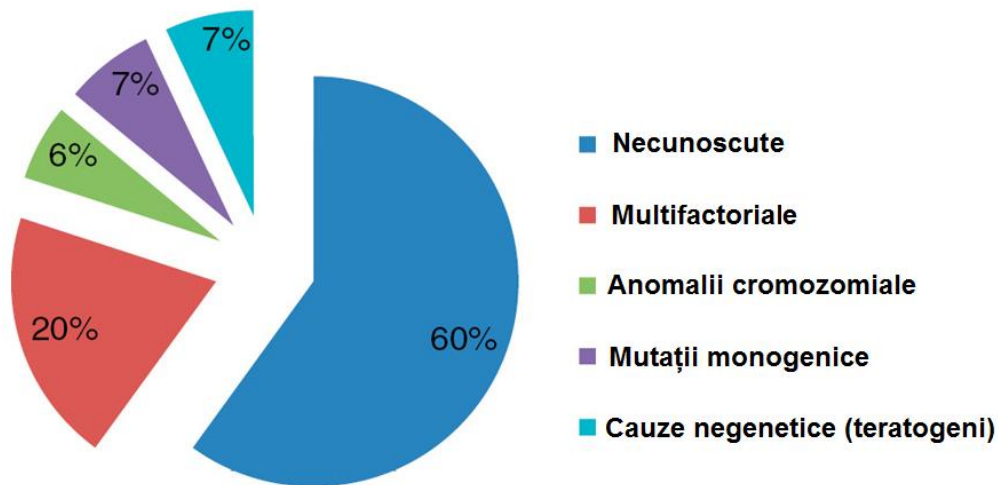


Exemple: clinodactilia degetului V, spațiu mărit între haluce și deget II, epicanthus, baza nasului aplatizată, fante palpebrale oblice

CAUZELE ANOMALIILOR CONGENITALE

- Cromozomiale – 6%
- Mutații monogenice 7- 8%
- Multifactorială – 20-30%
- Negenetice (teratogeni) - 5-7%
- Necunoscute – 50-60%

45% cauze genetice



CAUZE CROMOZOMIALE

Anomalii cromozomiale neechilibrate (6%)

- Trisomii
- Monosomii
- Deleții
- Duplicații



Exemplu: Sindrom Patau

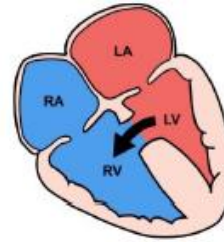
Mutații monogenice (7%)



Exemplu: **Sindromul Roberts**

- focomelie
- despicătură labio-palatină
- transmitere autozomal recesivă
- mutații ale genei *ESCO2*

Ereditate multifactorială (20-30%)

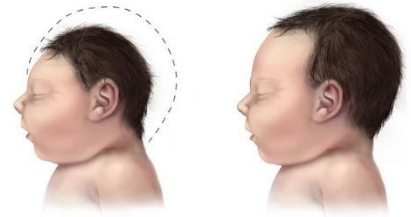


Anomalii congenitale (ex. defecte cardiace, spina bifida, palatoschizis)

Cauze negenetice ale anomaliilor congenitale (factorii externi = teratogeni)

- **Agenți biologici** – agenți infecțioși: **Rubeola, Citomegalovirus, Herpes simplex, Parvovirus, Toxoplasma gondii, Varicela zooster, Treponema pallidum**

Malformații: *microcefalie, corioretinită, cataractă etc*



- **Agenți chimici** – **alcool, medicamente**: fenitoina (malf. cardiace, despicătură palatină), carbamazepina (spina bifida), acid valproic (defecte tub neural), talidomida (focomelie și alte malf. ale membrelor))

Sindromul alcoolic fetal

- determinat de consumul de alcool în timpul sarcinii
- retard de creștere, microcefalie
- dismorfism cranio-facial
- malf. cardiace, renale, oculare
- retard mintal ușor-moderat, dificultăți de învățare

Fetal Alcohol Syndrome



- **Agenți fizici** – **radiații ionizante, hipertermia maternă prelungită, conf. anormală a uterului**
- **Starea mamei** – **starea de nutriție, deficitul de folați, diabet zaharat, fenilcetonurie**

ANOMALII DE DEZVOLTARE SEXUALĂ

SEXUALIZAREA NORMALĂ

Etape parcurse în sexualizarea normală:



-1) **stabilirea sexului genetic** =
constituția genetică a zigotului (XX
sau XY) - fecundare

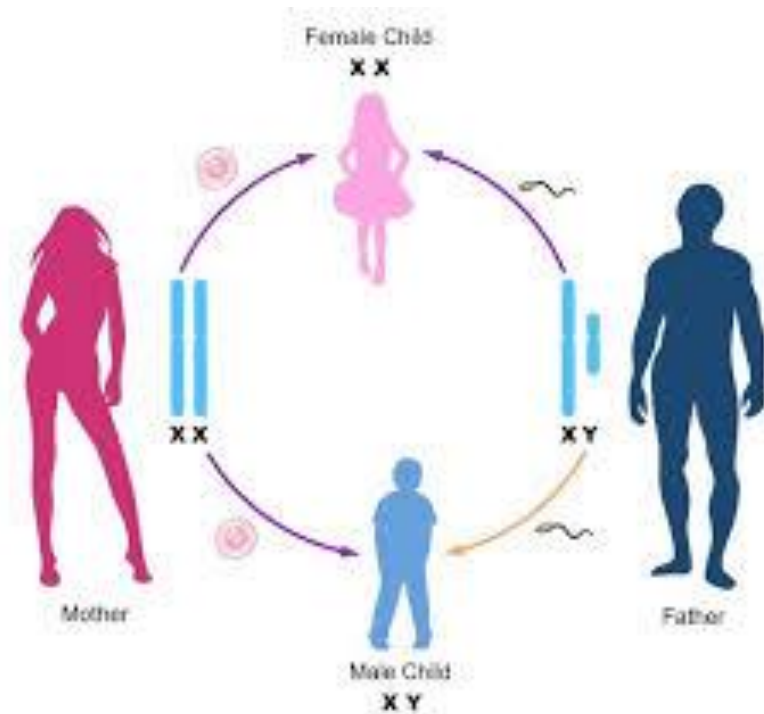
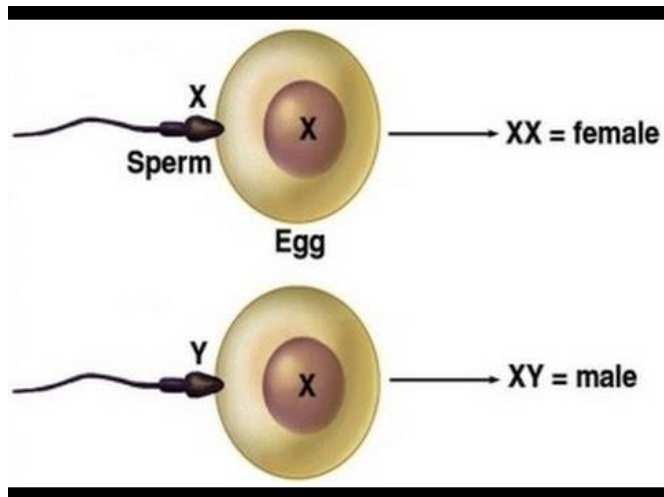
- 2) **stabilirea sexului gonadic** =
prezența unui tip de gonada
(testicul sau ovar)

- 3) **stabilirea sexului fenotipic** =
caractere suale primare (organe
genitale interne și organe genitale
externe)

- 4) **stabilirea sexului psihologic**
(identitatea și comportamentul
sexual)

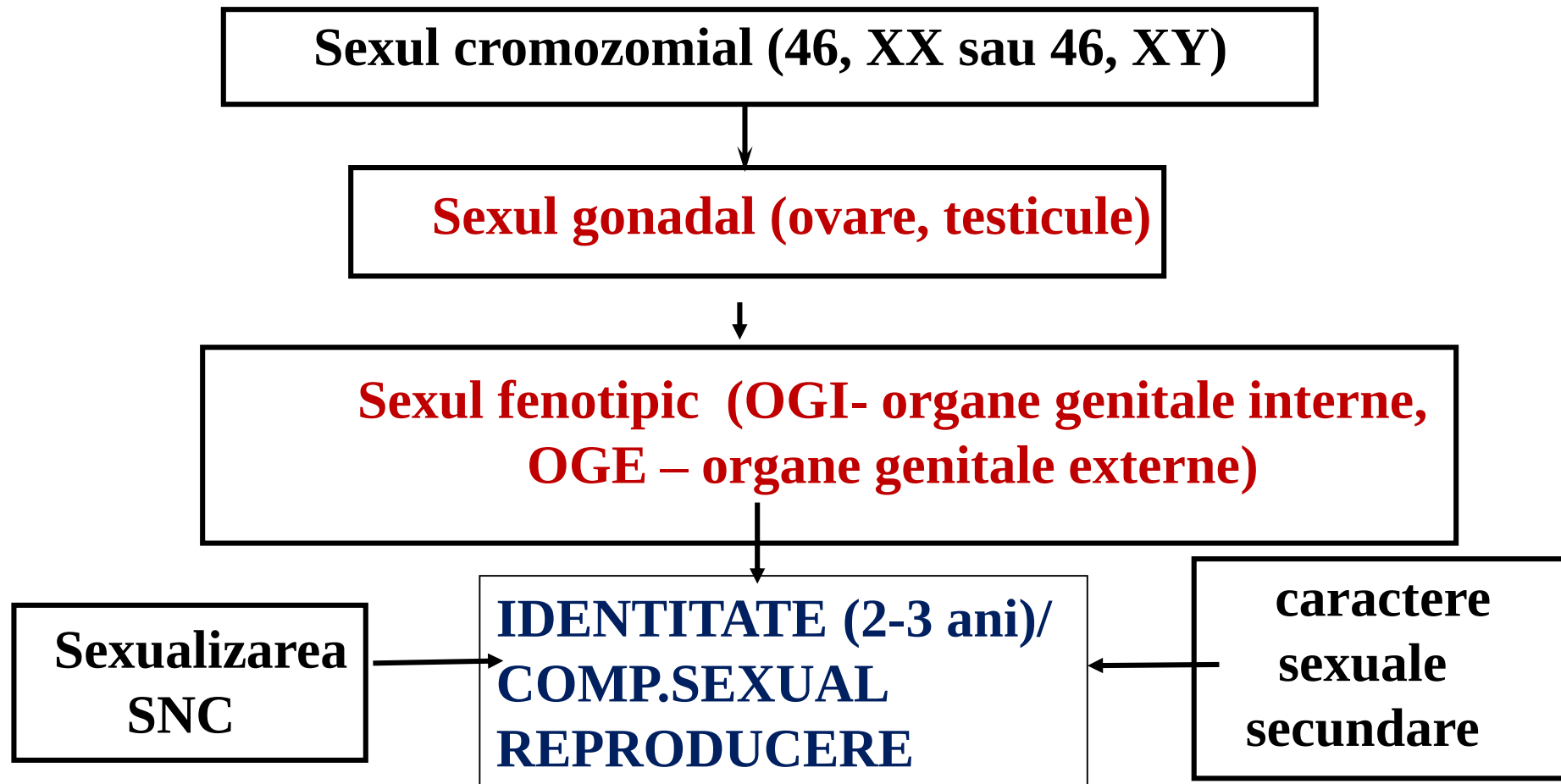
Sexul genetic (XX sau XY) (prima etapă)

- sexul genetic sau cromozomial (XX sau XY) se realizează în momentul fecundării

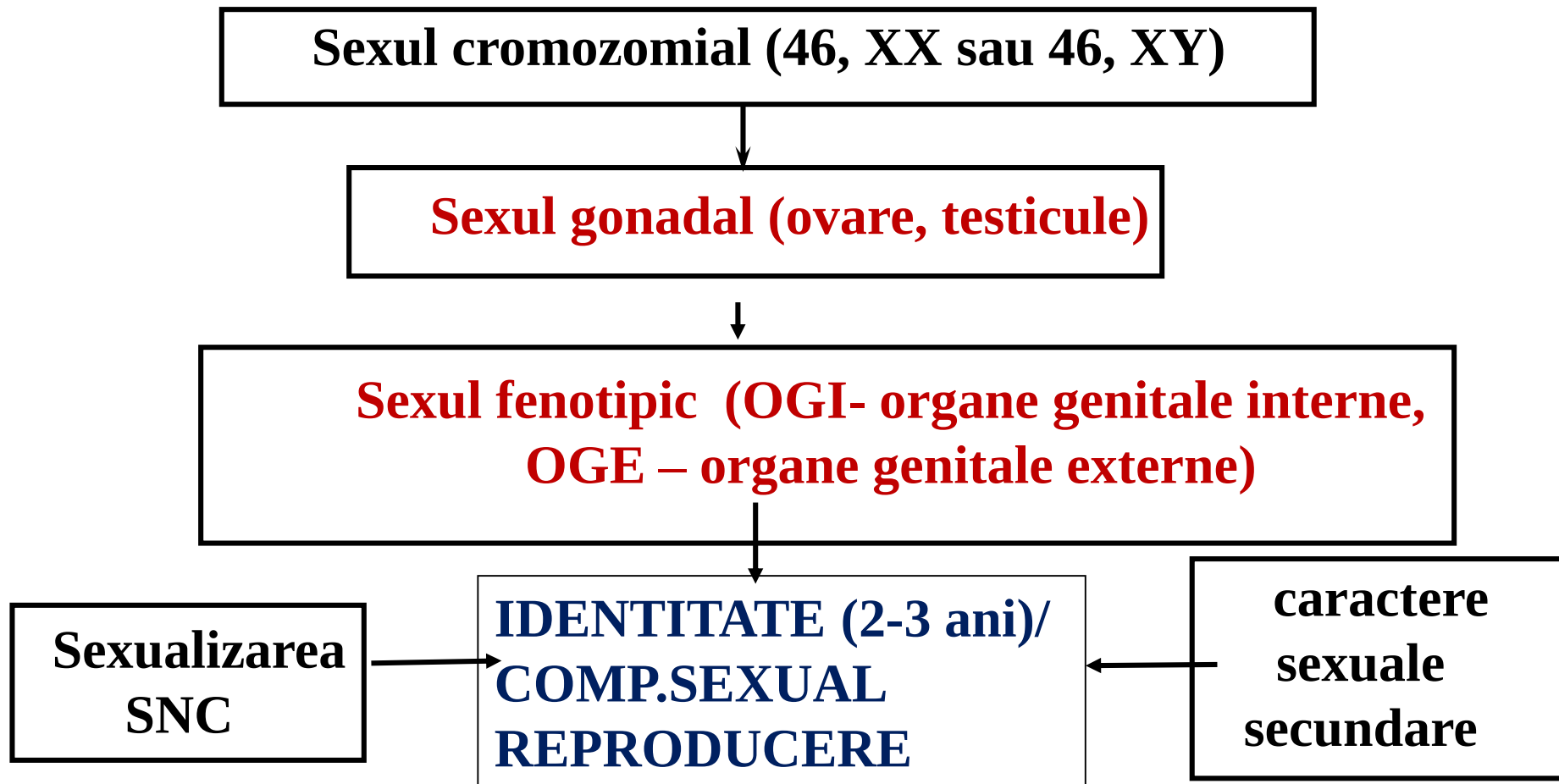


Prin acțiunea unor gene de sexualizare de pe cromozomii X și Y, dar și de pe autozomi are loc:

- ❑ **determinismul sexual –formarea gonadalor**
- ❑ **diferențierea sexuală – formarea OGI și OGE**



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*.

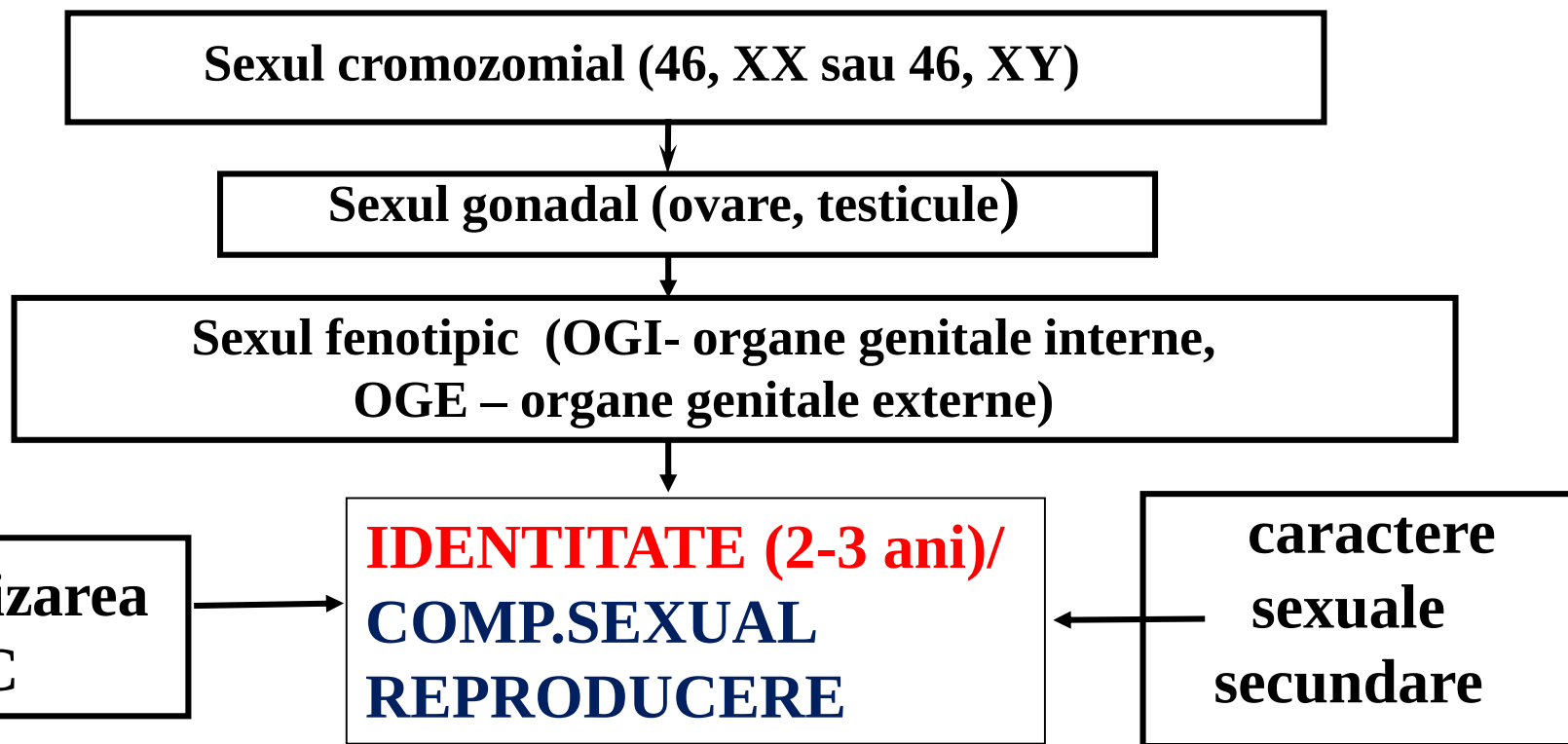


Formarea identității și comportamentului sexual

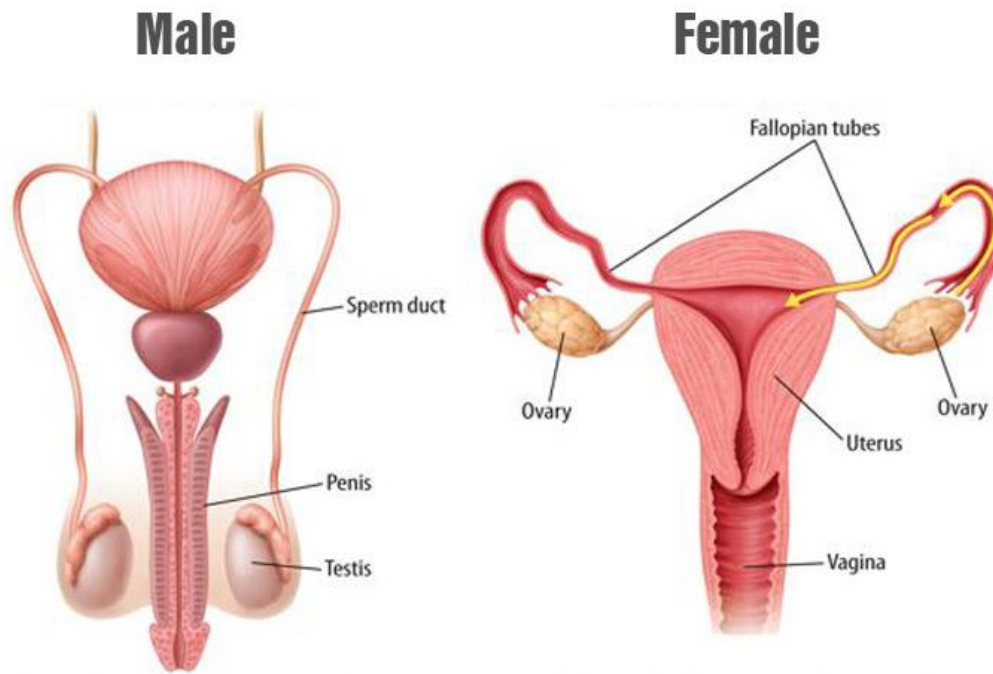
După naștere, pe baza configurației OGE, se declară sexul civil și apoi copilul este crescut ca fată sau băiat, într-un mediu socio-cultural adecvat.

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. Acest proces denumit și sexualitate este la om mai important decât sexualizarea morfo-funcțională.



- **determinismul sexual** constă în **formarea gonadelor (ovare, testicule)** printr-o serie de evenimente determinate de sexul genetic;
- **diferențierea sexuală**, care urmează după dezvoltarea gonadelor, conduce la **formarea fenotipului sexual**, deci a caracterelor sexuale primare: **căile genitale interne și organele genitale externe**



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. Gena SRY este specifică cromozomului Y, a cărei prezență în genom este corelată cu sexul masculin indiferent de numărul de cromozomi X prezenți în celulă.

Determinismul sexual

(formarea gonadelor: testicule și ovare)

- prima etapă a dezvoltării gonadale constă în formarea gonadelor primitive, nediferențiate; aceste structuri bipotențiale au o conformație identică la ambele sexe

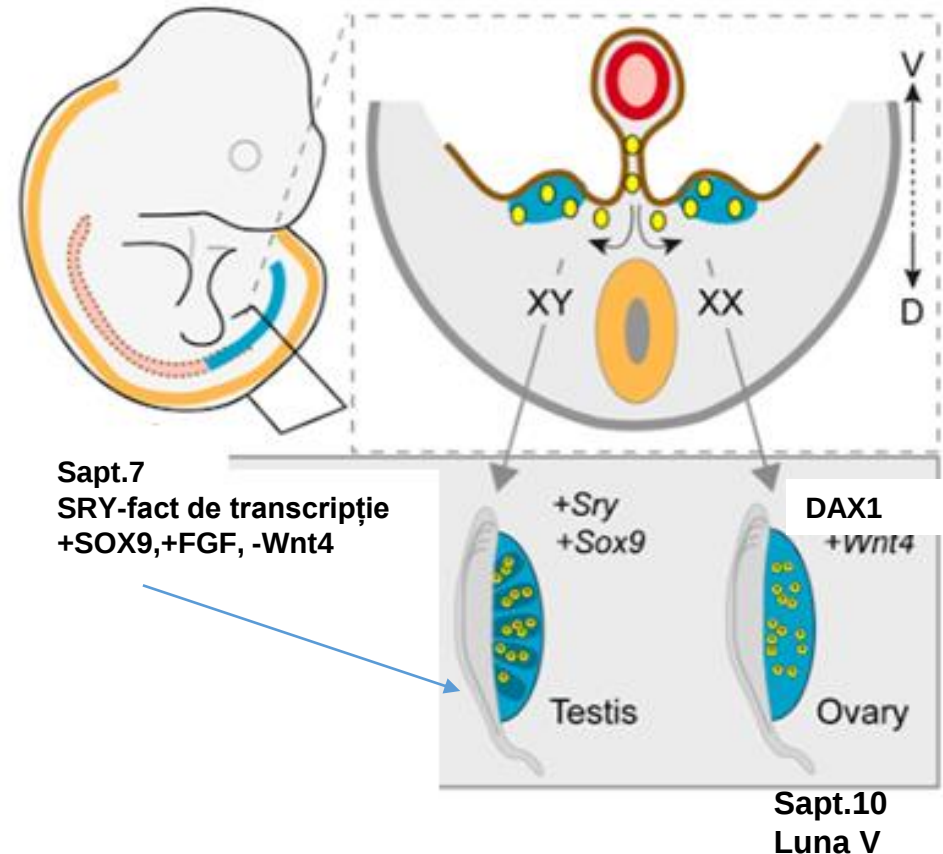
Gonadele primitive conțin patru linii celulare (bipotențiale) care vor evolua diferit la cele două sexe:

-celule germinale primordiale (CGP)
(spermatogonii și ovogonii)

-celule de susținere a CGP
(Sertoli și foliculare)

-celule steroidogene (hormoni
sexuali și celule Leyding și tecale)

-celule conjunctive (formarea
organului ca întreg)



Formarea testiculelor (săpt 7- 8)

- Structuri inițiale ambivalente – gonade, primitive, nediferentiate (cordoane sexuale primare)

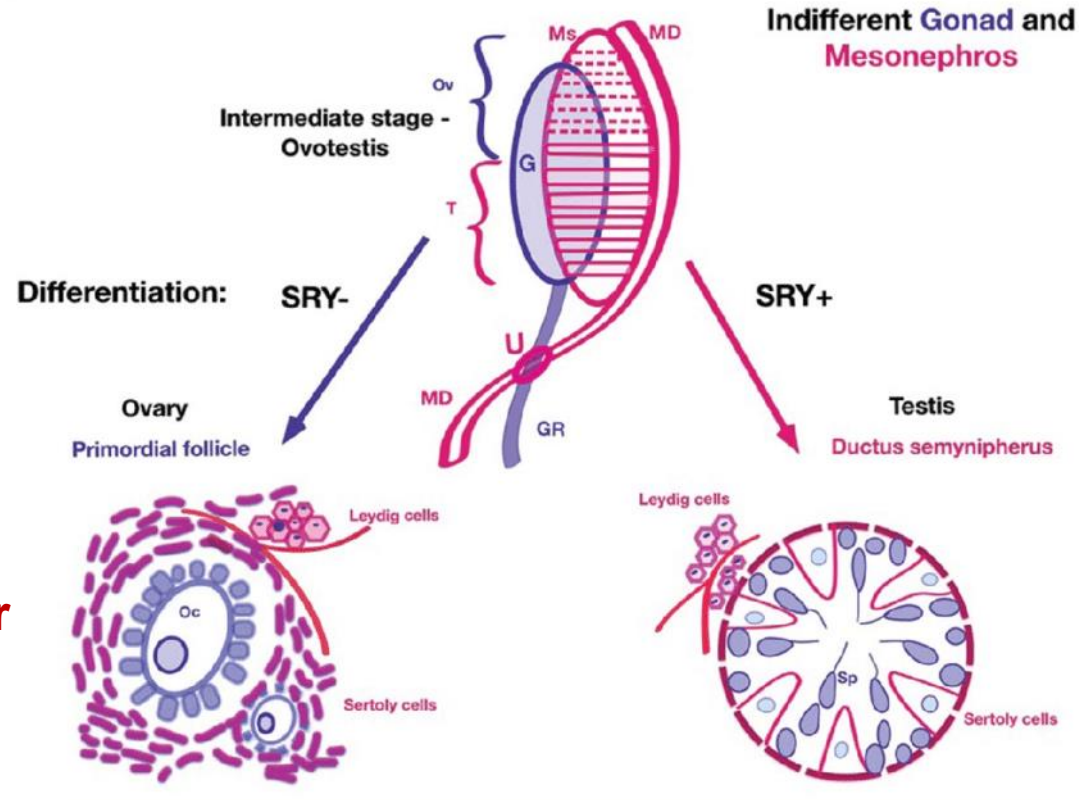
celulele de susținere a CGP

+ SRY

celulele Sertoli (tubi seminiferi)

+ AMH

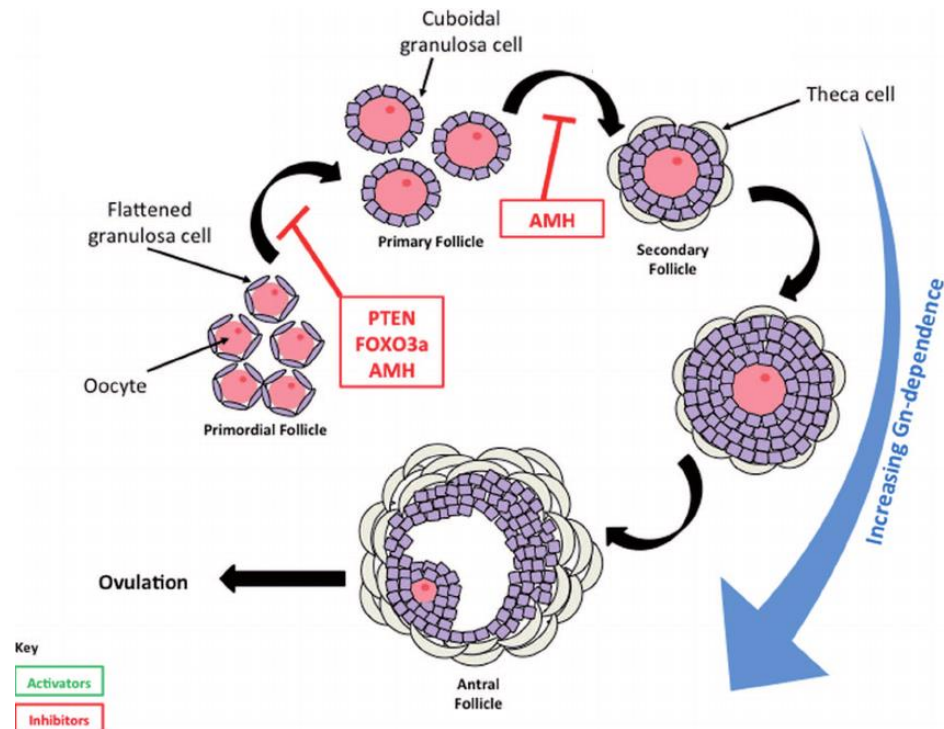
- inhibă canalele Muller
- stimulează producerea celulelor Leyding ce încep sinteza de testosteron



Formarea structurilor de tip masculin- depinde de hormonii produși de testiculele fetale

Formarea ovarelor

- începe în săpt.10 și se termină în luna V
- cordoanele sexuale primare → cordoanele sexuale corticale secundare
- cordoanele se fragmentează în grămezi care înglobează celulele germinale primordiale diploide ,diferențiate în **ovogonii**, devenind **foliculi**; celulele epiteliale din jurul lor se vor diferenția în **celule granuloase**, iar celulele mezenchimale externe devin **celulele tecale**

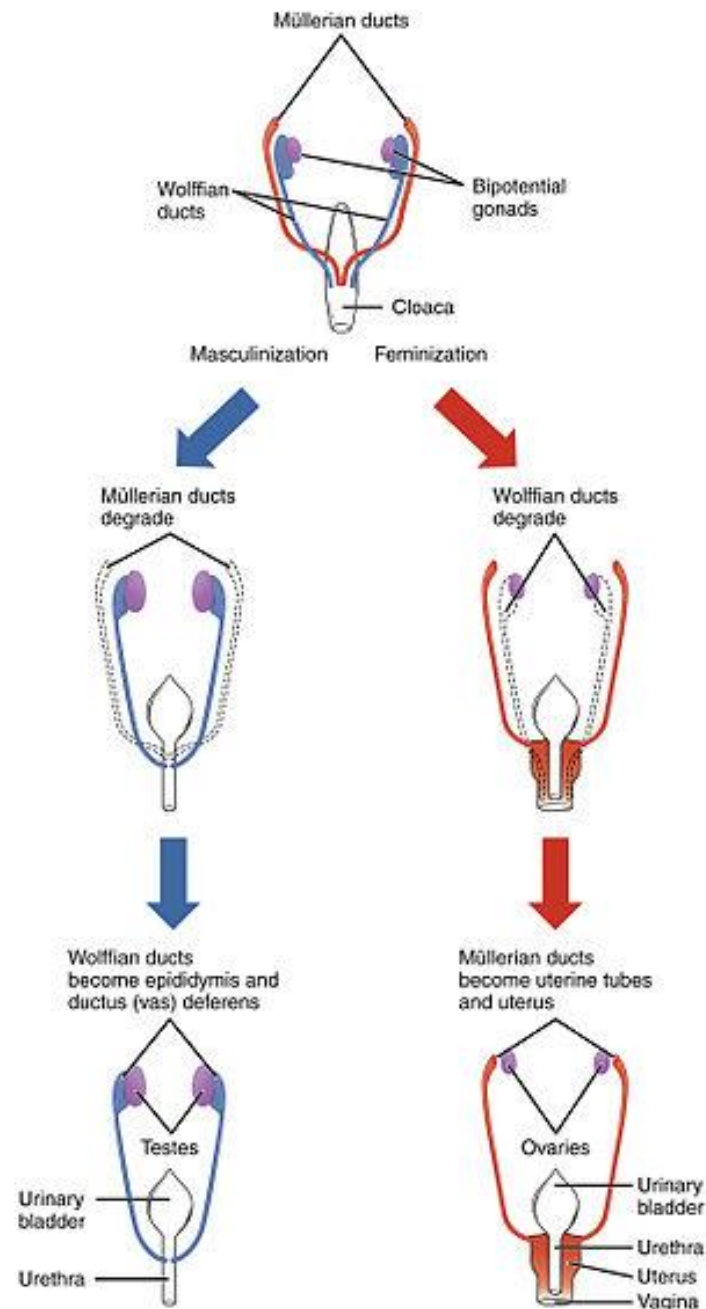


Diferențierea sexuală

Sexul gonadic induce dezvoltarea sexului fenotipic adică formarea ductelor genitale și a organelor genitale externe de tip feminin sau masculin, prin modificări caracteristice ale ductelor Wolf și Müller, respectiv ale sinusului urogenital.

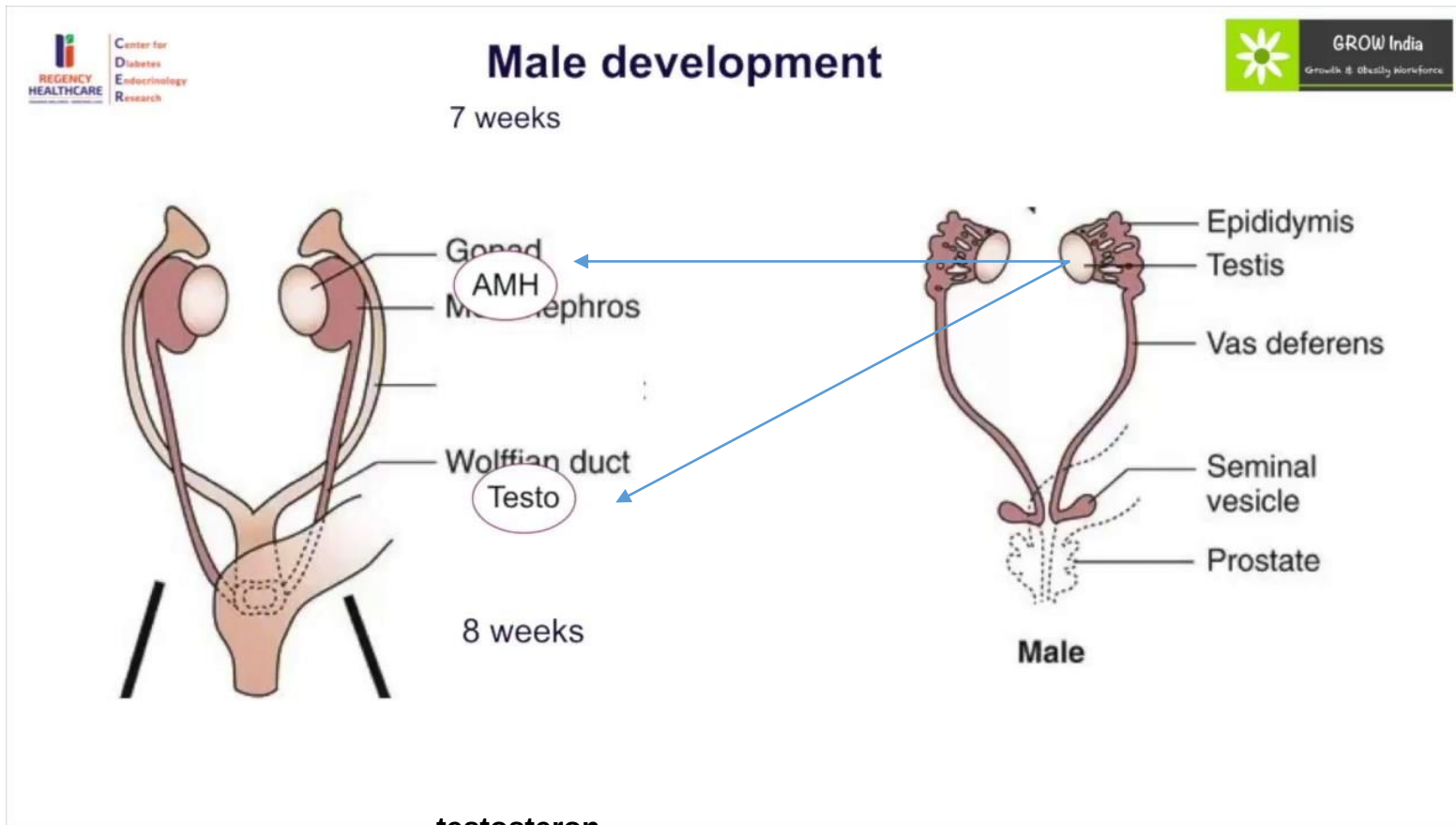
Formarea structurilor de tip masculin este dependentă de secreția activă a hormonilor produși de testiculele fetale, în timp ce formarea structurilor de tip feminin nu necesită prezența ovarelor.

Indiferent de sexul genetic, fătul prezintă două structuri canaliculare: ductele mezonefrice (Wolffiene) și ductele paramezonefrice (Mülleriene) din care se vor dezvolta, în luna a treia, căile genitale interne (CGI).



Formarea căilor genitale interne masculine

8-13 wks



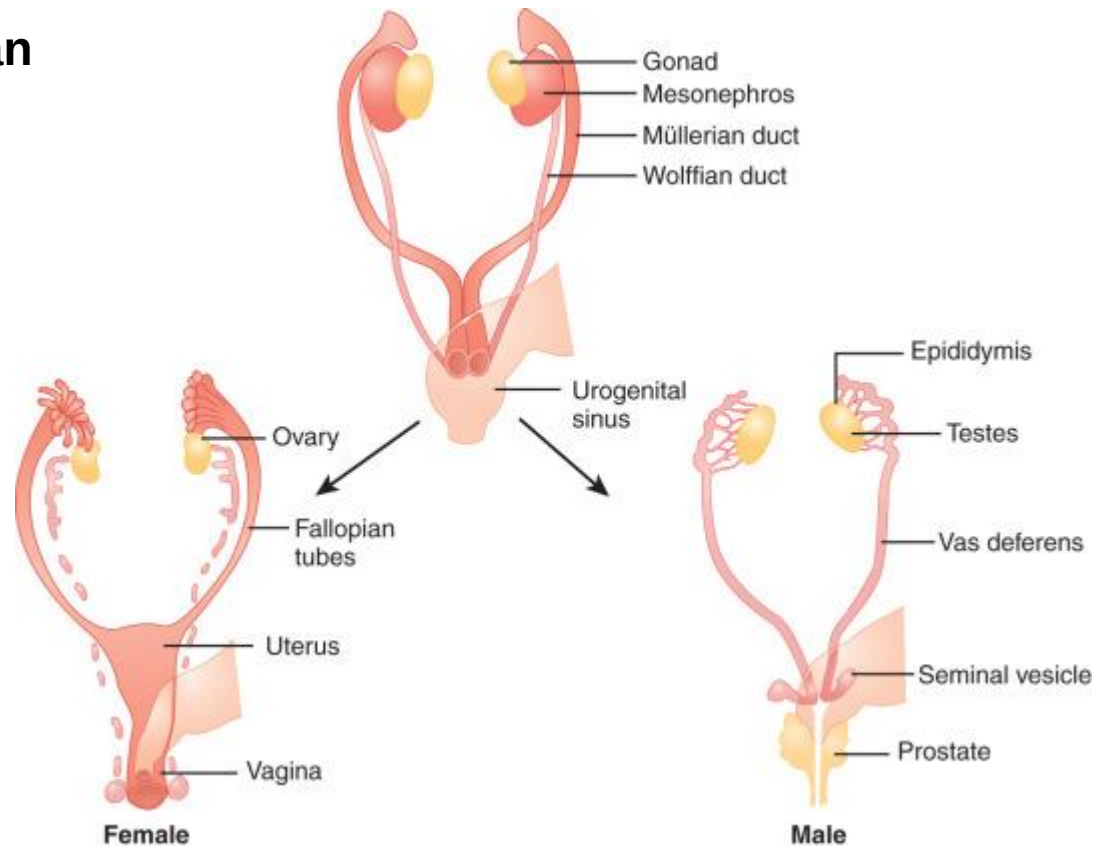
Ductele Wolffiene $\xrightarrow{\text{testosteron}}$ **epididim, vase deferente, vezicule seminale**

Canalele Muller $\xrightarrow{\text{AMH}}$ **regresia canalelor Mulleriene
(rămâne utricula prostatica)**

Formarea căilor genitale interne feminine

9 -13 wks

- proces spontan



Regresia ductelor Wolffiene

Ductele Mulleriene → **trompe, uter, 1/3 vagin**

Formarea căilor genitale externe

Lunile IV - V

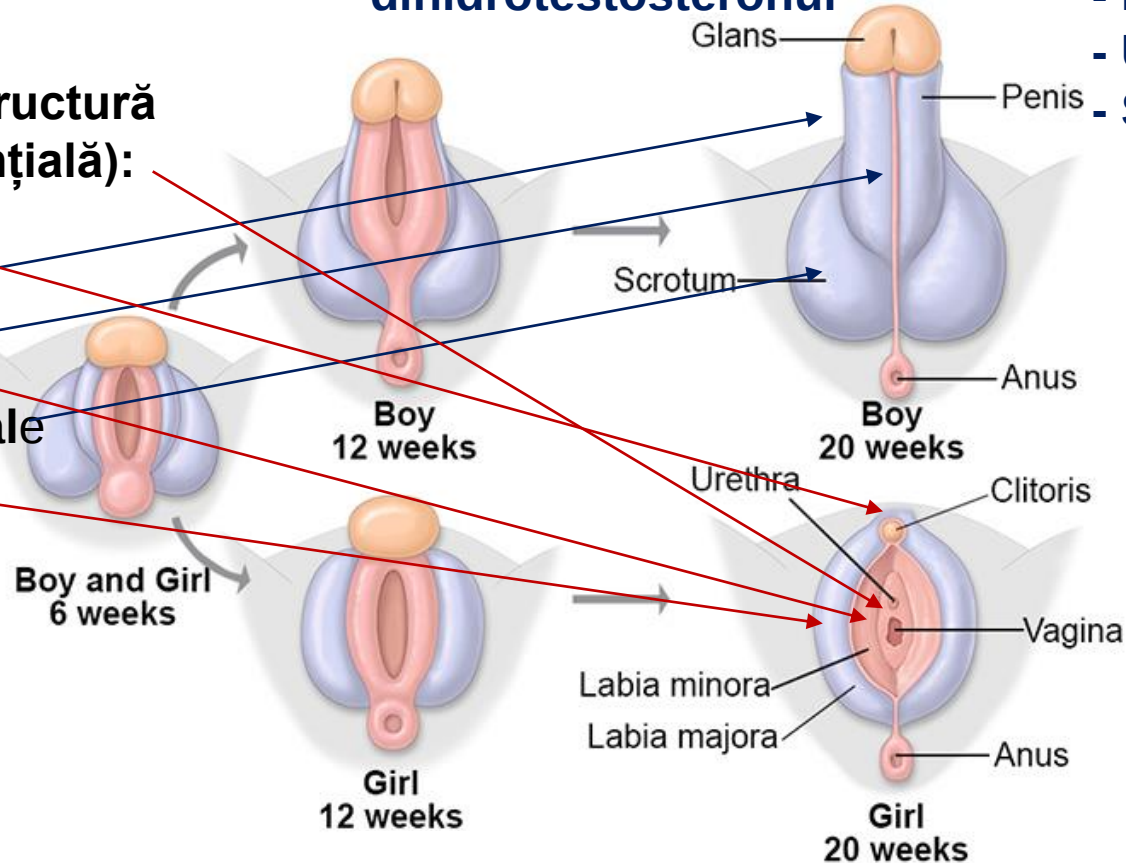
Formarea OGE masculine

dihidrotestosteronul

- Penis
- Uretra
- Scrot

Sinus urogenital (structură ambivalentă bipotențială):

- tuberculul genital,
- pliurile uretrale (urogenitale)
- pliurile labioscrotale



Formarea OGE feminine

- Lipsa androgenilor
- Clitorisul
- Vagin (septul urovaginal)
- Labii mici, Labii mari

CLASIFICARE ANOMALII DE DEZVOLTARE SEXUALĂ

❑ Anomalii de dezvoltare asociate afectării cromozomilor sexuali

- Sindromul Klinefelter
- Sindromul Turner
- Sindromul bărbaților XX
- 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

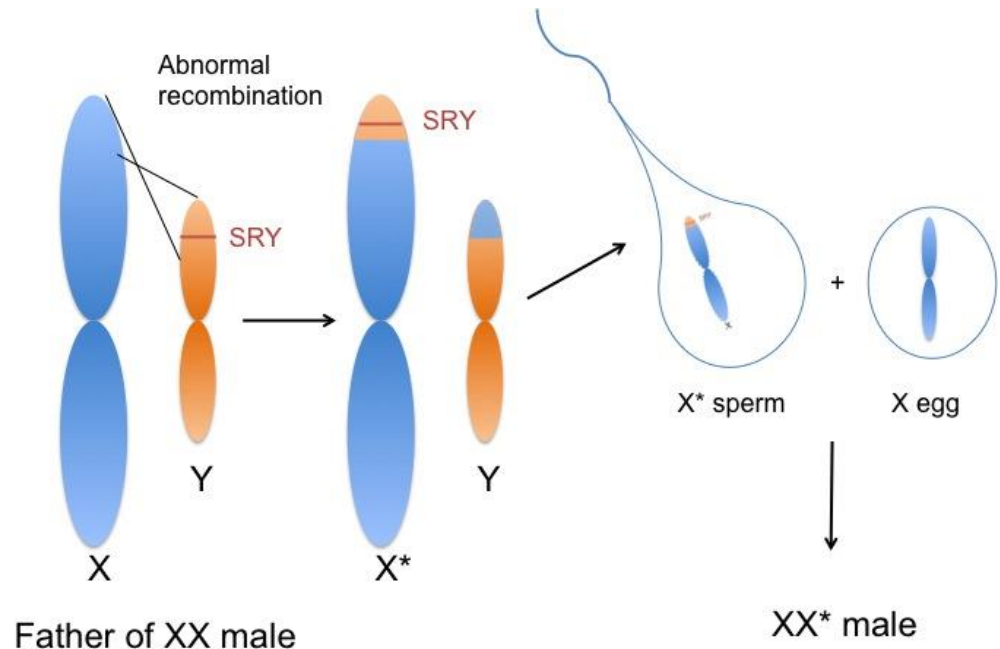
Anomalii de dezvoltare asociate afectării cromozomilor sexuali

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

Sindromul bărbaților XX

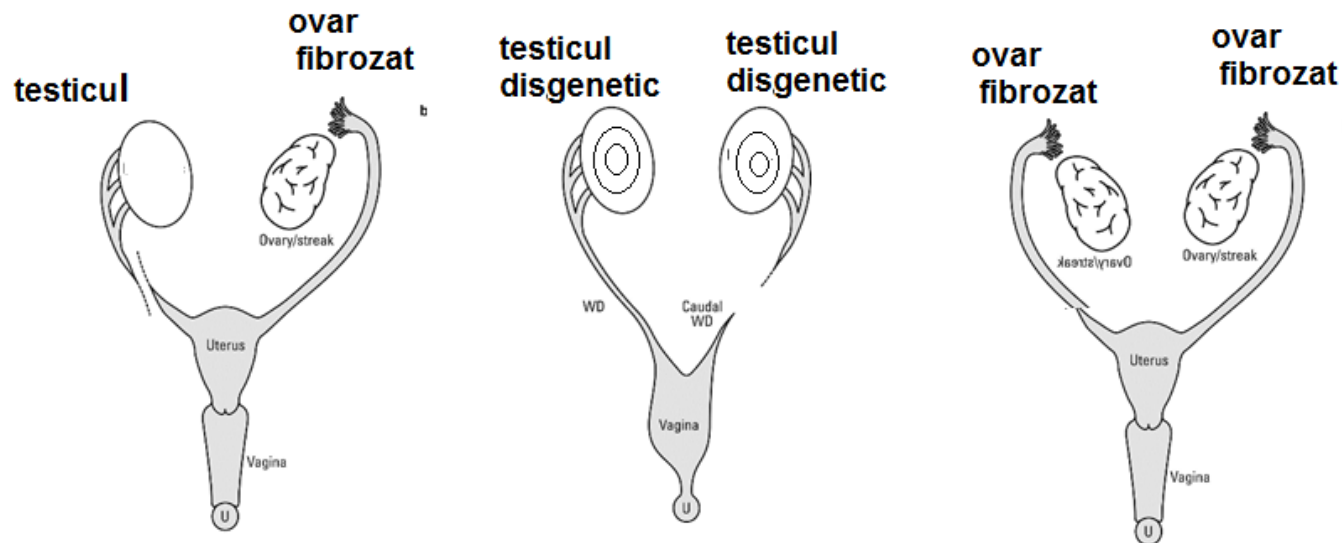
- 1 la 20000 nou-născuți cu fenotip masculin
- testicule mici, hialinizare testiculară
- ginecomastie
- azoospermie, infertilitate
- absența oricăror structuri urogenitale de tip feminin
- identitatea psihosocială este de tip masculin
- nivelele plasmatiche ale testosteronului
- nu prezintă probleme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

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 autozomale implicate în dezvoltarea testiculară.



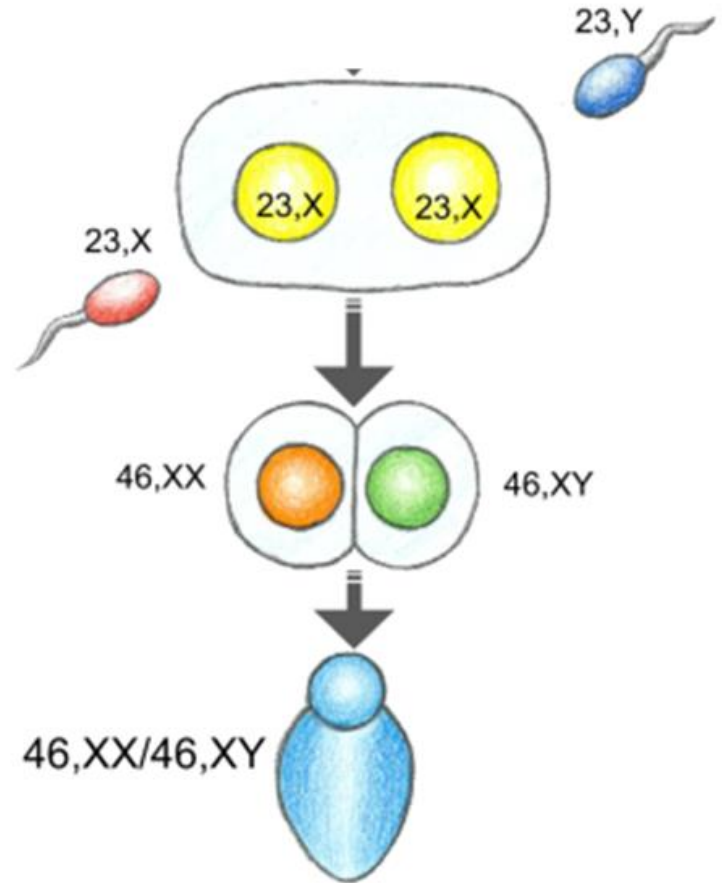
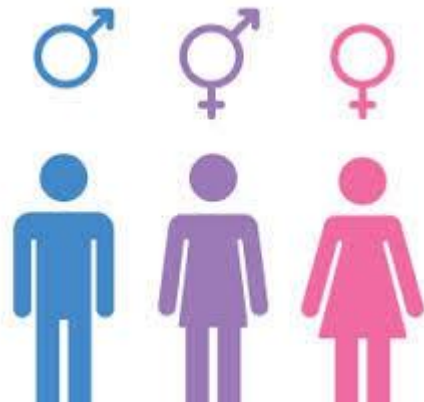
Disgenezia gonadică mixtă

- ❑ mozaicisme 45,X/46XY care apar prin pierderea cromozomului Y în una din primele diviziuni postzigotice.
- ❑ testicul/ovar fibrozat - 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 bilaterale.
- ❑ 2/3 au fenotip feminin, dar cu hipertrofie clitoridiană, sinus urogenital și fuziune parțială labioscrotală, sunt prezente uterul, vaginul și cel puțin o trompă uterină. Testiculul este localizat cel mai adesea intraabdominal, dar poate fi prezent și intrainghinal.



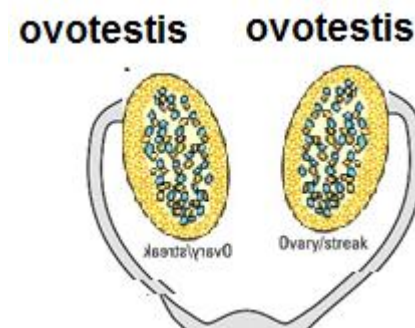
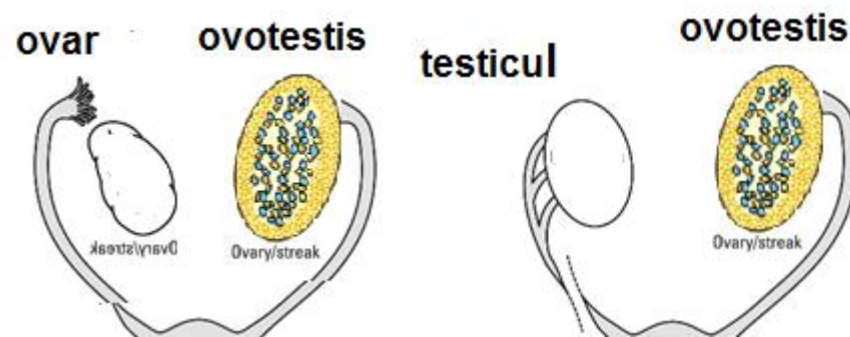
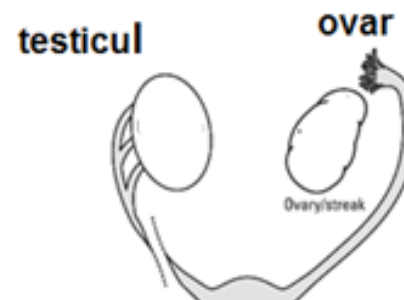
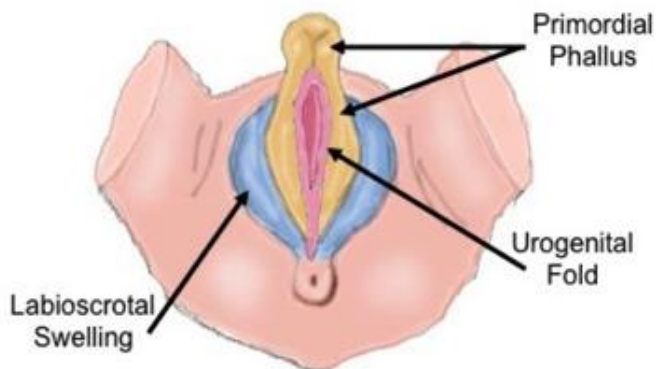
Hermafroditismul adevărat/himerismul

- ❑ sunt prezente ambele tipuri de gonade la același individ.
- ❑ 46,XX/46,XY
- ❑ se produce prin dublă fecundare, urmată de unirea zigoților
- ❑ OGE sunt de obicei sub formă de peno-clitoris (hipospad) și labio-scrot.



Hermafroditismul adevărat/himerismul

- ❑ 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.



❑ Anomalii ale formării sexului gonadic

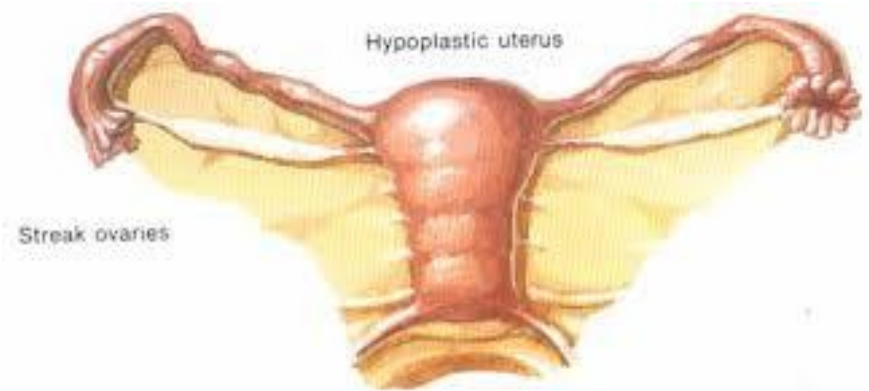
- Disgenezia gonadică pură**
- Disgenezia testiculară**
- Sindromul testiculilor absenți**

❑ prezența unui cariotip normal 46,XX sau 46,XY

❑ anomalii în structura gonadelor

❑ Disgenezia gonadică pură

- 46,XX sau 46,XY
- fibroza gonadelor (bandelete)
- OGE feminin



❑ Disgenezia testiculară completă (pură)

- 46,XY
- fibroza gonadelor
- inversiune sexuală
- OGE și OGI de tip feminin (lipsește testosteronul, lipsește hormonul antimullerian - AMH)

❑ Sindromul testiculelor absente (agenezia gonadică)

- 46,XY
- testicule rudimentare sau absente, funcția testiculară endocrină (precum regresia ductelor Müller sau sinteza de testosteron) a existat cândva în cursul vieții embrionare
- fenotipic femei în forma pură de agenezie testiculară

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 !!!

□ Anomalii ale diferențierii sexuale

○ Pseudohermafroditismul feminin

- Hiperplazia congenitală suprarenaliană
- Pseudohermafroditismul feminin nonadrenalian
- Anomalii ale dezvoltării ductelor mulleriene

○ Pseudohermafroditismul masculin

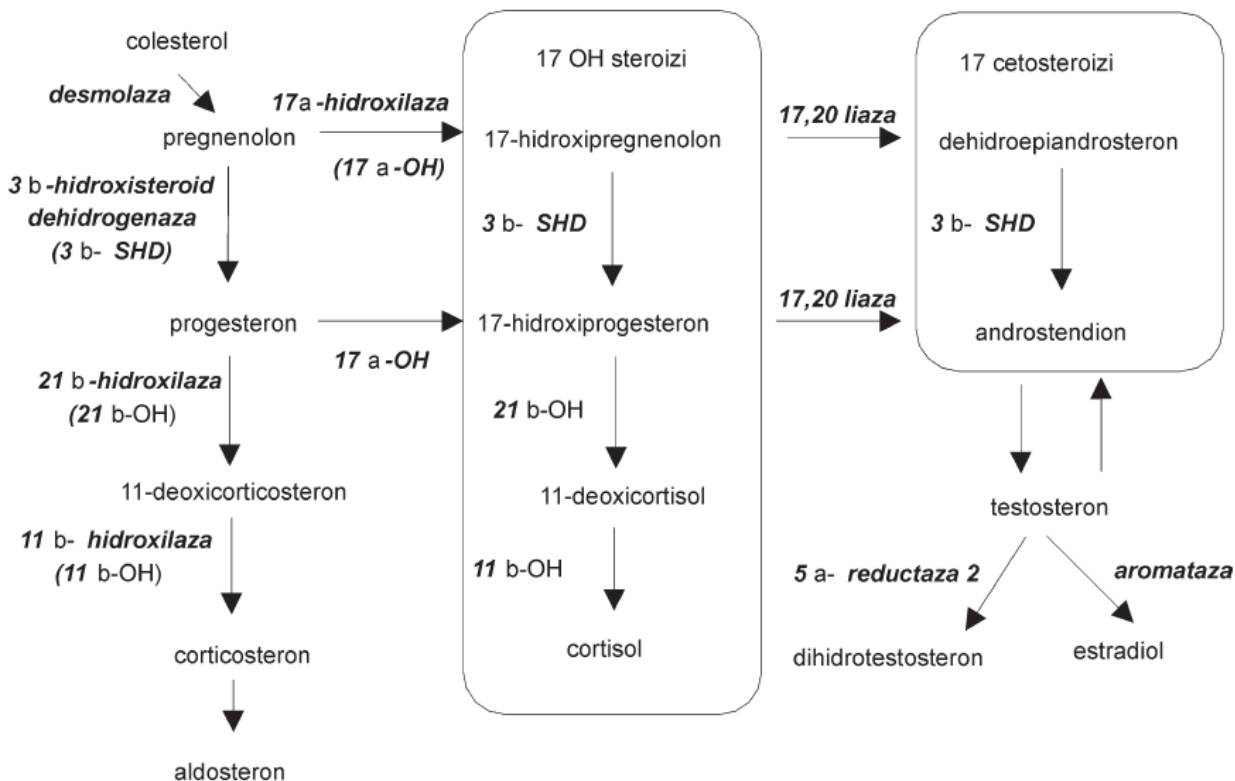
- Anomalii ale sintezei androgenilor
- Anomalii în acțiunea androgenilor
- Sindromul de persistență a ductelor mülleriene
- Defecte în dezvoltarea organelor genitale masculine

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**

Hiperplazia congenitală suprarenaliană (HCS)

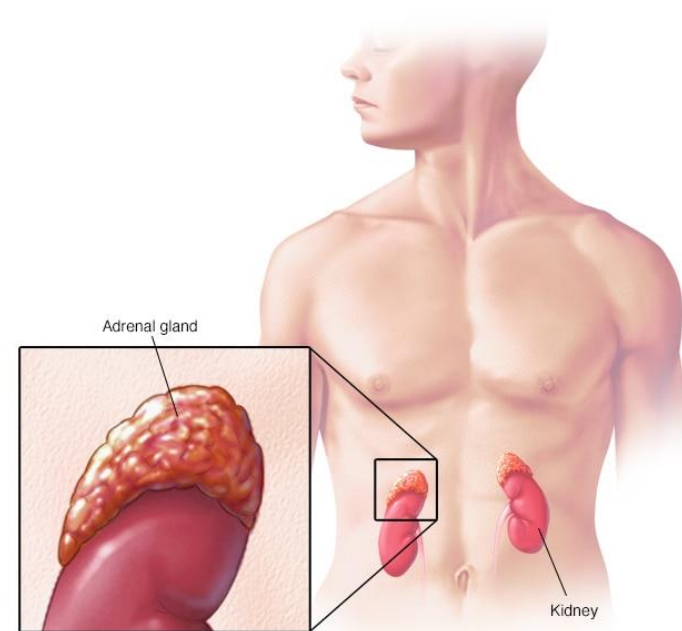
- grup de afecțiuni ereditare, cu transmitere autozomal recesivă, produse de mutații ale genelor ce codifică enzime implicate în sinteza hormonilor steroidieni în corticosuprarenale



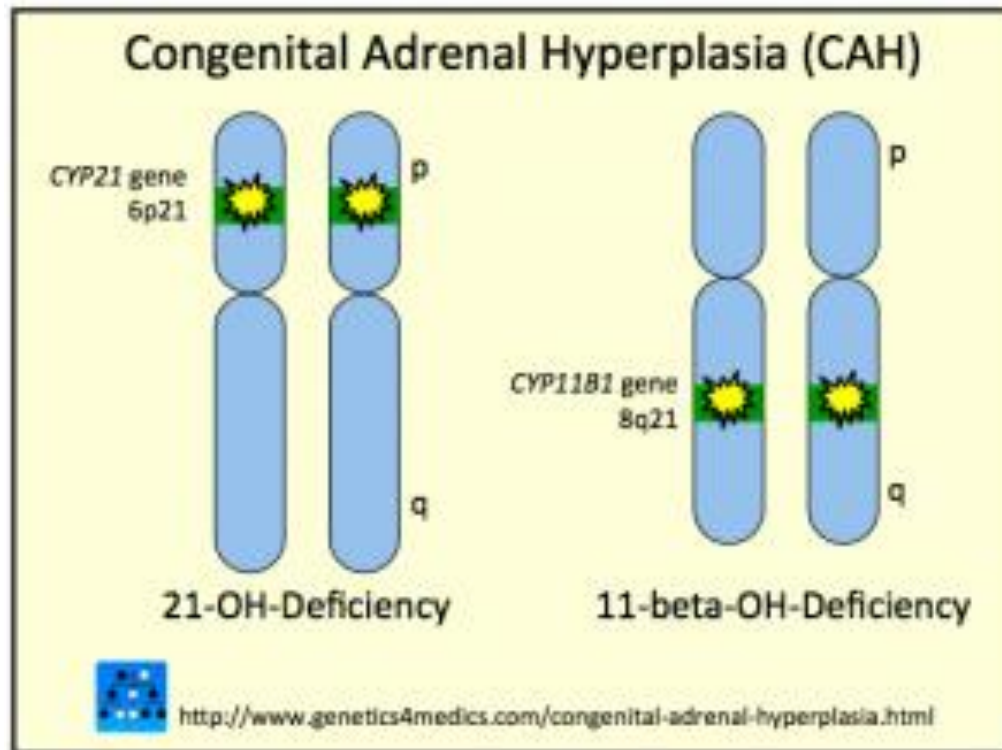
Hiperplazia congenitală de suprarenale (HCS) = sindrom adreno-genital= deficit de 21-hidroxilază

Cea mai frecventă formă de HCS este produsă de **deficitul de 21 hidroxilază** (circa 95% din cazuri), dar pot fi implicate **deficitul de 11-beta-hidroxilază** (~5% din cazuri) și, foarte rar, alte deficite (exemplu, 17-alfa-hidroxilază)

- ❑ producție anormală de hormoni suprarenalieni,
- ❑ perturbarea creșterii și pubertății - în absența tratamentului



Peste 90% dintre cazuri se datorează mutațiilor **genei CYP21** de codifică pentru 21-hidroxilază (21-OH), enzimă ce este implicată în sinteza 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 cu virilizare simplă

Fetele vor prezenta anomalii ale OGE – ambiguitate OGE (hipertrofie de clitoris), iar băieții nu au anomalii.



- există o activitate reziduală a 21-OH, situație în care producția de aldosteron e normală, dar cea de cortizol este anulată complet

❑ Forma severă cu pierdere de sare

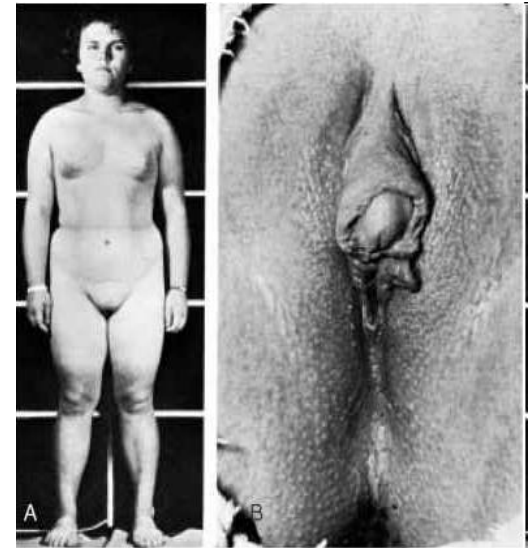
- ambiguitate a OGE, vărsături, deshidratare, stare de șoc
- absența completă a aldosteronului și cortizolului
- **fatală** fără tratament



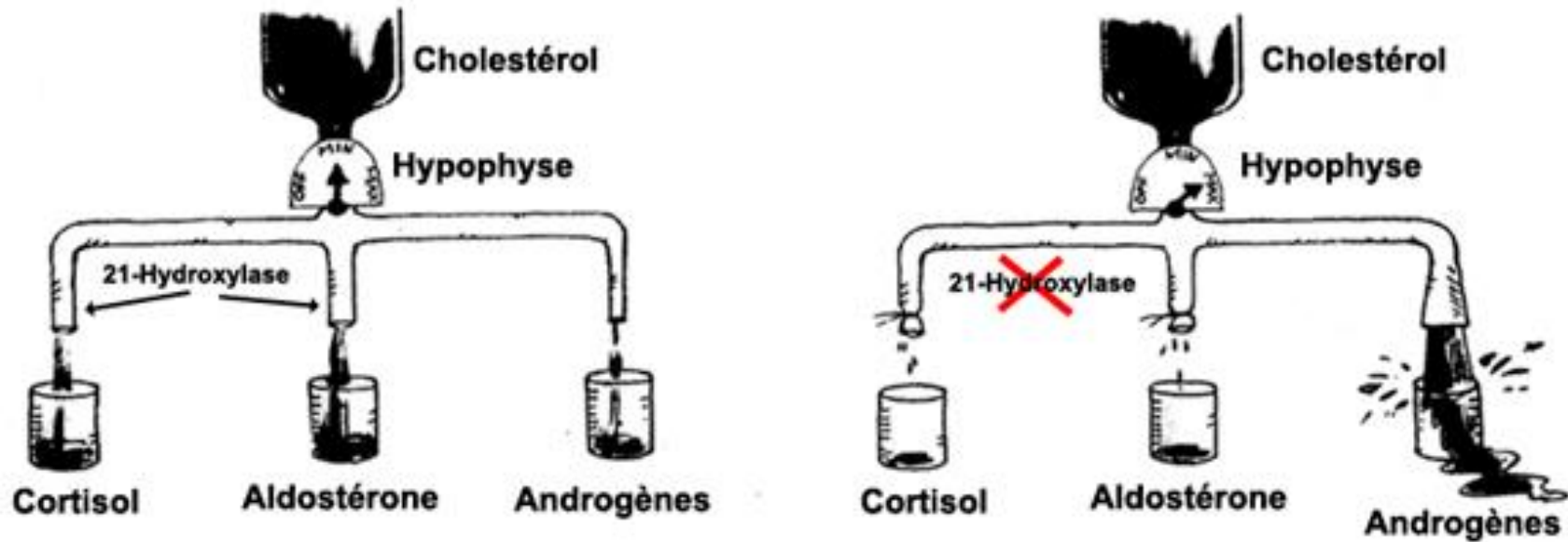
Forma virilizantă simplă

- 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 organele genitale sunt normale la naștere.

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



Forma severă 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 vărsături.

- prognostic letal posibil, în cazul în care nu se inițiază de urgență tratamentul potrivit.

❑ **Forma non-clasică**

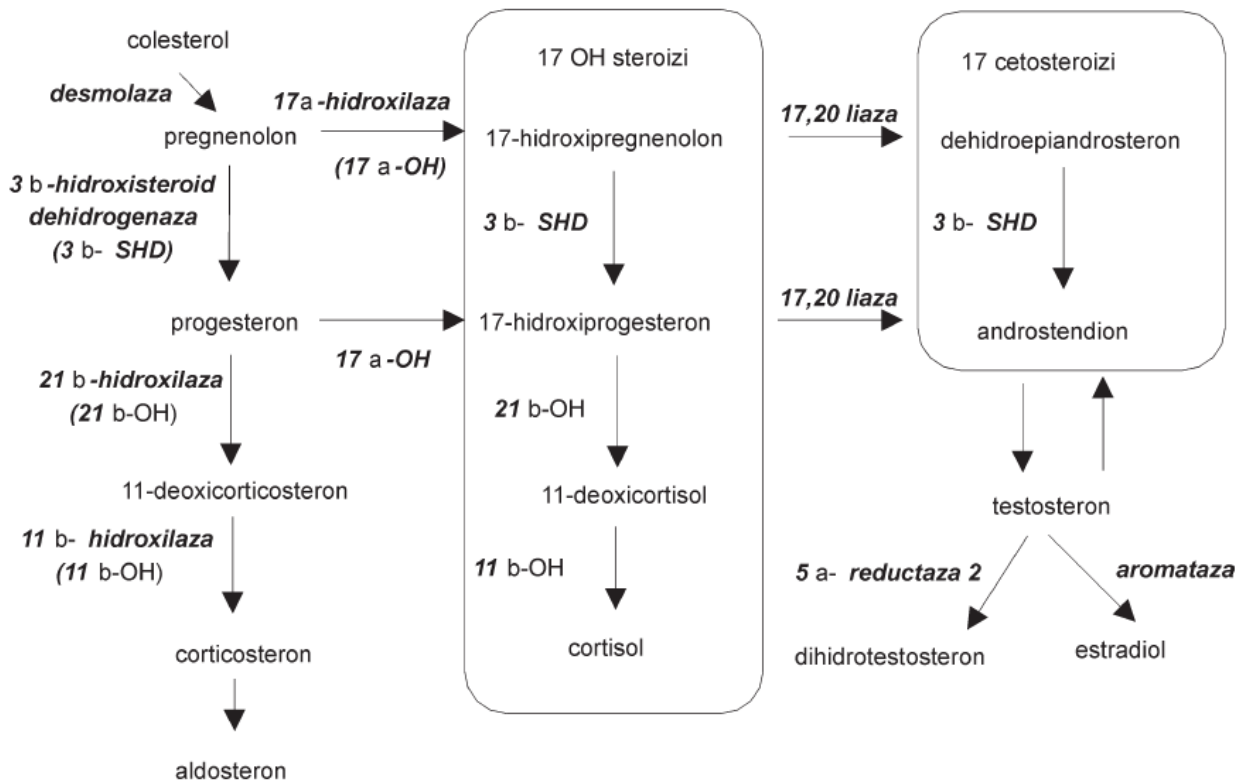
- **virilizare cu debut tradiv (copilărie sau adolescență)**
- **hirsutism, cicluri neregulate, tulburari de fertilitate sau poate fi diagnosticată întâmplător la vârsta adultă prin identificare ecografică a unei hiperplazii de suprarenale.**
- **printr-o creștere accelerată în copilărie**

La băieți: pubertate precoce, hipertrofie peniană

Pseudohermafroditismul feminin nonadrenalian

CAUZE:

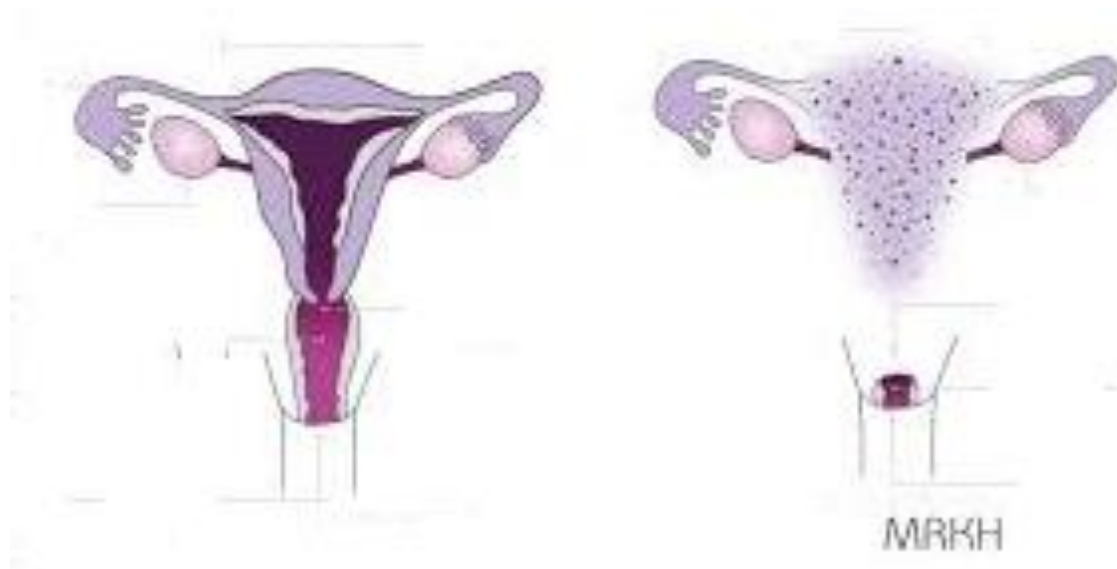
- **mutații la nivelul genei care codifică aromataza placentară (CYP19)** care cauzează virilizarea embrionilor feminini datorită conversiei deficitare a androgenilor în estrogeni.
- **tumori ovariene virilizante** (precum areoblastoame sau luteoame)
- **tumori virilizante suprarenaliene.**



Anomalii ale dezvoltării ductelor mulleriene

sindromul Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser

- aplazia celor 2/3 superioare ale vaginului și a uterului
- absența menstruațiilor la vârsta pubertară (a doua cauză după sindromul Turner)
- înălțimea este normală
- caractere sexuale secundare normale
- se poate asocia cu anomalii renale (agenezie, ectopie, rinichi în potcoavă) sau scheletice (vertebre supranumerare, asimetrice sau fuzionate)



○ **Pseudohermafroditismul masculin**

- **Anomalii ale sintezei androgenilor**
- **Anomalii în acțiunea androgenilor**
- **Sindromul de persistență a ductelor mülleriene**
- **Defecte în dezvoltarea organelor genitale masculine**

Pseudo-hermafroditismul masculin

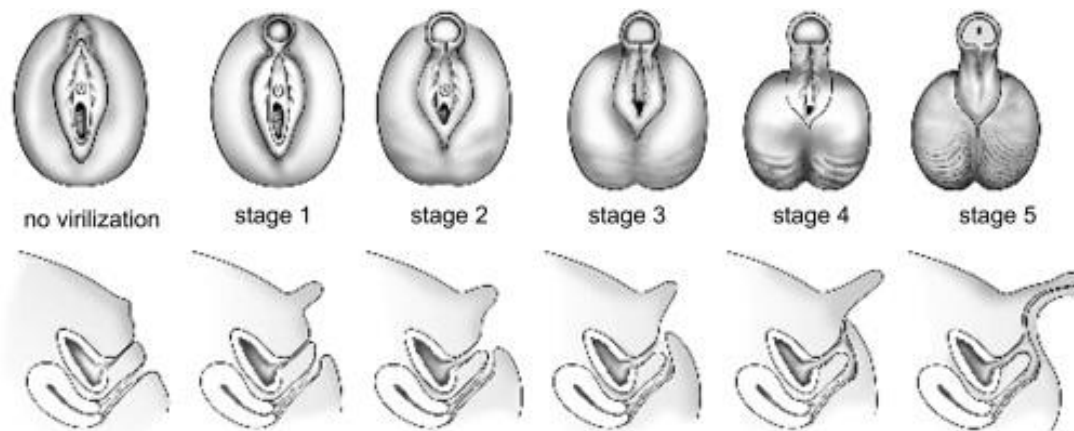
❑ defecte în virilizarea embrionilor 46,XY

❑ pot apărea ca urmare a unor anomalii:

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

❑ **cariotipul este 46,XY**

❑ **testiculele sunt prezente, dar nu sunt localizate în scrot în toate cazurile**

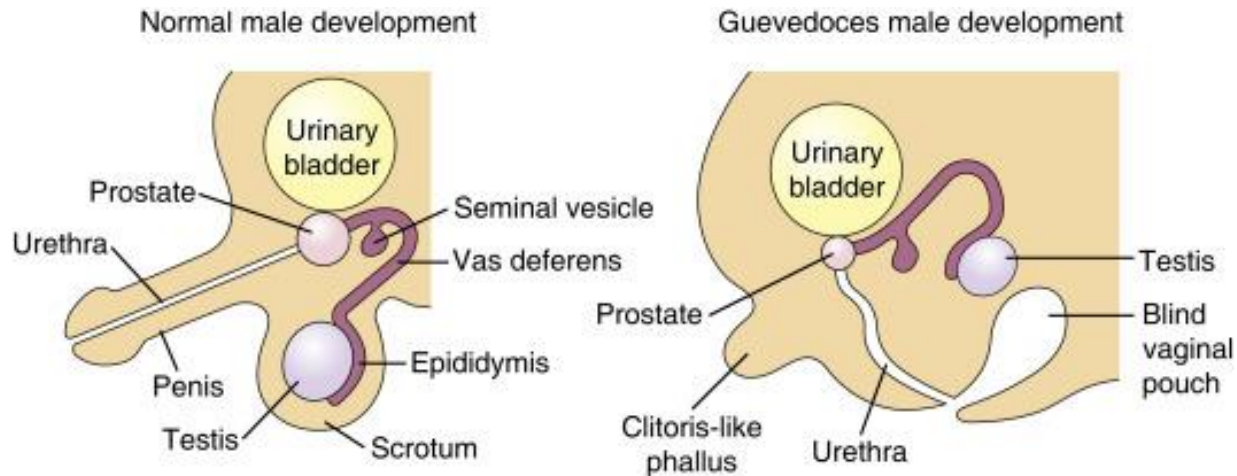


1) Anomaliile în sinteza hormonilor androgeni

2) Anomaliile în acțiunea androgenilor

Sindromul de feminizare testiculară completă (sindromul Morris)

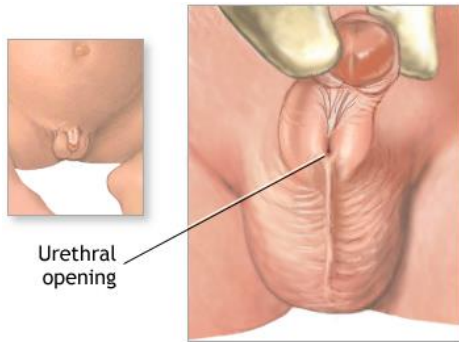
3) Sindromul persistenței ductelor Müller



Anomalii în sinteza hormonilor androgeni

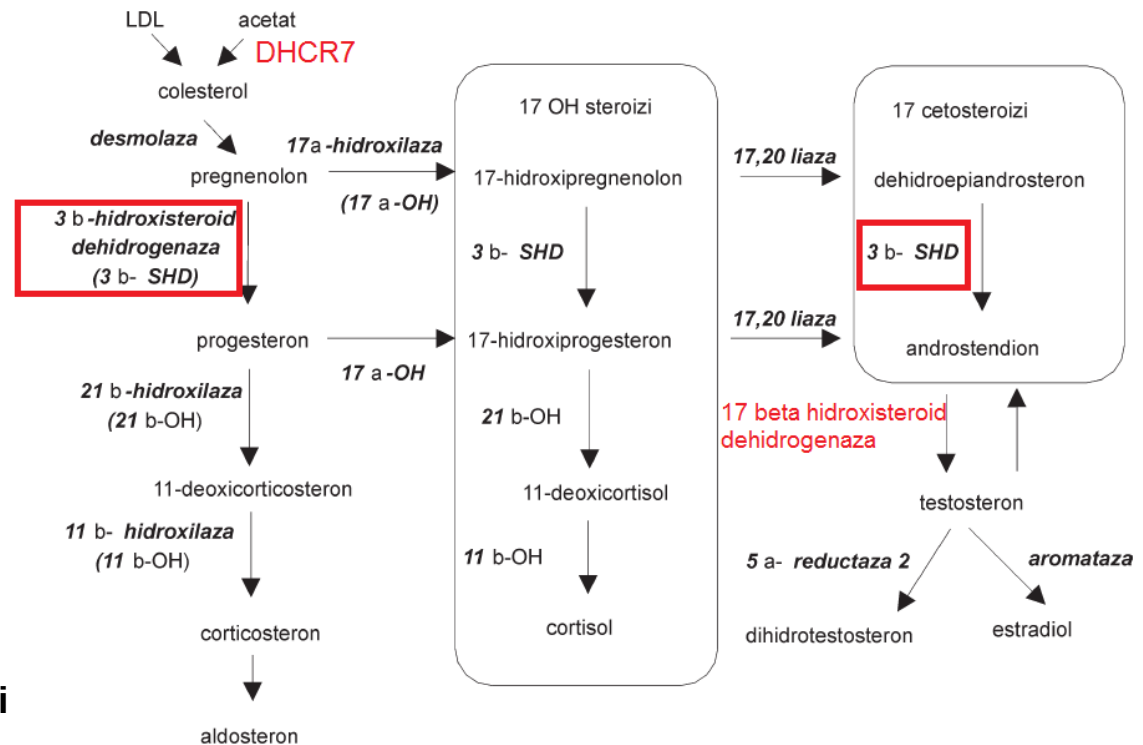
- agenezia celulelor Leydig sau hipoplazia lor
- deficite enzimatice ce afectează biosinteza androgenilor
(este afectată conversia colesterolului către testosteron)

Aspect clinic variabil



Hipospadias

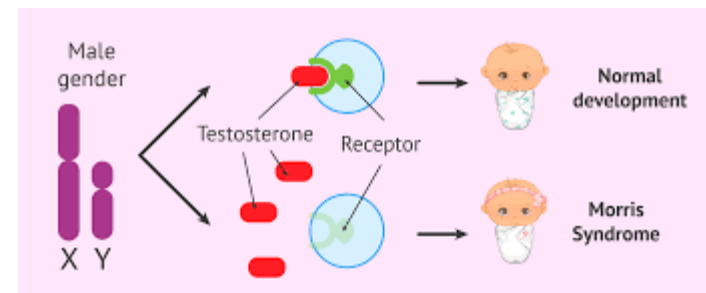
OGE feminine



- mutația genei DHCR7
- deficiența 3 beta hidroxid dehidrogenazei
- deficiența 17,20 liazei
- deficiența 17 beta hidroxisteroid dehidrogenazei

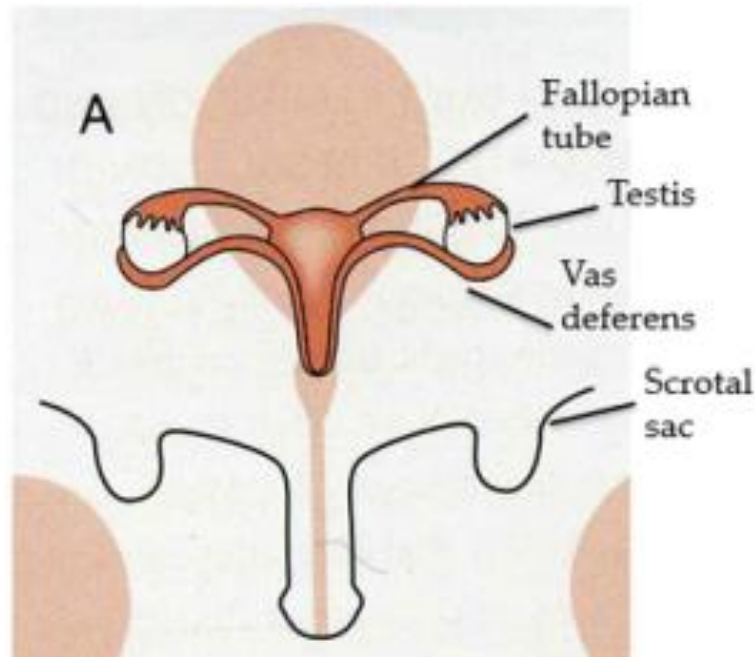
Anomalii în acțiunea androgenilor

- sinteza normală a testosteronului și regresia normală a canalelor Müller
 - prezența anomaliilor în dezvoltarea fenotipului masculin este determinată de tulburări în acțiunea androgenilor la nivelul țesuturilor-țintă.
- ❑ **Deficiența 5 alfa reductazei 2** (enzima răspunde de conversia testosteronului în dihidrotestosteron)
- ❑ **Anomalii ale receptorului androgenic**
- **Sindromul de insensibilitate completă la androgeni (sindromul Morris)**
 - amenoree primară
 - aspect feminin normal OGE cu caractere sexuale secundare normale, exceptând reducerea/absența pilozității axilare și pubiene
 - testiculele pot fi localizate intraabdominal sau inghinal



Sindromul persistenței ductelor Müller

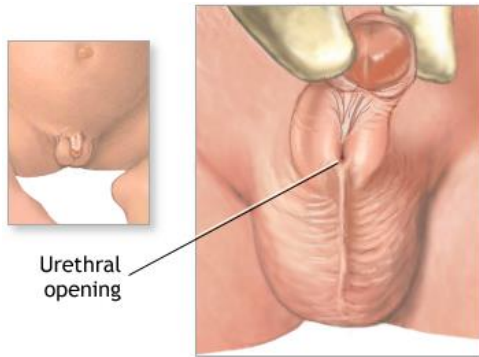
- gonade și fenotip de tip masculin, dar care **asociază în plus și prezența uterului și a trompelor uterine**, adeseori vestigiale și situate în canalele inghinale.
- transmitere autozomal recesivă, mutații ale genei ce codifică AMH , receptorul pentru AMH



Defecte în dezvoltarea organelor genitale masculine

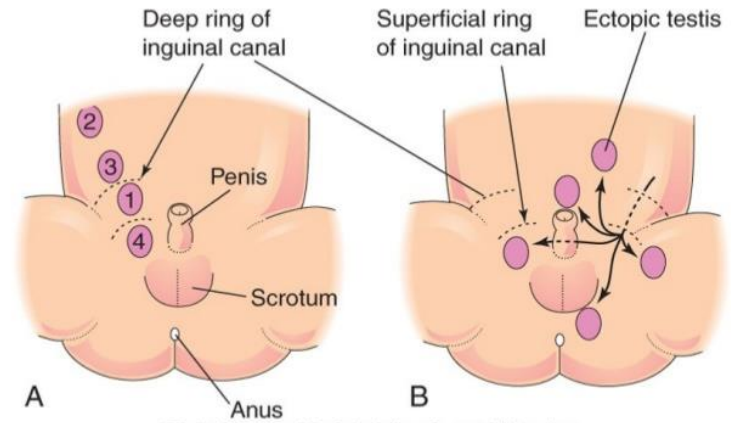
Criptorhidismul (testicul necoborât congenital)

- afectarea spermatogenezei
- risc transformare malignă



Hipospadiasul = deschiderea uretrei are loc într-o poziție anormală pe fața ventrală, într-un punct situat intermediar între sediul normal și perineu.

-undescended testis/ ectopic testis



Types of Hypospadias

