

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

NICOLLY ROMEU SOARES

**“FATORES GENÉTICOS QUE INFLUENCIAM O DESENVOLVIMENTO DE
ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS EM INDIVÍDUOS COM DIFERENÇAS NO
DESENVOLVIMENTO SEXUAL.”**

RIO DE JANEIRO

2025

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO

NICOLLY ROMEU SOARES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Gustavo Guadagnini Perez

RIO DE JANEIRO
2025
NICOLLY ROMEU SOARES

“FATORES GENÉTICOS QUE INFLUENCIAM O DESENVOLVIMENTO DE ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS EM INDIVÍDUOS COM DIFERENÇAS NO DESENVOLVIMENTO SEXUAL.”

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Gustavo Guadagnini

Aprovada em:

Barra da Tijuca, _____ de _____ de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Gustavo Guadagnini (orientador)

Prof.(a) Luanna Prudencio Araujo (externa)

Prof.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me capacitado e sustentado em cada passo dessa caminhada. Foi Ele quem me deu força quando pensei em desistir, quem enxugou minhas lágrimas em silêncio e me lembrou, todos os dias, que eu era capaz. Sem Sua presença e amor, nada disso teria sido possível.

Aos meus pais, Meire e Alex, minha base, minha força e meu maior exemplo de amor incondicional. Obrigada por nunca soltarem a minha mão, por acreditarem em mim mesmo quando eu duvidava, por cada palavra de incentivo, por cada gesto de cuidado e, principalmente, por todas as orações que fizeram e continuam fazendo por mim. Sei que muitas das minhas vitórias vieram das conversas silenciosas que vocês tiveram com Deus. Essa conquista é tão de vocês quanto minha.

À minha madrinha Fátima, que sempre acreditou no meu potencial e me apoiou com tanto carinho. Suas palavras de fé e incentivo foram luz em momentos de dúvida e me deram forças para continuar.

À minha tia Aline, que sempre esteve ao meu lado, acreditando em tudo o que sou capaz e me fazendo lembrar do meu valor quando eu mesma esquecia. Sua presença constante e seu amor foram fundamentais nessa jornada.

Aos meus irmãos, Nicolas e Victoria, que são parte do meu coração e da minha motivação diária. Mesmo sem perceberem, vocês me inspiram a ser melhor, a lutar e a vencer. Cada esforço, cada conquista, é por nós. Eu quero que um dia se orgulhem e saibam que tudo o que construo é também para vocês, meus herdeiros do amor, do exemplo e do futuro que sonho ver brilhar em cada um.

Agradeço também a mim mesma, por ter chegado até aqui. Por ter enfrentado o medo, o cansaço e as dúvidas, e ainda assim ter seguido. Por ter acreditado, mesmo nos dias em que tudo parecia impossível. Hoje, olho para trás e vejo o quanto cresci, o quanto aprendi e o quanto fui forte.

E, com imenso respeito e gratidão, agradeço ao meu orientador, pela paciência, dedicação e orientação ao longo dessa caminhada. Seu apoio e comprometimento foram essenciais para a realização deste trabalho e para o meu crescimento acadêmico e pessoal.

Este TCC é o resultado de muitas mãos, muitas orações e muito amor. É a soma da fé que me sustenta, da família que me fortalece, das pessoas que acreditaram em mim e da minha própria vontade de vencer.

“FATORES GENÉTICOS QUE INFLUENCIAM O DESENVOLVIMENTO DE ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS EM INDIVÍDUOS COM DIFERENÇAS NO DESENVOLVIMENTO SEXUAL.”

Nicolly Romeu Soares

Orientador: Gustavo Guadagnini

RESUMO

O presente trabalho tem como objetivo analisar os fatores genéticos que influenciam no desenvolvimento de anomalias cromossômicas em indivíduos com DDS (Diferenças no Desenvolvimento Sexual), buscando compreender os mecanismos biológicos que interferem na diferenciação sexual e nas manifestações fenotípicas dessas condições. O estudo foi desenvolvido por meio de uma pesquisa bibliográfica, com base em artigos científicos, livros e revistas especializadas disponíveis em bases de dados como SciELO e PubMed, abordando conceitos de genética, embriologia e endocrinologia humana. Foram analisados relatos de casos que evidenciam mutações em genes como SRY, SOX9 e NR5A1, além de alterações cromossômicas estruturais e numéricas que resultam em diferenças no desenvolvimento sexual.

As DDS correspondem a um grupo de condições genéticas e congênitas em que há discordância entre os cromossomos sexuais, as gônadas e os órgãos genitais externos. Essas diferenças podem ocorrer por mutações em genes responsáveis pela diferenciação sexual, como o SRY, localizado no cromossomo Y, e outros genes essenciais, como SOX9, DAX1, SF1, WT1 e WNT4, que participam da formação e do desenvolvimento gonadal. As alterações nesses genes podem resultar em características biológicas tanto masculinas quanto femininas, dificultando o diagnóstico, que em muitos casos ocorre apenas na puberdade ou na idade adulta.

Observou-se que o diagnóstico precoce e o acompanhamento multidisciplinar, envolvendo exames genéticos e hormonais, são fundamentais para o tratamento adequado. Conclui-se que os fatores genéticos exercem papel determinante no surgimento das anomalias cromossômicas em indivíduos com DDS, sendo essencial o aprofundamento das pesquisas nessa área para aprimorar o diagnóstico, promover um manejo clínico mais humanizado e fortalecer a inclusão e o respeito à diversidade biológica.

Palavras-chave: DDS; Condições Genéticas; Diagnóstico; Saúde humana.

ABSTRACT

The present study aims to analyze the genetic factors that influence the development of chromosomal abnormalities in individuals with DSD (Differences in Sexual Development), seeking to understand the biological mechanisms that affect sexual differentiation and the phenotypic manifestations of these conditions. The study was conducted through a bibliographic review based on scientific articles, books, and specialized journals available in databases such as SciELO and PubMed, addressing concepts of genetics, embryology, and human endocrinology. Case reports were analyzed that demonstrate mutations in genes such as SRY, SOX9, and NR5A1, as well as structural and numerical chromosomal alterations that result in differences in sexual development.

The DSD represent a group of genetic and congenital conditions in which there is a discrepancy between sex chromosomes, gonads, and external genital organs. These differences may occur due to mutations in genes responsible for sexual differentiation, such as SRY, located on the Y chromosome, and other essential genes such as SOX9, DAX1, SF1, WT1, and WNT4, which play roles in gonadal formation and development. Alterations in these genes can result in both male and female biological characteristics, making diagnosis difficult, which in many cases occurs only during puberty or adulthood.

It was observed that early diagnosis and multidisciplinary follow-up, involving genetic and hormonal testing, are fundamental for appropriate treatment. It is concluded that genetic factors play a decisive role in the emergence of chromosomal abnormalities in individuals with DSD, making it essential to deepen research in this field to enhance diagnosis, promote more humanized clinical management, and strengthen inclusion and respect for biological diversity.

Keywords: DSD; Genetic conditions; Diagnosis; Human Health

SUMÁRIO

8 INTRODUÇÃO.....

11 METODOLOGIA.....

12 RESULTADOS.....

18 DISCUSSÃO.....

20 CONCLUSÃO

21 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 INTRODUÇÃO

Indivíduos com diferenças no desenvolvimento sexual (DDS) possuem características de dimorfismo sexual feminino e masculino, como a presença simultânea de tecido testicular e ovariano em uma gônada ou separadamente em duas gônadas. Essas diferenças são normalmente detectadas no nascimento, mas seu diagnóstico pode ser adiado até a puberdade. Essa variação genética pode trazer uma série de estigmas e o diagnóstico dessas condições ainda representa um desafio clínico e ético. A presença de genitália ambígua pode dificultar a definição do sexo biológico no nascimento, levando, em muitos casos, a decisões médicas precoces e inadequadas. Entre os principais entraves para o diagnóstico precoce e o manejo adequado das DDS estão a falta de protocolos clínicos bem definidos, a demora na realização de exames laboratoriais e a comunicação deficiente entre profissionais de saúde e familiares (SANTOS; ARAÚJO, 2003).

Além das limitações técnicas, há um forte impacto social e psicológico envolvido, uma vez que a sociedade ainda exerce intensa pressão pela designação binária de sexo, o que pode gerar estigma, sofrimento emocional e dificuldades na aceitação da condição por parte dos pacientes e familiares (LEE et al, 2016).

O conjunto dessas problemáticas pode resultar em intervenções cirúrgicas irreversíveis, muitas vezes realizadas sem necessidade médica urgente e antes que a criança possa manifestar sua identidade de gênero (FERNANDES, 2013). Nesse contexto, torna-se essencial discutir não apenas os mecanismos genéticos envolvidos nessas condições, mas também os desafios enfrentados no diagnóstico e no cuidado desses indivíduos. A adoção de protocolos baseados em evidências, a capacitação das equipes de saúde e a valorização do protagonismo do paciente DDS representam avanços significativos na busca por um atendimento mais ético, humanizado e científico (OLIVEIRA; MACHADO, 2019; SOUZA et al., 2019).

Existem alguns genes que são responsáveis pela determinação sexual. Mutações não silenciosas ou falhas na expressão desses genes pode levar ao desenvolvimento de anomalias gonadais. O gene SRY (Do inglês Sex-determining Region Y), localizado no braço curto do cromossomo Y, é o principal responsável pela iniciação do desenvolvimento testicular, atuando como o gatilho da diferenciação gonadal masculina ao ativar a expressão do gene SOX9, essencial para a diferenciação das células de Sertoli e a formação dos testículos (KASHIMADA;

KOOPMAN, 2010). Em indivíduos com cariótipo 46,XY, mutações ou deleções no gene SRY ou falhas na ativação de SOX9 podem impedir a formação adequada das gônadas, resultando em ovários disgenéticos ou gônadas indiferenciadas, manifestando-se clinicamente por características femininas, genitália ambígua ou fenótipo intersexo. Adicionalmente, duplicações ou expressão ectópica de SOX9 em indivíduos 46,XX (geneticamente femininos) podem induzir o desenvolvimento testicular mesmo na ausência de SRY, promovendo um fenótipo masculino ou intersexo (CROFT; SINCLAIR, 2015).

Outros genes também exercem papel essencial nesse processo, como o WT1, que participa do desenvolvimento inicial das gônadas e dos rins e regula a expressão de SRY e SOX9. Mutações nesse gene estão associadas a síndromes como Denys-Drash e Frasier, caracterizadas por disgenesia gonadal, ou seja, gônadas com falhas no desenvolvimento ou funcionamento, nefropatias e risco aumentado para o tumor de Wilms (HOSSAIN; SAUNDERS; COX, 2020). O fator de transcrição NR5A1, que codifica para a proteína SF-1 (Do inglês Steroidogenic Factor 1). O gene SF-1, por sua vez, regula a diferenciação das células de Sertoli e Leydig, influenciando a produção hormonal e o desenvolvimento da genitália. Alterações em NR5A1 podem resultar em disgenesia gonadal, insuficiência adrenal e genitália ambígua (ZHAO et al., 2021). Essas evidências reforçam a complexidade dos mecanismos genéticos envolvidos na determinação e diferenciação sexual, destacando a importância da interação entre múltiplos genes na formação do fenótipo sexual humano.

Por fim, o hormônio AMH (do inglês Anti-Müllerian Hormone), produzido pelas células de Sertoli durante o desenvolvimento embrionário, promove a regressão dos ductos de Müller nos indivíduos XY. Mutações no gene AMH ou em seu receptor AMHR2 podem resultar na Síndrome de Persistência dos Ductos de Müller (PMDS), na qual indivíduos XY mantêm estruturas internas femininas, como útero e tubas uterinas, mesmo com testículos funcionais. Embora apresentem fenótipo externo masculino, esses indivíduos podem apresentar infertilidade, criptorquidia ou genitália ambígua (LIU et al., 2022; CHEN et al., 2022; XU et al., 2023). Estudos recentes descrevem diferentes variantes patogênicas nesses genes, incluindo microdeleções e mutações de ponto, evidenciando como pequenas alterações na sinalização do AMH são suficientes para impedir a regressão dos ductos de Müller durante o desenvolvimento (UNAL et al., 2021; JCRPE, 2024). Essas variações genéticas

demonstram que o desenvolvimento sexual é regulado por uma rede altamente específica e sensível de genes, e que alterações sutis nesse sistema podem gerar grande diversidade de manifestações biológicas, desafiando as classificações tradicionais de sexo biológico (ANDROLOGIA, 2020; FRONTIERS IN PEDIATRICS, 2023).

As DDS representam um conjunto de condições genéticas e congênitas em que há discordância entre os cromossomos sexuais, as gônadas e os órgãos genitais externos. Apesar de serem raras, essas condições podem causar impactos profundos na vida dos indivíduos afetados, tanto no aspecto físico quanto psicológico e social, exigindo atenção especial da comunidade científica e médica (ONO et al., 2021). O estudo das anomalias cromossômicas em indivíduos com DDS é de grande relevância para as ciências biológicas e da saúde, especialmente no contexto da genética médica e do desenvolvimento humano. A compreensão desses mecanismos permite diagnósticos mais precisos, intervenções clínicas mais eficazes e o desenvolvimento de abordagens terapêuticas que respeitem a complexidade biológica e a individualidade de cada paciente (RODRIGUEZ CARRILLO et al., 2022). As avaliações clínicas e laboratoriais são fundamentais para a definição etiológica dos DDS e envolvem exames como a cariotipagem, análises hormonais e de imagem, além da identificação de mutações genéticas relacionadas aos genes SRY, SOX9, NR5A1, WT1, WNT4 e DAX1, que participam da determinação e diferenciação sexual (LEE; NORDENSTRÖM; HOUK, 2016; ZHAO et al., 2021). O diagnóstico precoce e o acompanhamento multidisciplinar contribuem diretamente para o manejo clínico e para o bem-estar do paciente, associando intervenções médicas, suporte psicológico e orientação familiar.

Compreender os fatores genéticos envolvidos na diferenciação sexual e nas alterações cromossômicas é essencial para aprimorar o diagnóstico, o manejo clínico e o aconselhamento médico. Além disso, o avanço das pesquisas nessa área possibilita o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras, como a terapia gênica, que busca corrigir mutações específicas ou modular a expressão de genes envolvidos no processo de diferenciação sexual (SUN et al., 2023). Dessa forma, este trabalho busca contribuir para o aprofundamento científico sobre os mecanismos genéticos que influenciam o desenvolvimento das anomalias cromossômicas em

indivíduos com DDS, fortalecendo a base teórica necessária para futuras pesquisas e práticas clínicas que promovam o bem-estar físico, emocional e social das pessoas afetadas por essas condições.

2 METODOLOGIA

A presente pesquisa é de natureza qualitativa, com abordagem exploratória e bibliográfica, tendo como objetivo compreender os principais fatores genéticos que influenciam para o desenvolvimento de anomalias cromossômicas em indivíduos com DDS. A escolha dessa abordagem justifica-se pela complexidade biológica e genética do tema, que exige análise teórica detalhada das bases moleculares e cromossômicas envolvidas no desenvolvimento sexual humano. A pesquisa foi fundamentada em materiais teóricos e científicos, como artigos publicados em revistas indexadas, livros acadêmicos, teses, dissertações e estudos de caso disponíveis em plataformas reconhecida da área da saúde, como PubMed, Scielo, Google Acadêmico, entre outras bases científicas. Os textos analisados contemplam publicações entre os anos de 2005 e 2024, nos idiomas português, inglês e espanhol.

Foram considerados para análise estudos que abordam aspectos genéticos relacionados à diferenciação sexual, incluindo o papel de genes como SRY, SOX9, WT1, SF1 e AMH, bem como alterações no cariótipo, mutações genéticas e anomalias cromossômicas que contribuem para quadros de indivíduos com DDS.

O processo metodológico envolveu levantamento e seleção das fontes com base nos critérios de relevância para o tema, leitura crítica e fichamento das informações centrais, organização dos dados por categorias temáticas, como genética, cariótipo, diagnósticos e implicações clínicas, análise interpretativa, comparando os achados e identificando os padrões mais recorrentes nos casos descritos. Por tratar-se de uma pesquisa exclusivamente bibliográfica, não houve aplicação de instrumentos experimentais, questionários ou entrevistas, tampouco envolvimento direto com seres humanos. Sendo assim, não foi necessária aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

3 RESULTADOS

No presente estudo foram analisados três artigos científicos que abordam casos com foco nos fatores genéticos e clínicos associados às anomalias cromossômicas.

3.1 FALHA NA REGULAÇÃO DE SOX9 EM INDIVÍDUO 46,XY DDS COM MUTAÇÕES EM SRY, SOX9 E SF1.

O primeiro artigo analisado foi escrito por Knower et al (2011), e permitiu identificar mecanismos genéticos fundamentais envolvidos em DDS, com ênfase nos genes SRY, SOX9, SF-1 e no hormônio AMH, os quais estão envolvidos diretamente fatores genéticos que influenciam no desenvolvimento de anomalias em indivíduos com diferenças no desenvolvimento sexual.

Os autores avaliaram os efeitos da superexpressão do gene SRY em células humanas de carcinoma embrionário NT2/D1. Através de RT-qPCR (do inglês Reverse Transcriptase Quantitative Polymerase Chain Reaction) do RNA total de células que superexpressavam ou não o gene SRY exógeno, foi possível detectar aumento de mRNA de SOX9 (Figura 1A). Além disso, observaram por imunofluorescência usando anticorpos anti-SOX9 ou anti-Flag, presente na construção do gene SRY adicionado, uma correlação entre a marcação aumentada de SOX9 e SRY (Figura 1B). Concomitantemente, viram a co-localização de SRY com a histona H3 trimetilada na quarta lisina (H3 Me₃K4), indicando localização nuclear do SRY superexpresso (Figura 1C). Essas observações indicam que alterações em SRY podem comprometer a ativação inicial de SOX9 (Figura 1).

Esse resultado é relevante para o presente trabalho, pois falhas na ativação de SOX9 estão entre as causas mais importantes de DDS e podem contribuir para fenótipos intersexuais, mesmo em indivíduos com cariótipo 46,XY típico.

Outro achado importante foi a demonstração de que SRY ativa o enhancer humano testicular de SOX9 (hTES). Para esse fim, os autores transfetaram células de ovário de Hamster Chinês, que não apresentam expressão endógena de SRY, com construções repórter contendo hTES ou seu ortólogo em camundongos mTES. Após crescimento das células, a ativação dos genes transfetados foi medida por atividade da luciferase, contida na construção (Figura 2A). A ativação de hTES foi significativa mesmo quando fusionada a um repressor transcripcional (SRY-EnR) ou a um ativador (SRY-VP16) (Figura 2B). A expressão de cada construção foi confirmada por eletroforese (Figura 2C).

No contexto dos DDS, especialmente em indivíduos com tecidos gonadais mistos (ovário e testículo), a falha na ativação do hTES pode explicar o desenvolvimento incompleto da gônada testicular e a formação de estruturas reprodutivas ambíguas.

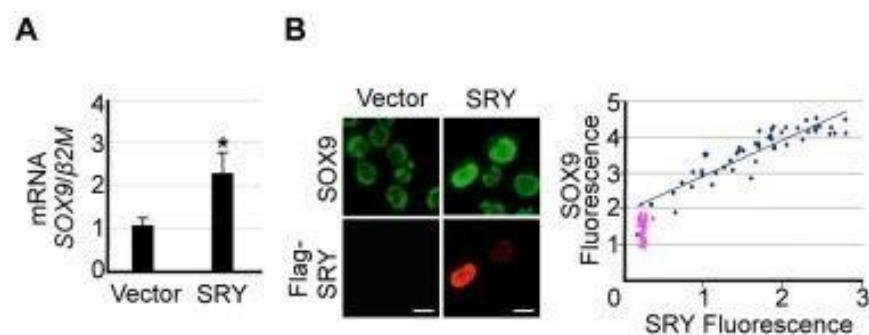
Os resultados também evidenciaram que a ativação de SOX9 depende da cooperação entre SRY, SF-1 (NR5A1) e da própria auto-regulação de SOX9. Ensaios funcionais mostraram que a ativação do hTES é muito maior quando esses três fatores atuam em conjunto (Figura 3). Esse achado reforça que a diferenciação sexual não depende de um único gene, mas sim de uma via regulatória complexa, que pode ser facilmente comprometida por mutações em qualquer um desses elementos.

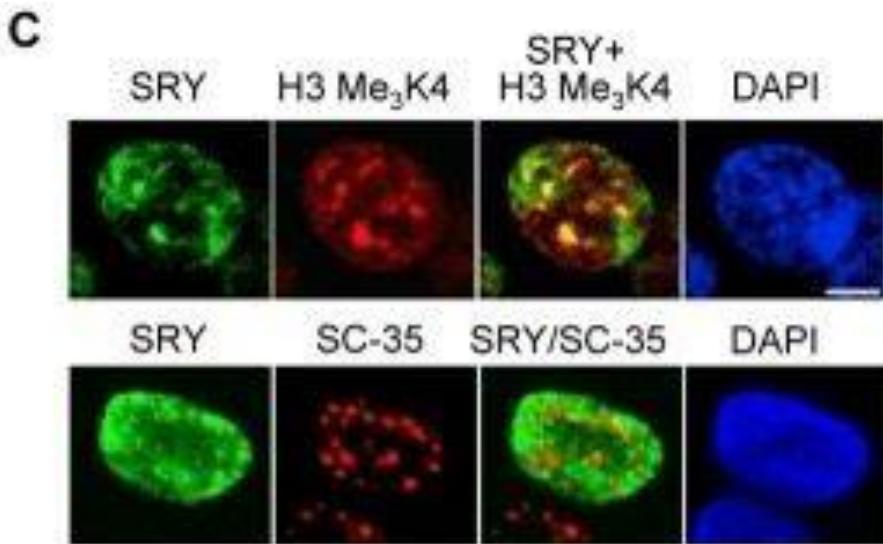
O estudo também analisou mutações previamente identificadas em pacientes com DDS. Mutações em SRY, em SF-1 e em SOX9 apresentaram redução significativa na ativação de SOX9 e na indução de AMH.

Esses resultados indicam que indivíduos com DDS podem apresentar não apenas alterações cromossômicas, mas também mutações pontuais em genes reguladores essenciais, o que reforça a importância da análise molecular para o diagnóstico clínico.

Com base nos resultados apresentados, observa-se que: A falha na ativação da via SRY, SOX9 e AMH pode ocorrer mesmo quando o cariótipo é típico (46,XY), explicando a presença de características intersexuais (KEVIN C KNOWER et al., 2011).

Figura 1: O SOX9 endógeno é regulado positivamente em células NT2 / D1 em resposta ao SRY.

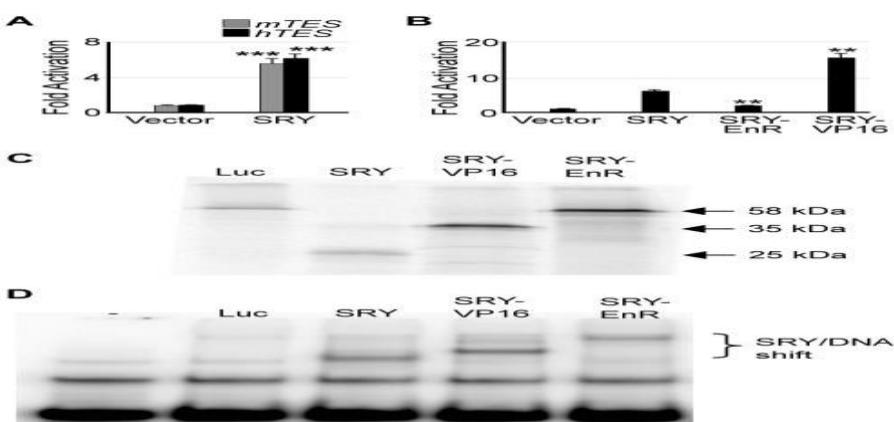




FONTE: ([KEVIN C KNOWER et al., 2011](#))

Legenda: (A) SOX9 é regulado positivamente em células NT2 / D1 que superexpressam transitoriamente SRY (1 µg), conforme medido por QRT-PCR e comparado ao vetor vazio ($n = 3$). (B) A imunocoloração para SOX9 endógeno e SRY exógeno (Anti-Flag) revela uma correlação positiva entre a fluorescência de SOX9 e a fluorescência SRY exógena ($R^2 = 0,835, n = 50$). A barra de escala representa 10 µm. Cada ponto tem uma média de três leituras de fluorescência por célula NT2/D1. (C) (Painel superior) H3 Me₃K4 (vermelho) é exclusivamente nuclear em células NT2 / D1. A sobreposição de SRY (verde) e H3 Me₃K4 em células NT2 / D1 revela co-localização (amarelo) dentro de compartimentos nucleares. (Painel inferior) O SC-35 (vermelho) está localizado em compartimentos nucleares alternados, pois as imagens sobrepostas da coloração Flag-SRY e SC-35 não mostram co-localização. DAPI (azul) cora o DNA nuclear. A barra de escala representa 10 µm. As barras de erro representam o erro padrão dos valores médios. Foi realizado o teste t bicaudal de médias amostrais pareadas. * $P < 0,05$.

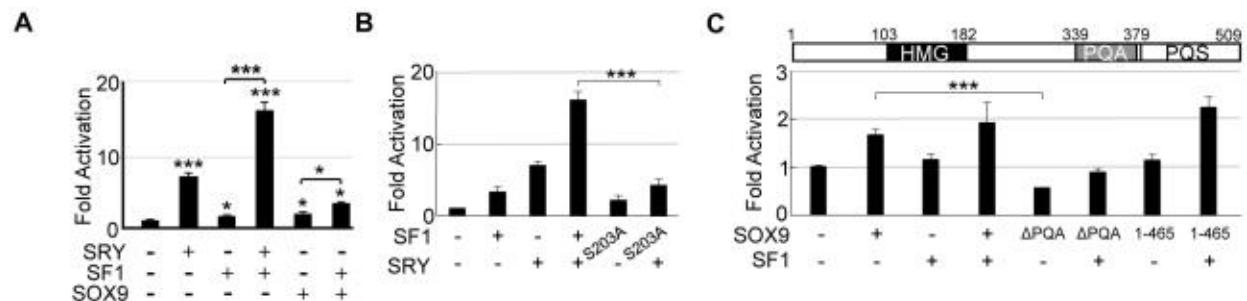
Figura 1: SRY atua como um ativador transcricional para estimular o potenciador específico do testículo humano homólogo ao SOX9 (hTES).



FONTE: ([Kevin C Knowler et al., 2011](#)).

Legenda: (A) construções repórteres mTES e hTES (1,6 µg) são ativadas ~6 vezes em células CHO por SRY humano exógeno (100 ng) em comparação com o vetor sozinho. (n = 3–5) (B) A fusão de SRY para VP16 (SRY-VP16, 104 ng) aumentou a ativação de hTES, enquanto a fusão de SRY para EnR (SRY-EnR, 120 ng) reduziu a ativação em comparação com SRY (n = 2). Todos os ensaios do repórter conduzidos em duplicado. As barras de erro representam o erro padrão dos valores médios. O teste t de duas caudas de meios de amostra emparelhados foi realizado. * P<0,001, ** P<0,01. (C) As proteínas de fusão SRY-VP16 e SRY-EnR traduzidas in vitro migram no tamanho esperado do produto em comparação com o SRY WT. DNA SOX AACAAAT. O SRY WT também se liga a esse oligonucleotídeo, enquanto a proteína de controle da telicerase não pode.

Figura 3: Regulação cooperativa do enhancer SOX9 pelos fatores SRY, SF1 e SOX9.



FONTE: ([Kevin C Knower et al., 2011](#)).

3.2 TRANSTORNOS DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL ASSOCIADOS AOS CROMOSSOMOS SEXUAIS: UMA ATUALIZAÇÃO

O segundo artigo foi escrito por Santamaría-Durán, Suárez-Obando e Rojas-Moreno (2022) e evidenciou que as DDS resultam de um conjunto complexo de fatores genéticos, cromossômicos e moleculares que interferem nas etapas da determinação e diferenciação sexual. Entre os achados mais relevantes, observou-se que mutações, deleções, duplicações gênicas e falhas no padrão de expressão de genes-chave especialmente SRY, SOX9, WT1 e SF1 (NR5A1), são os principais determinantes das anomalias cromossômicas e gonadais descritas. O artigo apresenta inicialmente um panorama da determinação gonadal normal, mostrando a sequência de ativação gênica necessária para o desenvolvimento dos testículos (Figura 4), que ilustra a rede de interação entre SRY e SOX9 na formação das células de Sertoli.

O gene SRY, localizado no braço curto do cromossomo Y, foi descrito como o gatilho inicial da diferenciação masculina. O artigo evidenciou que mutações pontuais nesse gene, assim como deleções parciais, resultam frequentemente em gonadas disgenéticas, mesmo em indivíduos com cariótipo 46,XY, levando ao quadro clássico de DDS 46,XY. A inativação ou baixa expressão do SRY promove a falha na indução

de SOX9, o que impede a formação adequada dos testículos e favorece o desenvolvimento de estruturas femininas internas, apesar da presença do cromossomo Y.

A relevância do gene SOX9 foi reforçada pela descrição de casos em que duplicações do seu lócus determinam a formação de testículos mesmo na ausência do SRY (Figura 2). O aumento da dose de SOX9 pode suprir a função do gene SRY. Já mutações de perda de função em SOX9 foram associadas ao fenótipo de disgenesia gonadal e à síndrome campomélica, uma condição caracterizada por malformações ósseas associadas à reversão sexual. O artigo destacou que SOX9 atua como o principal estabilizador da linha testicular, regulando genes envolvidos na produção de hormônios e na manutenção das células de Sertoli.

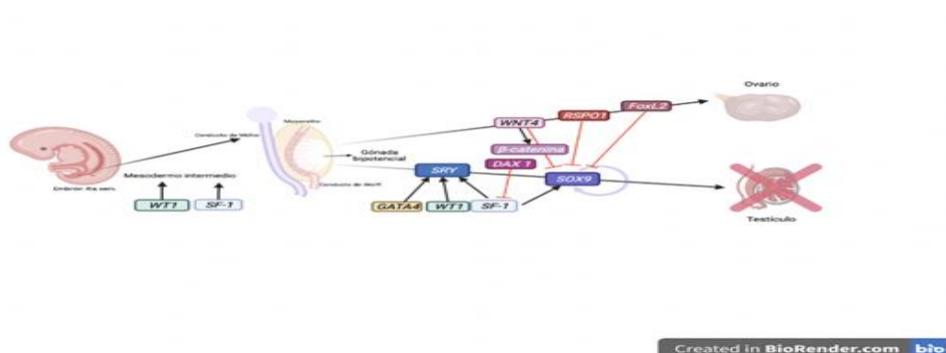
Os genes WT1 e SF1, essenciais para a formação inicial da crista gonadal, também foram amplamente discutidos. Mutação no WT1, está ligada a síndromes como Denys-Drash e Frasier, ambas associadas a disgenesia gonadal severa, risco aumentado de tumores e comprometimento renal. Já o gene SF1 (NR5A1) foi citado como fundamental na produção de esteroides e na diferenciação da gônada; mutações nesse gene levam a hipogonadismo, infertilidade e, em alguns casos, desenvolvimento sexual ambíguo, mesmo sem alteração no cromossomo sexual. O artigo ressaltou que indivíduos com mutações em SF1 podem apresentar desde criptorquidia isolada até formas completas de DDS.

Além dos genes específicos, o estudo também explorou as anomalias cromossômicas estruturais, como mosaicos, translocações e deleções. Casos de mosaicismo 45,X/46,XY foram apresentados como exemplos de indivíduos com fenótipo altamente variável, indo desde hiperplasia clitoriana até quadro totalmente masculino, dependendo da proporção celular de cada linhagem.

O artigo aprofundou ainda as síndromes clínicas associadas às DDS, como a Síndrome de Swyer (disgenesia gonadal pura 46,XY), caracterizada por ausência completa do desenvolvimento testicular, e a hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase, que, apesar de não ser uma anomalia cromossônica, afeta diretamente a diferenciação sexual devido à produção excessiva de andrógenos. Essa abordagem ampliou a compreensão sobre o papel dos genes SRY, SOX9, WT1 e SF1, possibilitando diagnósticos mais precisos e maior entendimento das bases moleculares das DDS. De acordo com os autores do artigo o Consenso de Chicago

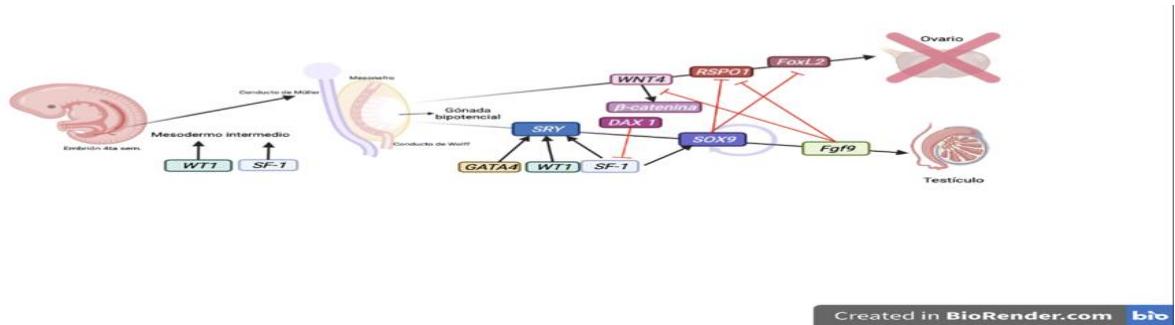
também permitiu a classificação dos transtornos sexuais do desenvolvimento de acordo com o cariótipo do paciente, propondo três grupos principais: DDS cromossômicos, quando a composição dos cromossomos sexuais é diferente dos pares XX ou XY, DDS 46,XX e DDS 46,XY.

Figura 4: Principais fatores de transcrição e genes envolvidos na determinação dos ovários em nível embrionário.



FONTE: SANTAMARIA-DURÁN, SUÁREZ-OBANDO E ROJAS-MORENO (2022)

Figura 5: Principais fatores envolvidos na determinação dos testículos



FONTE: SANTAMARIA-DURÁN, SUÁREZ-OBANDO E ROJAS-MORENO (2022)

3.3 RELATO DE CASO: DISGENESIA GONADAL GRAVE CAUSANDO DISTÚRBIO 46,XY DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL DEVIDO A UMA NOVA VARIANTE NR5A1

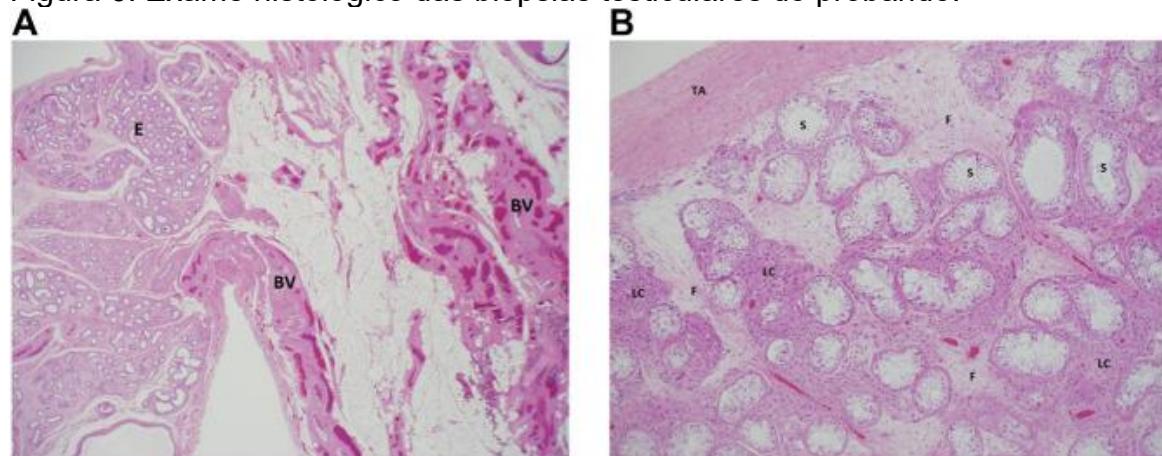
O terceiro artigo descreve o caso de uma criança de 11 anos, designada como feminino, que apresentou genitália externa predominantemente feminina com clitomegalia, motivando a investigação do caso. A cariotipagem revelou 46,XY, caracterizando-se como indivíduo com DDS. Durante a avaliação, observaram-se testículos não descidos e atróficos, presença rudimentar de útero, ausência de ovários

e desenvolvimento mamário ausente. Nos exames hormonais, verificou-se níveis baixos de testosterona e estradiol, com gonadotrofinas elevadas; a função adrenocortical permaneceu normal. A análise exômica completa identificou uma mutação inédita no gene NR5A1, especificamente uma substituição no códon de iniciação (p. Met1Thr), que resultou em disgenesia gonadal severa com deficiência tanto de testosterona quanto de AMH. A deficiência de AMH permitiu o desenvolvimento de estruturas müllerianas (útero e parte da vagina) e a deficiência de testosterona favoreceu o fenótipo externo feminino.

Em análise histológica, foi observada presença a ausência de tecidos testiculares na gônada esquerda (Figura 3A), enquanto a gônada direita apresentou a presença de estruturas tipicamente testiculares, como túbulos seminíferos e células de Leydig, embora disfuncionais (Figura 3B).

Como conduta terapêutica, foi realizada orquiectomia bilateral e, posteriormente, instituída terapia com estrogênio/progesterona, que proporcionou bom desenvolvimento mamário e ciclos menstruais normais. Este caso ilustra a importância da investigação genética em DDS 46, XY, especialmente em contextos de fenótipo feminino com cariótipo masculino e demonstra que mutações no gene NR5A1 podem explicar formas graves de disgenesia gonadal. Além disso, evidencia a necessidade de abordagem multidisciplinar, com apoio psicológico e decisões compartilhadas na atribuição de gênero e intervenção terapêutica (Kheloud M Alhamoudi et al., 2023).

Figura 6: Exame histológico das biópsias testiculares do probando.



FONTE: ([Kheloud M Alhamoudi](#) et al., 2023).

Legenda:(A) Testículos esquerdos: uma baixa ampliação ($\times 20$) da peça cirúrgica do "testículo" esquerdo, onde o tecido epididimal (E) é visto junto com o tecido adiposo adjacente rico em vasos

sanguíneos (BV). Observe a ausência total de qualquer tecido testicular. (B) Testículo direito: uma imagem de ampliação intermediária ($\times 100$) do testículo direito mostrando túbulos seminíferos (ST) que não possuem células germinativas (revestidas apenas por células de Sertoli). O interstício entre os túbulos mostra aglomerados de células de Leydig hiperplásicas (ILC) e fibrose (F) secundárias à atrofia tubular. TA, túnica albugínea. Ambos os cortes foram corados com hematoxilina e eosina.

4 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos a partir da análise dos três artigos selecionados evidenciam que os Distúrbios do Desenvolvimento Sexual (DDS) possuem um componente geneticamente complexo, envolvendo principalmente genes-chave da via de determinação e diferenciação sexual, como SRY, SOX9, SF-1 (NR5A1) e genes relacionados à produção hormonal essencial, como o AMH. Apesar de todos os casos analisados apresentarem cariótipo 46,XY, observou-se ampla variabilidade fenotípica, o que reforça a natureza multifatorial da determinação sexual humana e demonstra que pequenas alterações moleculares podem resultar em manifestações clínicas significativamente distintas.

No estudo de Knower et al. (2011), verificou-se que a ativação adequada de SOX9 depende diretamente do funcionamento correto de SRY e da ação coordenada de fatores regulatórios como SF-1. Os resultados experimentais demonstram que mutações em qualquer um desses elementos reduzem a ativação de SOX9 e comprometem a indução de AMH, etapa essencial para a diferenciação testicular. Esse conjunto de evidências explica por que indivíduos com cariótipo 46,XY podem apresentar DDS mesmo sem alterações cromossômicas detectáveis. A falha na ativação do enhancer testicular de SOX9 (hTES), ilustrada nas Figuras 1 e 2, evidencia que pequenas modificações nas regiões regulatórias podem gerar impacto expressivo na formação das gônadas.

Os resultados obtidos a partir da análise do segundo artigo que foi escrito por Santamaría-durán, Suárez-obando e Rojas-moreno (2022), demonstram que as diferenças no desenvolvimento sexual (DDS) estão diretamente relacionadas à função e ao equilíbrio dos genes SRY, SOX9, WT1 e SF1, que compõem as principais vias moleculares responsáveis pela determinação gonadal. Observou-se que qualquer alteração na expressão ou na integridade desses genes, como evidenciado nas figuras do estudo, pode comprometer a ativação da via testicular em indivíduos 46,XY, resultando em diferentes graus de disgenesia gonadal.

A atuação inadequada do SRY mostrou-se uma das causas centrais dos quadros de DDS, pois a sua falha impede a ativação de SOX9, responsável por consolidar o desenvolvimento testicular. Da mesma forma, a análise das figuras referentes aos casos de duplicação ou perda de função de SOX9 evidencia que esse gene é determinante não apenas para iniciar, mas para manter o desenvolvimento masculino, justificando os fenótipos variáveis encontrados no estudo.

Os resultados também confirmam a importância dos genes WT1 e SF1 na formação inicial da crista gonadal e na regulação hormonal subsequente. As síndromes descritas no artigo demonstram que mutações nesses genes resultam em quadros mais amplos de DDS, muitas vezes associados a alterações renais ou insuficiência adrenal, reforçando o caráter sistêmico dessas mutações.

Além disso, a variabilidade observada nos casos de mosaicismo 45,X/46,XY, bem como nas apresentações de DDS em indivíduos 46,XX com fragmentos do Y translocados, reforça que o fenótipo final depende não apenas do cariótipo, mas da interação entre a dosagem gênica, os mecanismos epigenéticos e a distribuição das linhagens celulares. Assim, os dados discutidos mostram que as DDS são condições complexas, nas quais alterações pontuais em SRY, SOX9, WT1 e SF1 são suficientes para modificar profundamente o desenvolvimento sexual.

O terceiro estudo, de Alhamoudi et al. (2023), descreve um caso de disgenesia gonadal severa decorrente de mutação no gene NR5A1, responsável pela codificação do fator de transcrição SF-1. Esse gene desempenha função central no desenvolvimento das gônadas e glândulas adrenais, e a mutação p.Met1Thr levou à redução significativa da produção de testosterona e AMH. A consequência foi o desenvolvimento de estruturas müllerianas e fenótipo feminino, apesar do cariótipo 46,XY. A análise hormonal e histológica (Figura 3) confirma o impacto funcional da mutação, reforçando a relevância do NR5A1 nos diagnósticos diferenciais de DDS.

Além dos achados observados nos indivíduos 46,XY, a literatura recente aponta que casos de DDS podem ocorrer também em indivíduos 46,XX, especialmente quando há translocação parcial do cromossomo Y. Estudos que utilizaram sequenciamento de longa leitura demonstram que indivíduos com 46,XX testicular DDS apresentam considerável variabilidade nos fragmentos do Y presentes

em seus genomas, incluindo regiões contendo SRY e genes como AMELY e PRKY. A extensão e composição desses segmentos têm impacto direto no transcriptoma e no metiloma, influenciando a expressão de genes autossômicos e do X e resultando em fenótipos que variam de testiculares completos a ovotesticulares. Tais achados reforçam que a determinação sexual depende não apenas da presença de SRY, mas também da integridade e composição das regiões translocadas do Y.

Outro grupo relevante são os indivíduos portadores de aneuploidias sexuais, como o cariótipo 47,XXY, frequentemente associado à Síndrome de Klinefelter. Embora a forma clássica apresente testículos atróficos e hipogonadismo, há relatos de casos raros de mosaicos 46,XX/47,XXY com ovotesticular DDS, evidenciando que a presença simultânea de linhagens celulares XX e XXY pode alterar profundamente a diferenciação gonadal. Estudos indicam que a presença do X extra afeta a expressão de genes escape da inativação do X, além de modificar mecanismos epigenéticos envolvidos na formação das gônadas, podendo aumentar o risco de tumores de células germinativas. Esses casos ampliam a compreensão das interações entre desequilíbrios cromossômicos e vias de determinação sexual.

Em conjunto, os artigos analisados demonstram que mutações pontuais em genes reguladores e alterações no número ou composição cromossômica podem ser suficientes para causar DDS, mesmo na presença de cariótipo aparentemente típico. Embora SRY, SOX9 e NR5A1 desempenhem funções distintas na diferenciação testicular, mutações ou falhas regulatórias em qualquer um deles podem resultar em espectros semelhantes de alterações gonadais. Portanto, evidencia-se que o diagnóstico de DDS deve seguir abordagem integrada, envolvendo avaliação clínica, hormonal, histológica e, sobretudo, genética-molecular, permitindo maior precisão diagnóstica e melhor delineamento terapêutico.

Por fim, destaca-se que todos os casos analisados reforçam a importância de uma abordagem multidisciplinar, envolvendo profissionais da genética, endocrinologia, psicologia e assistência social, dada a complexidade biológica e emocional envolvida nesses quadros. A compreensão dos mecanismos genéticos contribui não apenas para o manejo clínico adequado, mas também para a garantia de direitos, bem-estar psicológico e saúde integral dos indivíduos com DDS.

5 CONCLUSÃO

Com base nos estudos analisados, conclui-se que os Distúrbios do Desenvolvimento Sexual em indivíduos com cariótipo 46,XY resultam majoritariamente, de alterações genéticas que comprometem a via de diferenciação testicular. As mutações nos genes **SRY**, **SOX9** e **NR5A1** destacam-se como causas importantes de disgenesia gonadal, ativação incompleta de AMH e desenvolvimento fenotípico variável, que pode incluir características masculinas, femininas ou mistas.

Os resultados demonstram que a ativação correta de **SOX9** depende da interação coordenada entre SRY, SF-1 e mecanismos de auto-regulação. Mutações em **SRY** podem gerar desenvolvimento gonadal assimétrico, mesmo sem mosaicismo aparente. Alterações em **NR5A1** podem resultar em disgenesia gonadal grave, com impacto direto na produção hormonal e no desenvolvimento das estruturas reprodutivas.

Assim, a avaliação genética se mostra fundamental para o diagnóstico preciso e para o manejo clínico dos DDS, permitindo compreender a etiologia, orientar decisões terapêuticas e oferecer suporte adequado aos pacientes e suas famílias. A integração entre achados moleculares, clínicos e histológicos é essencial para promover cuidado holístico, ético e embasado cientificamente.

REFERÊNCIAS

- ALHAMOUDI, Kheloud M. et al. Genetic landscape and clinical spectrum of disorders/differences of sex development: a comprehensive analysis. 2023.
- ANDROLOGIA. Various contributions on Disorders of Sex Development. *Andrologia*, 2020.
- CHEN, X. et al. Genetic analysis of DSD using next-generation sequencing. 2022.
- CROFT, B.; SINCLAIR, A. Regulation of testis determination: new insights into the role of SRY and downstream pathways. 2015.
- FERNANDES, A. Distúrbios do desenvolvimento sexual: aspectos clínicos e etiológicos. 2013.
- FRONTIERS IN PEDIATRICS. Advances in DSD diagnosis and management. *Frontiers in Pediatrics*, 2023.
- HOSSAIN, K.; SAUNDERS, P.; COX, M. Molecular mechanisms of sex determination and DSD etiology. 2020.
- JCRPE. Advances in pediatric endocrinology related to DSD. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 2024.
- KASHIMADA, K.; KOOPMAN, P. SRY and the genetic pathways of testis development. 2010.
- KNOWER, Kevin C. et al. Failure of SOX9 regulation in 46,XY disorders of sex development with SRY, SOX9 and SF1 mutations. 2011.
- KLEE, P. et al. A novel SRY mutation leads to asymmetric SOX9 activation and is responsible for mixed 46,XY gonadal dysgenesis. 2012.
- LEE, P. et al. Global disorders of sex development consensus update. 2016.
- LEE, P.; NORDENSTRÖM, A.; HOUK, C. 2016 international consensus on DSD. 2016.
- LIU, B. et al. Identification of novel variants in DSD through WES/WGS. 2022.

- OLIVEIRA, M.; MACHADO, S. Desafios no manejo clínico das diferenças do desenvolvimento sexual. 2019.
- ONO, M. et al. Clinical management and molecular findings in 46,XY DSD. 2021.
- RODRIGUEZ CARRILLO, A. et al. Novel insights into genetic causes of DSD using genomic sequencing. 2022.
- SANTAMARIA-DURÁN. et al. Trastornos del desarrollo sexual asociados a los cromosomas sexuales: Una actualización. (2022).
- SANTOS, G.; ARAÚJO, L. Perspectivas clínicas e psicossociais dos distúrbios do desenvolvimento sexual. 2003.
- SOUZA, A. et al. Manejo multiprofissional de crianças com DDS no Brasil. 2019.
- SUN, H. et al. Advances in molecular diagnosis of XY DSD. 2023.
- UNAL, E. et al. Clinical and genetic evaluation of DSD in pediatric populations. 2021.
- XU, K. et al. Case series and genetic characterization of XY DSD with novel variants. 2023.
- ZHAO, X. et al. Emerging pathogenic variants in sex-development pathways identified by genomic sequencing. 2021.