



Genitoplastia Feminizante na Hiperplasia Congênita da Adrenal

Luiz Gonzaga de Freitas Filho
José Carnevale

INTRODUÇÃO

As crianças que, por ocasião do nascimento, não podem ser identificadas como pertencente de um dos dois gêneros representam um desafio médico quanto à formação dos órgãos genitais e do desenvolvimento da personalidade que se adapta ao sexo de criação.

Ao mesmo tempo em que o problema é tratado como urgência médica nos países mais organizados, nos demais, a falta de conhecimento dos profissionais que trabalham com medicina perinatal faz com que, muitas vezes, as poucas equipes especializadas sejam obrigadas a se deparar com verdadeiras catástrofes.

O controle genético é estabelecido na fertilização, e a diferenciação das gônadas e das genitálias interna e externa ocorre na primeira metade da vida fetal. Pelo que se sabe, a identidade sexual psicológica é adquirida na vida pós-natal, por meio do desenvolvimento da personalidade e, por fim, com o advento da puberdade, que traz a influência dos hormônios sexuais, os quais podem, eventualmente, influenciar o comportamento sexual.

EMBRIOGÊNESE

Todos os indivíduos passam por uma fase em que a gônada e a genitália são totalmente indiferenciadas, havendo uma tendência natural para a feminização, a não ser que influências específicas conduzam a morfogênese no sentido masculino. No feto de 5mm, a gônada primitiva representa um espessamento do epitélio celomático, que recobre a superfície medioventral do mesonefro. As células gonadais primitivas, provenientes da alantóide, migram para a gônada, passando pelo mesentério ventral, pela parede do intestino primitivo e pelo mesentério dorsal. Ao mesmo tempo, no período correspondente aproximadamente à quarta semana de idade gestacional, ocorre o crescimento dos ductos de Wolff e de Müller¹.

Na sétima semana, quando o feto apresenta cerca de 13 a 20mm de comprimento, ocorre, no sexo masculino, a formação dos túbulos testiculares ou seminíferos. O cromossoma Y é fundamental para o controle da determinação gonadal, pois existem evidências de que o fator que leva ao desenvolvimento testicular esteja localizado em seu braço

curto. Esse fator, antes conhecido como antígeno H-Y, parece, na realidade, ser determinado por um conjunto de genes conhecidos como SRY (*Sex-determining region Y gene*). A confirmação da existência desses genes, codificados numa região de 35 quilobases no braço curto do cromossoma Y, nos é fornecida pela existência de indivíduos do sexo masculino com cariótipo 46 XX – apresentando seqüências cromossômicas semelhantes às do SRY num dos cromossomas X – e pela existência de indivíduos fenotipicamente femininos, portadores de cariótipo 46 XY (sexo reverso), com disgenesia gonadal e mutações específicas^{2,3} na região SRY.

Ainda na sétima semana, as células de suporte, conhecidas como células de Sertoli, passam a secretar uma glicoproteína com peso molecular⁴ de 70.000, codificada no braço curto do cromossoma-19⁵, membro da família dos fatores de crescimento transformadores (*Transforming growth factor* β -TGF), que também inclui activinas e inibinas e que age induzindo a regressão dos ductos paramesonéfricos ou ductos de Müller⁶. As células dos ductos de Müller, que vão formar as trompas, o útero e o terço superior da vagina no sexo feminino, serão sensíveis a essa glicoproteína, conhecida como hormônio antimülleriano (HAM), somente durante a sétima semana⁷.

Em estudos experimentais, o HAM foi incorporado ao genoma de ratas transgênicas, e algumas observações interessantes puderam ser notadas: em fêmeas, que normalmente não expressam nenhuma atividade antimülleriana, o útero e as trompas degeneraram, como esperado. Curiosamente, no entanto, nas fêmeas adultas, nenhum tecido ovariano foi encontrado⁸. Quando o HAM foi adicionado a cultura de tecido ovariano, as células germinativas foram exterminadas no estágio em que estariam entrando em meiose, portanto, transformando-se em ovócitos⁹. Com o desaparecimento do ovócito, houve também o desaparecimento dos folículos, e as células de suporte foram transformadas em estruturas semelhantes aos cordões testiculares¹⁰. Provavelmente, é a falta dessa ação eliminadora de células que entram na meiose (ovócitos) que explica o fato de existir tanto tecido ovariano quanto testicular nas crianças portadoras de hermafroditismo verdadeiro⁶. O HAM parece também exercer ação inibidora da atividade da aromatase no ovário de fetos de ratas, o que leva a uma diminuição significativa da conversão de testosterona em estradiol⁹. Ele pode ser encontrado no testículo humano até a idade de seis anos e desempenhar um papel trófico na diferenciação testicular¹¹. Como recentemente obser-

vado, o HAM desempenha outras funções, como a maturação pulmonar e a inibição de outros tipos celulares¹².

Na oitava semana, com o feto medindo cerca de 30mm, as células intersticiais, conhecidas como células de Leydig, começam a produzir testosterona⁷. Embora a diferenciação da célula de Leydig não seja dependente das gonadotrofinas, para que ela mantenha sua ação secretória, é necessária¹³ a presença da gonadotrofina coriônica (HCG). A testosterona assim produzida age tanto no testículo fetal, promovendo a maturação da espermatogônia, como nos ductos de Wolff, no seio urogenital e na genitália externa, onde suas ações endócrina e parácrina desempenham um papel fundamental no desenvolvimento do fenótipo masculino. O ducto de Wolff, virilizado quando a função renal for assumida pelo rim definitivo (metanefro), formará o epidídimo, o ducto deferente e a vesícula seminal; o seio urogenital formará a uretra masculina, e as eminências genitais externas serão transformadas nas bolsas testiculares e no pênis, por ação da diidrotestosterona, formada na periferia, a partir da testosterona, pela ação⁷ da enzima 5-alfa-redutase.

No feto do sexo feminino, existem evidências de diferenciação ovariana somente na nona semana, ocasião em que o feto apresenta cerca de 35 a 45mm de comprimento. As células germinativas mais profundas entram na prófase da meiose, e os primeiros folículos ovarianos aparecem na décima sexta semana, com um feto de aproximadamente 100mm. Ocorre um declínio de cerca de 6,8 milhões de ovócitos no quinto mês de gestação para cerca de dois milhões por ocasião do nascimento⁷.

Até a oitava semana (30mm) todos os fetos possuem ductos promesonéfricos (Wolff) e paramesonéfricos (Müller). Conforme demonstrado por Jost¹⁴, em 1947, em um trabalho experimental, tanto nos fetos do sexo feminino como naqueles em que se retiraram as gônadas, os ductos de Wolff degeneraram e os de Müller desenvolvem-se em trompas, útero e parte superior da vagina. A situação oposta, ou seja, a degeneração dos ductos de Müller e a diferenciação dos ductos de Wolff em epidídimo, ducto deferente e vesícula seminal, normalmente observada em fetos do sexo masculino, não ocorre no feto do sexo feminino, mesmo nos casos de pseudo-hermafroditismo feminino com virilização muito precoce, pois, provavelmente, essas estruturas são sensíveis somente à testosterona produzida localmente pelo testículo fetal (ação parácrina).

O seio urogenital e a genitália externa têm o mesmo aspecto nos fetos de ambos os sexos até a nona semana, quando o feto mede cerca de 40mm. A masculinização começa com o aumento da distância anogenital, prossegue com a fusão das eminências labioescrotais, formando o escroto, e com a fusão dos bordos das pregas genitais, formando a uretra esponjosa. A organogênese peniana, a partir do tubérculo genital, estará completa em 12 a 14 semanas, quando o feto terá atingido 70 a 90mm de comprimento e a fusão labioescrotal não mais poderá ocorrer no feto feminino, se ele for exposto aos andrógenos. O crescimento fálico continua, no entanto, durante toda a gestação, mediado pela secreção de testosterona. No sexo feminino, o tubérculo genital se transforma no clitóris, as eminências labioescrotais transformam-se em grandes lábios e as pregas genitais formam os pequenos lábios⁷.

O desenvolvimento da vagina começa no feto de ambos os sexos também no estágio de 40mm. Inicia-se pela proliferação da parede dorsal do seio urogenital unida à parte caudal dos ductos de Müller, já fundidos. Esse crescimento epitelial no sexo feminino, chamado de cordão vaginal, cresce no sentido caudal e adjacente à uretra, formando uma abertura isolada no períneo por volta da vigésima terceira ou vigésima quarta semana de gestação, quando o feto apresenta cerca de 180mm de comprimento.

Na vigésima semana ocorrerá uma cavitação, transformando o cordão celular na cavidade vaginal propriamente dita. Nos fetos do sexo masculino e nos do sexo feminino submetidos à virilização, esse crescimento caudal é inibido, e a canalização dessa estrutura rudimentar leva à formação do utrículo prostático, que se abre entre os orifícios dos ductos deferentes na uretra¹.

O desenvolvimento masculino da genitália externa é dependente de níveis adequados de testosterona, sua conversão intracelular em diidrotestosterona pela ação da enzima 5-alfa-redutase e pela habilidade da testosterona em ativar o receptor periférico (Fig. 46.1).

BIOSSÍNTESE DE HORMÔNIOS

Tanto as gônadas como a adrenal podem sintetizar hormônios sexuais a partir do colesterol. O passo inicial é a conversão do colesterol em pregnenolona, a partir da enzima CYP 11A (citocromo P-450_{SCC}), localizada na membrana mitocondrial, também conhecida como enzima de clivagem lateral ou colesterol desmolase (Fig. 46.2). A enzima CYP 17 (citocromo P-450_{C17}), que tem duas atividades distintas, 17-alfa-hidroxilase e 17,20 liase, converte a pregnenolona em 17-hidroxipregnenolona e esta em desidroepiandrosterona (DHEA). Os conhecidos

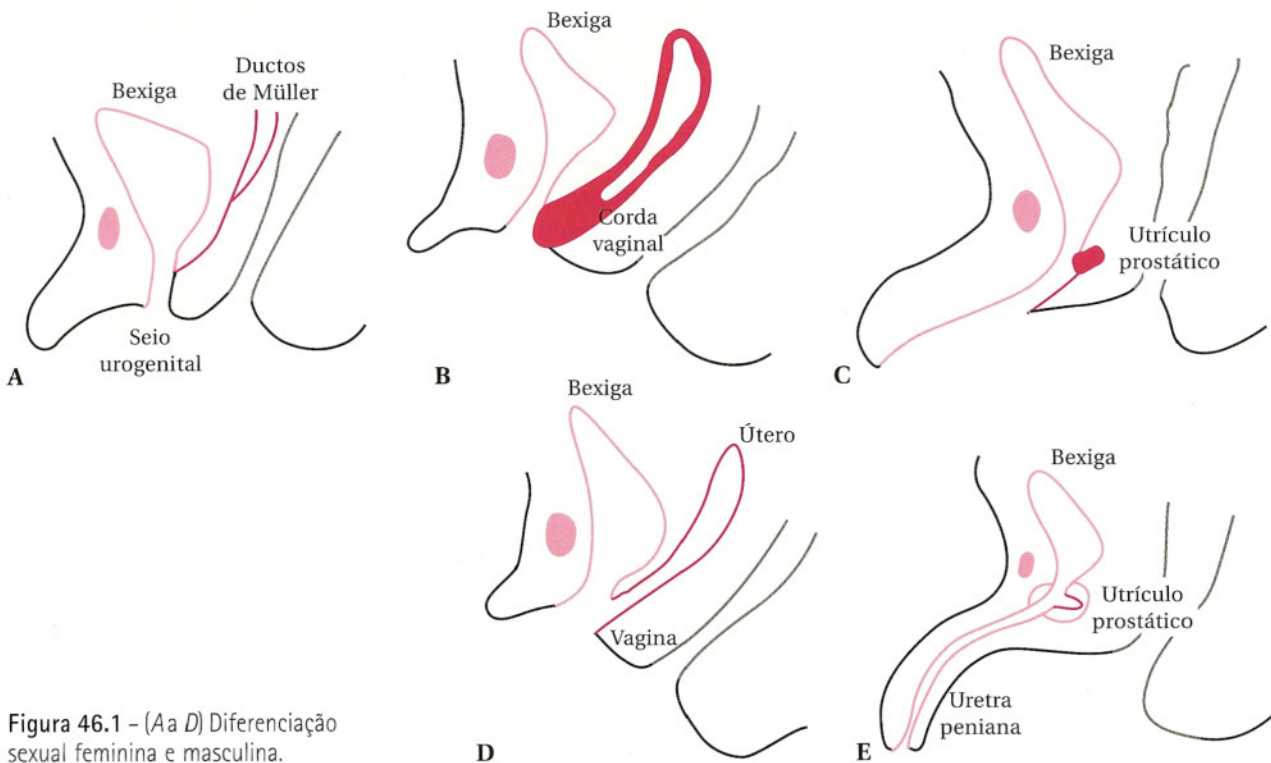


Figura 46.1 - (A a D) Diferenciação sexual feminina e masculina.

esteróides Δ_5 , com dupla ligação covalente no carbono-5 (pregnenolona, 17-hidroxipregnenolona e desidroepiandrosterona) são convertidos então em esteróides Δ_4 , com dupla ligação covalente no carbono-4 (progesterona, 17-hidroxiprogesterona e androstenediona) pela ação da 3-beta-hidroxiesteróide desidrogenase (3- β -HSD). Em seguida, a androstenediona é convertida em testosterona pela enzima 17-beta-cetoesteróide redutase de tipo 3 (17- β -HSD), e tanto a androstenediona como a testosterona podem sofrer uma aromatização pela enzima CYP arom (citocromo P₄₅₀ aromatase), sendo transformadas, respectivamente, em estrona e estradiol¹⁵.

A diferenciação e o desenvolvimento das gônadas são processos complexos, que preparam o indivíduo para a vida reprodutiva após a puberdade. Genes autossômicos e ligados ao sexo participam dessa seqüência organizada de eventos, que dependem de interações entre as células e de fatores parácrinos.

CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS

A delicada inter-relação entre os fatores genéticos e os hormonais que levam à diferenciação sexual pode ser alterada por causas as mais diversas, e, embora uma classificação baseada na origem etiológica seja aparentemente lógica, teria pouca utilidade clínica. Como a identificação do sexo gonádico é possível em todas as crianças portadoras de genitália ambígua, utiliza-se a classificação de Klebs, que chama de *pseudo-hermafroditas femininos (PHF)* as crianças geneticamente femininas, com ovários normais, porém masculinizadas por fatores ambientais ou teratogênicos. Uma vez que, por definição, essas pacientes nunca foram expostas ao HAM, desenvolvem útero, trompas e parte da vagina. Como em humanos a estabilização do ducto de Wolff exige altas concentrações locais de testosterona, os PHF não apresentam ductos de Wolff. Assim, a virilização afeta exclusivamente o segmento não-mülleriano da vagina, o seio urogenital e a genitália externa.

São classificados como *pseudo-hermafroditas masculinos (PHM)* as crianças que apresentam dois testículos diferenciados e são portadoras de ambigüidade genital externa. O defeito que leva a uma diferenciação sexual anormal pode ser atribuído tanto a uma insuficiência testicular quanto a uma resistência do órgão-alvo aos hormônios testiculares. Em cada situação, a testosterona, o HAM ou ambos podem estar implicados.

Hermafroditas verdadeiros (HV) são indivíduos portadores de tecidos ovariano e testicular e ambigüidade genital externa, causada por uma possível incapacidade do tecido testicular em completar a masculinização e a total regressão mülleriana. As conseqüências da diferenciação sexual do trato genital nesses pacientes é semelhante às observadas na *disgenesia gonadal mista*, em que existe um testículo de um lado e uma gônada vestigial (*streaked*) do outro. Alguns indivíduos 46 XY, sem gônadas palpáveis, mostram evidências de funcionamento de tecido testicular fetal e podem ser agrupados de duas maneiras: o grupo dos pacientes anórcicos, que são fenotipicamente masculinos, mas sofrem uma provável insuficiência testicular no terceiro mês de gestação, e o grupo dos pacientes que apresentam ambigüidade genital, regressão dos ductos müllerianos e genitália externa predominantemente feminizada. Essa rara condição nosológica tem sido descrita como agonadismo verdadeiro e pode ser diferenciada da síndrome de Swyer ou disgenesia gonadal pura pelo fato de que, nesses pacientes, os ductos müllerianos se diferenciam em útero, trompas e parte da vagina e não existe ambigüidade genital externa. Nesses casos, não é possível detectar nenhum sinal de função testicular nem encontrar nenhum tecido testicular diferenciado.

PSEUDO-HERMAFRODITISMO FEMININO

Trata-se do mais numeroso grupo de pacientes portadores de ambigüidades genitais por ocasião do nascimento, equivalendo a aproximadamente 60 a 70% do total. A hiperplasia congênita da adrenal representa a quase totalidade dessas crianças, que apresentam o cariótipo 46 XX e, portanto, são cromatina sexual positiva e têm exclusivamente tecido ovariano. Os ductos de Müller formam as trompas, o útero e o terço superior da vagina, e a virilização da genitália externa varia de um discreto aumento fálico até sua completa masculinização. Como resultado do aumento da secreção de ACTH, ocorre uma hiperpigmentação da pele que recobre toda a genitália externa. Trata-se de crianças que, se conveniente e precocemente tratadas, poderão ser férteis e ter uma vida sexual normal¹⁶.

Na hiperplasia congênita da adrenal (HCA) há um erro inato do metabolismo, transmitido por um gene autossômico recessivo. Conforme pode ser observado na Figura 46.2, na adrenal, assim como nas gônadas, os esteróides sexuais são sintetizados a

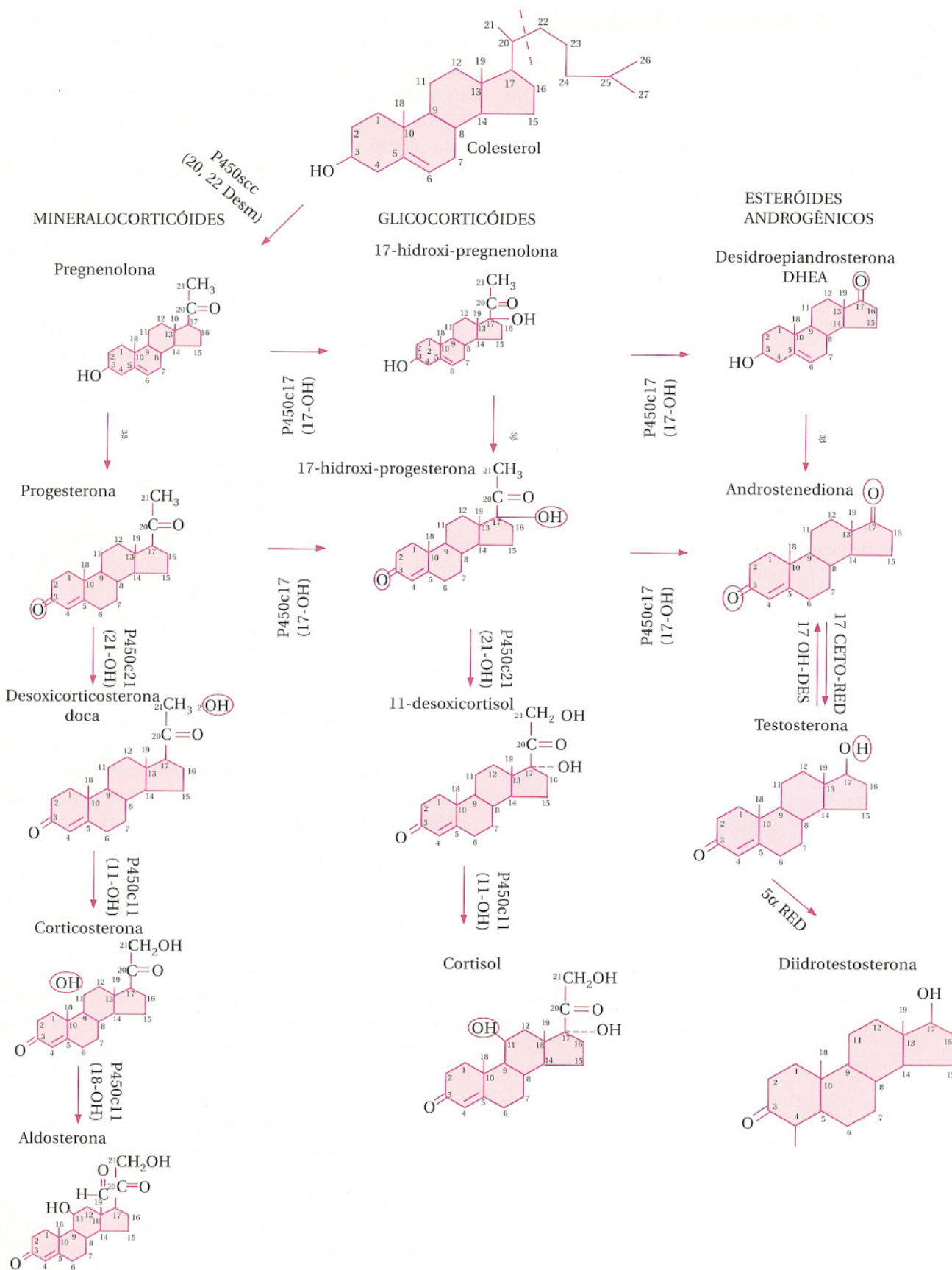


Figura 46.2 - Biossíntese dos hormônios esteróides.

partir do colesterol. Existem, no entanto, duas outras classes de hormônios que são formados exclusivamente na adrenal, os mineralocorticóides e os glicocorticóides. Os esteróides Δ_4 , a progesterona e a 17-hidroxiprogesterona sofrem ação da enzima CYP 21 (citocromo P-450_{C21}), também conhecida como 21-hidroxilase, e são convertidas, respectivamente, em desoxicortisona (DOCA) e 11-desoxicortisol. O 11-desoxicortisol sofre a ação da enzima CYP 11- β 1 (citocromo P-450_{11 β 1}) e forma o cortisol (glicocorticóide). A DOCA sofre a ação da enzima CYP 11- β 2 (citocromo P-450_{11 β 2}) e se transforma em corticosterona, que, por sua vez, sofre uma hidroxilação e, posteriormente, uma oxidação no carbono-18, formando a aldosterona (mineralocorticóide).

O defeito enzimático mais comum na HCA é a deficiência em CYP 21 (citocromo P-450_{C21}) ou 21-hidroxilase. Essa enzima é codificada¹⁷ no cromossoma 6, entre os *loci* HLA-B e HLA-DR. Sua incidência é estimada entre 1:15.000 e 1:40.000 nascidos vivos, e, atualmente, o diagnóstico de casos suspeitos pode ser realizado na vida intra-uterina¹⁸. O *deficit* de 21-hidroxilase, ao diminuir a conversão de progesterona e 17-hidroxiprogesterona em DOCA e 11-desoxicortisol, respectivamente, leva ao acúmulo de esteróides Δ_4 , com conseqüentes desvio da síntese hormonal no sentido da formação dos andrógenos e virilização das crianças. O bloqueio da síntese de glicocorticóides e mineralocorticóides leva à perda de grandes quantidades de sódio na urina e, em função disso, à retenção de radicais ácidos e potássio.

Tanto o defeito enzimático quanto a sua expressão bioquímica são extremamente variáveis, apresentando classicamente, logo nos primeiros dias de vida, além das alterações genitais descritas, uma desidratação hiponatrêmica com acidose hiperclêmica, que muitas vezes evolui rapidamente para um choque hipovolêmico grave. Algumas crianças apresentam a variedade não perdedora de sal, e outras apresentam formas pouco virilizantes no período neonatal, mas com hiperprodução androgênica em fases mais tardias da infância. As dosagens bioquímicas tradicionalmente incluem os 17 cetoesteróides urinários, o pregnanotriol urinário (um metabólito específico da 17-hidroxiprogesterona) e a dosagem sérica de 17-hidroxiprogesterona, que é considerada o marcador sérico da doença¹⁶.

O tratamento com mineralo (flucortisol) e glicocorticóides (hidrocortisona) deve ser iniciado precocemente e mantido a vida toda. A experiência mostra que, quando se procura manter os valores de 17-hidroxiprogesterona perto do normal, a criança assume um aspecto cushingóide, o que tem

levado alguns pesquisadores a buscar um marcador mais fidedigno. Do ponto de vista cirúrgico, a dose de glicocorticóide deve ser aumentada horas antes da intervenção e mantida em níveis ligeiramente elevados nas primeiras vinte e quatro horas de pós-operatório.

A segunda causa mais freqüente de HCA é a deficiência da enzima CYP 11- β (citocromo P-450_{11 β}) ou 11-beta-hidroxilase. O gene dessa enzima está localizado no cromossoma 8, e sua transmissão também se faz de forma autossômica recessiva¹⁷. Nesse caso, a DOCA e o 11-desoxicortisol não são convertidos, respectivamente, em corticosterona e cortisol, e, assim como na deficiência de 21-hidroxilase, ocorre um aumento na produção de ACTH. Também aqui, o acúmulo dos metabólitos precursores leva ao aumento da produção de andrógenos e à virilização das meninas. Em função do aumento de DOCA, que apresenta atividade mineralocorticóide, há retenção hídrica e conseqüente hipertensão sem aumento de renina sérica, que se manifesta nos dois primeiros anos de vida. O diagnóstico é confirmado pela elevação dos níveis séricos de DOCA e 11-desoxicortisol, bem como de seus metabólitos urinários tetraidrodesoxicorticosterona e tetraidro-11-desoxicortisol; os 17 cetoesteróides urinários também estarão elevados¹⁶. Quando ocorre deficiência de 11-beta-hidroxilase e de 21-hidroxilase em meninos, não acarreta ambigüidade genital, mas uma virilização precoce.

Outra alteração enzimática que pode resultar em HAC é a deficiência em 3-beta-hidroxiesteróide desidrogenase (3- β -HSD). O gene dessa enzima está localizado no cromossoma 1, e sua transmissão também se faz de forma autossômica recessiva. Nesse caso, os esteróides Δ_5 (pregnenolona, 17-hidroxipregnenolona e desidroepiandrosterona) não são convertidos em esteróides Δ_4 (progesterona, 17-hidroxiprogesterona e androstenediona), acumulando-se no organismo¹⁷. Os resultados disso são a masculinização discreta das meninas, pela ação da androstenediona, e a feminização significativa dos meninos, pela ausência total de testosterona. Alguns meninos podem demonstrar virilização incompleta e desenvolvimento de ginecomastia na puberdade.

Assim como na deficiência de 21-hidroxilase, a falta de produção de glicocorticóides leva à hiperplasia da adrenal, com aumento da secreção de ACTH. A diminuição de produção de mineralocorticóides leva, também, à desidratação hiponatrêmica, com acidose hiperclêmica grave. Embora grande

parte dessas crianças apresente uma forma com alta mortalidade no período neonatal, na série de doentes portadores de ambigüidades genitais do Hospital Infantil Darcy Vargas, observou-se uma criança com cariótipo 46 XY, apresentando uma variante não perdedora de sal da doença, e que foi tratada nos primeiros anos de vida com ablação dos testículos, plástica do falo e construção de uma neovagina com sigmóide reconfigurado.

Outro caso de hiperplasia congênita da adrenal é quando há deficiência de 17-alfa-hidroxilase, codificada por um gene localizado no cromossoma 10. O resultado dessa deficiência é a conversão ineficiente de pregnenolona e progesterona em 17-hidroxipregnenolona e 17-hidroxiprogesteroana, respectivamente¹⁷. A produção deficiente de cortisol leva também a uma produção excessiva de ACTH. Como a produção de mineralocorticóides é elevada (ver Fig. 46.2), ocorre hipertensão, com níveis baixos ou no limite inferior da normalidade de potássio. A conversão da 17-hidroxipregnenolona e da 17-hidroxiprogesteroana em desidroepiandrosterona e androstenediona, respectivamente, é mediada pela mesma enzima que desenvolve uma atividade 17-20 liase. Ambas são herdadas por um gene autosômico recessivo, e mutações do gene P-450_{c17} podem causar deficiência das duas atividades ou deficiências isoladas de uma só¹⁷. As meninas desenvolvem infantilismo sexual, enquanto os homens são muito feminizados. Uma das crianças da série de pacientes submetidos à vaginoplastia com sigmóide reconfigurado no Hospital Infantil Darcy Vargas era 46 XY, criado como menina e portador de deficiência de 17-alfa-hidroxilase, com alterações muito discretas dos níveis de colesterol.

Um caso mais raro de hiperplasia congênita da adrenal (HCA) é quando o defeito ocorre com a enzima de clivagem lateral, também conhecida como 17-20 colesterol desmolase, responsável pela conversão do colesterol em pregnenolona. Essa doença, também conhecida como hiperplasia lipóide da adrenal, leva a uma deficiência grave na produção das três classes de hormônios esteróides. A enzima é codificada no cromossoma 15, e a forma de herança é a autossômica recessiva¹⁷. As meninas têm os órgãos genitais internos e externos normais; já os meninos são bastante feminizados, apresentando órgãos genitais externos femininos e uma vagina curta que termina em fundo cego, um ou dois centímetros acima do períneo. Na variante mais comum dessa doença ocorre uma perda de sal grave, por isso, grande parte das crianças morre no período neonatal.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento cirúrgico das crianças do sexo feminino portadoras de hiperplasia congênita da adrenal deve considerar três fatores principais: a idade mais adequada para a correção da virilização, o perfeito conhecimento da anatomia em cada caso estudado e o planejamento técnico minucioso, se em um ou mais estágios. O grau de virilização depende da quantidade de andrógenos produzidos pelo feto e do tempo em que foi submetido à sobrecarga hormonal. Isso pode ser mais bem apreciado na videoendoscopia, que torna possível determinar a extensão e o calibre do seio urogenital, o local de implantação da vagina e da uretra e a que distância essas estruturas guardam do períneo.

Dois grupos totalmente distintos de doentes devem ser identificados: um pequeno grupo extremamente virilizado, com acentuado crescimento fálico, cujo aspecto pode lembrar o de um recém-nascido do sexo masculino, e um segundo, mais numeroso, cujo grau de virilização é menos intenso. No primeiro, o meato uretral (na realidade, a abertura do seio urogenital) se localiza na ponta da glândula ou é ligeiramente hipospádico; as eminências genitais, cujo aspecto é muito semelhante ao do escroto, revelam, no entanto, ausência de qualquer gônada palpável. O escroto é escurecido em função da impregnação por ACTH, cujos níveis séricos são elevados, dando a impressão de se tratar de um menino com distopia testicular (Fig. 46.3). No segundo grupo, embora também com acentuado grau de virilização, o falo é menos desenvolvido e apresenta um grau significativo de curvatura ventral, e o meato é geralmente localizado na base. As eminências genitais externas, também escurecidas, lembram um escroto bífido.

A diferença fundamental entre esses dois grupos, na realidade, reside no grau de androgenização do seio urogenital, observado na videoendoscopia. No grupo menos masculinizado, embora o seio urogenital possa ser mais ou menos longo, há uma nítida diferença entre o início da uretra e a vagina, onde, quase sempre, pode-se observar o hímem (Fig. 46.4). No grupo mais virilizado, o seio urogenital é menos calibroso, lembrando o aspecto de uma uretra masculina, com um verumontano bem individualizado, no centro do qual o canal vaginal só pode ser notado sob pressão da ponta do endoscópio, que, repentinamente, ultrapassa um estreitamento onde



Figura 46.3 - Criança portadora de hiperplasia adrenal congênita virilizada.

não se observa nenhuma estrutura que lembre um hímen. Em alguns casos, foi demonstrada a existência de tecido prostático junto ao colo vesical, tamanho era o grau de masculinização¹⁹.

Embora o exame radiológico possa ajudar na diferenciação dos grupos mencionados, a pressão necessária para que o contraste demonstre a existência de uma vagina no grupo com maior virilização é muito elevada. Assim, mesmo que a vagina não possa ser observada no exame contrastado, não se pode afirmar que ela esteja ausente (Fig. 46.5).

Uma discussão que, muitas vezes, suscita mais paixões do que argumentos racionais, diz respeito à melhor época para a realização da clitorovaginoplastia – por ocasião do nascimento, após a puberdade ou em qualquer momento entre o nascimento e o início da puberdade. Há quem defenda a idéia de que a clitoroplastia e a vaginoplastia devem ser realizadas em tempos diferentes e a plástica do clitóris, nos primeiros meses de vida, para que a virilização exacerbada seja tratada enquanto a identificação sexual ainda estiver em fase inicial.

De acordo com essa mesma corrente, a vaginoplastia deve ser reservada para uma época próxima à da puberdade, para esperar que o início das atividades sexuais diminua o número de sessões de dilatação vaginal, as quais, independentemente da técnica utilizada, são quase sempre inevitáveis. Existiria, nesses casos, alguma indicação para identificação laparoscópica e biópsia das gônadas? O que fazer nos casos mais virilizados, em que as crianças foram criadas como sendo do sexo masculino? Existe algum risco em operar precocemente essas crianças, sabendo que nos primeiros meses de vida os episódios de desidratação são muito mais



Figura 46.4 - (A e B) Paciente portadora de hiperplasia congênita da adrenal com menor grau de virilização.

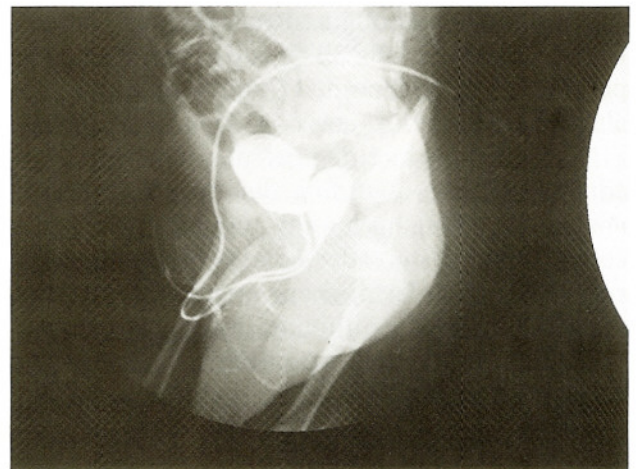


Figura 46.5 - Opacificação do seio urogenital de uma criança com grau significativo de virilização.

freqüentes, mesmo com reposição hormonal adequada? As dilatações pós-vaginoplastia devem ser realizadas pela equipe médica ou pelos familiares? Com que freqüência devem ser praticadas?

A experiência adquirida no grupo de doenças causadoras de ambigüidades genitais do Hospital Infantil Darcy Vargas mostrou que a intervenção deve ser realizada preferencialmente nos primeiros meses de vida (período em que a impregnação pelos hormônios maternos deixa as paredes vaginais espessadas e mais bem irrigadas), devendo compreender, no mesmo ato operatório, a clitoroplastia e a vaginoplastia. Embora haja possibilidade de os riscos transoperatórios serem maiores, um assessoramento endocrinológico adequado poderá reduzi-los muito.

A operação realizada nos primeiros meses de vida leva a uma identificação precoce com o sexo de criação, e os sinais de androgenização posteriores podem ser evitados com reposição hormonal adequada. A intervenção em dois ou mais estágios tem mais inconvenientes do que vantagens, pois a plástica do clitóris também implica lidar com as estruturas adjacentes, necessárias para que a plástica vaginal tenha um resultado cosmético adequado. Como essas crianças sempre apresentam útero e ovário normais e ausência de virilização dos órgãos genitais internos, não existe qualquer indicação para sua identificação videolaparoscópica.

TÉCNICA OPERATÓRIA

Independentemente do tipo de intervenção a ser praticada, deve-se fazer a anti-sepsia de toda a metade inferior do corpo, incluindo o abdome, o períneo e os membros inferiores, e estar preparado para mudar de decúbito dorsal para ventral ou para a posição de litotomia durante o ato operatório. Dois tipos diferentes de clitoroplastia podem ser realizados: a descrita por Péllerin¹⁷, em 1965, ou a descrita por Mollard *et al*¹⁸, em 1981.

Na técnica de Péllerin, realiza-se uma incisão cutânea circunscrevendo o tubérculo genital e liberando os corpos eréteis até o espaço subpúbico. Prossegue-se com a liberação lateralmente, afastando os corpos cavernosos dos ligamentos fibrosos e das fibras musculares do músculo isquiocavernoso, indo até a sua inserção. Essa parte da intervenção costuma ser totalmente exangue e não apresenta grandes dificuldades técnicas. Os corpos cavernosos são, então, separados um do outro até a região próximo à glândula. Nesse momento, pode-se ou não proceder a uma redução da glândula, excisando-a nas faces laterais e reconstruindo-a em seguida, com pontos separados de fio sintético, de reabsorção lenta. Os corpos cavernosos são suturados ao perióstio do

púbis por pontos separados, e há uma espécie de sepultamento do tecido erétil, de forma a confinar os corpos cavernosos ao espaço infrapúbico, deixando exposta somente a glândula do clitóris (Fig. 46.6). A crítica que se pode fazer a essa técnica é que ela pode levar a ereções dolorosas, não sendo infrequentes as queixas de dispareunia pelas pacientes com vida sexual ativa. Ela deve ser reservada para casos em que não haja um grande aumento do falo e em que a eventual excisão de corpos cavernosos insuficientemente desenvolvidos possa provocar lesão no pedículo vascular-nervoso.

Na técnica descrita por Mollard *et al.*²¹, os corpos cavernosos são totalmente isolados até sua bifurcação junto ao períneo. Realiza-se uma incisão lateral ao longo de cada um dos corpos cavernosos, na fáscia de Buck; depois, por meio de uma dissecação romba realizada com uma tesoura de Stevens, isola-se o pedículo vascular-nervoso, que é, então, completamente separado dos corpos cavernosos (Fig. 46.7). Deixam-se dois pequenos segmentos de corpo cavernoso com aproximadamente 2mm unidos à glândula e retira-se o restante até junto à sua bifurcação. Esse procedimento também pode ser realizado por meio da abertura do corpo cavernoso em sua face ventral e da excisão de todo o tecido erétil até junto à bifurcação dos corpos, pela face inferior, aderindo o pedículo vascular-nervoso à fáscia de Buck, o que diminui consideravelmente o tempo operatório. A incisão transversal nos corpos cavernosos junto à sua bifurcação perineal deve ser realizada após a colocação de duas pinças vasculares de Satinsky, para evitar grandes perdas sanguíneas. Como esses passos da dissecação são realizados em meio a grande quantidade de tecido esponjoso, não raro ocorre um sangramento significativo; por isso, é prudente prever uma transfusão durante o ato operatório. Os corpos cavernosos que permaneceram junto à glândula são, então, suturados aos da bifurcação após o encurtamento provocado pela excisão de grande parte do tecido erétil, com pontos separados de fio sintético fino de reabsorção lenta (Fig. 46.7). É nesse momento da operação que se deve praticar a eventual redução da glândula do clitóris, caso ela seja necessária. É preciso lembrar que as partes laterais devem ser retiradas para evitar eventuais prejuízos à inervação do órgão²¹. O capuchão que recobre o clitóris deverá ser tratado de forma diferenciada, caso se trate de um caso muito ou pouco virilizado.

Nos casos em que o seio urogenital se mostra amplo e com nítida separação entre a vagina e a

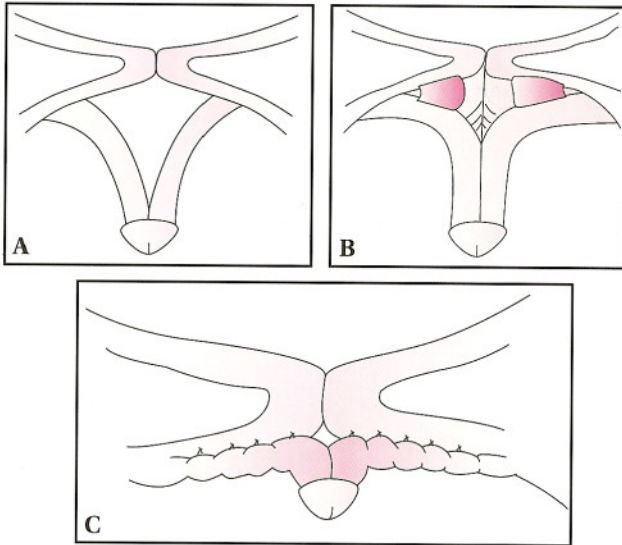


Figura 46.6 - (A a C) Técnica de Péllerin.

uretra (casos menos virilizados) na videoendoscopia, sua abordagem é realizada após a confecção do retalho cutâneo, que serve de assoalho para a neovagina. Para tanto, é necessário que o seio urogenital seja mobilizado alguns centímetros além da bifurcação vagina–colo vesical. Realiza-se uma incisão ao redor do óstio do seio urogenital com o eletrocautério, que torna o corte mais preciso e facilita a dissecação dos elementos adjacentes. São dados

pontos separados com fios de náilon 5-0 em toda a circunferência do seio urogenital, deixando-os reparados numa mesma pinça hemostática, de forma a exercer tração uniforme sobre todo o conjunto. Nesse momento da intervenção, é necessário usar um aspirador de ponta fina, pois a grande quantidade de tecido esponjoso torna inevitável a perda abundante de sangue.

Modificando a técnica descrita por Fortunoff *et al.*²² para construção do assoalho vaginal, em vez de se utilizar um retalho em U invertido, trabalha-se com um retalho em ômega (Ω), cuja base cutânea reduzida permite melhor imbricação dos retalhos laterais, conferindo um aspecto cosmético mais adequado à construção das fúrculas vaginais (Fig. 46.8). O formato em ômega, de base estreita, permite a construção de retalhos mais longos e, portanto, mais adaptados aos casos em que a implantação da vagina é mais alta. É necessário deixar uma quantidade razoável de tecido subcutâneo para garantir a boa irrigação do retalho (Fig. 46.9). Após posicionar, com ajuda do endoscópio, dois pequenos cateteres vasculares de balonete no colo vesical e na vagina (Fig. 46.10), realiza-se uma incisão na face ventral do seio urogenital até o intróito vaginal. O retalho em ômega é suturado ao bordo inferior da vagina, completando, assim, o assoalho da neovagina, cuja metade superior será formada pelo seio urogenital,

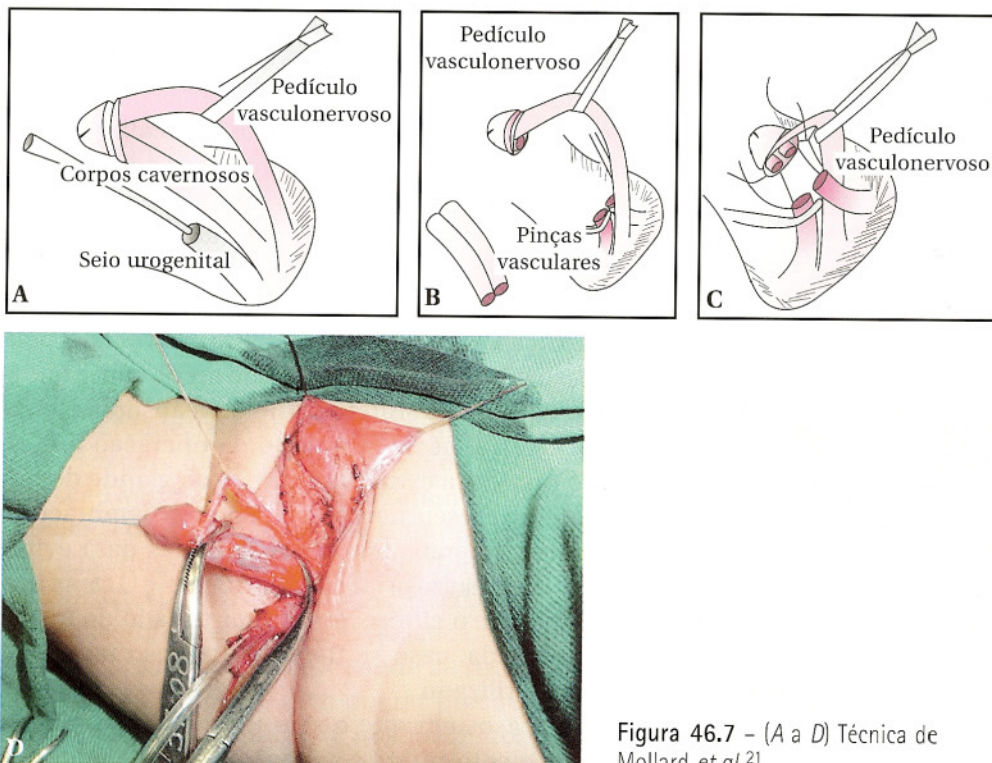


Figura 46.7 - (A a D) Técnica de Mollard *et al.*²¹

que, por sua vez, será suturado aos bordos laterais do retalho, sem a preocupação de posicionar o meato uretral no períneo.

O capuchão prepucial, nos casos de menor feminização, é dividido em três retalhos (Fig. 46.11). O central servirá de cobertura para o clitóris, após plástica e redução, e os laterais formarão os pequenos lábios (Fig. 46.12).

As eminências genitais laterais serão reduzidas e imbricadas nas bases da incisão em ômega, formando os grandes lábios. Não se deve temer reduzir

demasiadamente a pele, pois retalhos com pele em excesso conferem a aparência final de um escroto sem gônadas; de outro lado, deve-se evitar retirar tecido subcutâneo em excesso, pois, se ele for demasiadamente reduzido, não será possível dar um aspecto cosmético adequado aos grandes lábios.

Nos casos mais virilizados, a intervenção difere na abordagem do capuchão e dos retalhos laterais que formarão os grandes lábios, bem como na mobilização do seio urogenital. Inicia-se a operação com a incisão em ômega e duas incisões verticais

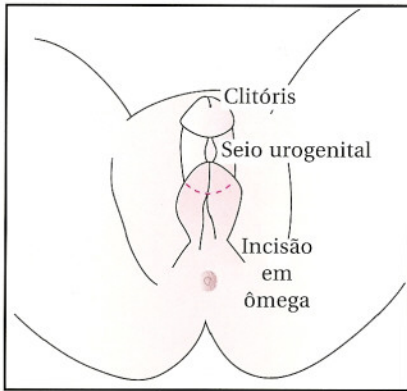


Figura 46.8 - Construção do retalho em ômega.

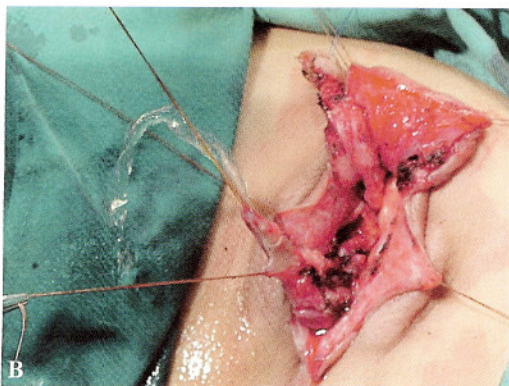
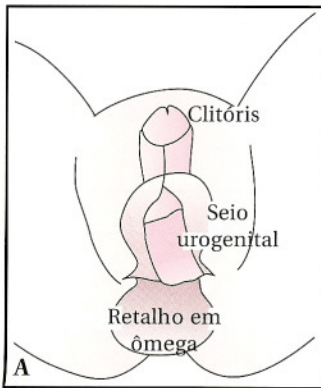


Figura 46.9 - (A e B) Mobilização do seio urogenital.

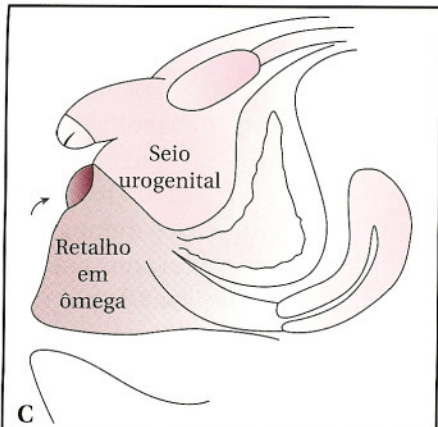
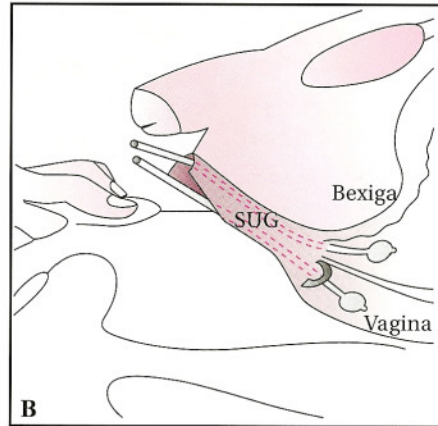
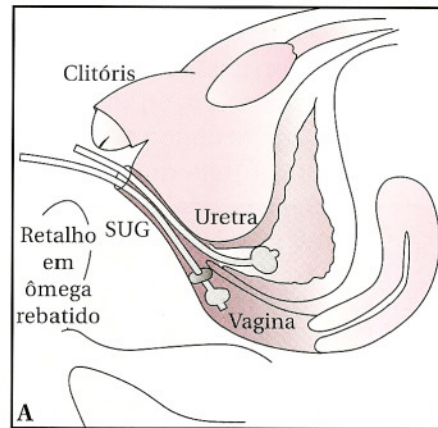


Figura 46.10 - (A a C) Vaginoplastia.



Figura 46.11 - Divisão do capuchão do clitóris em retalhos.

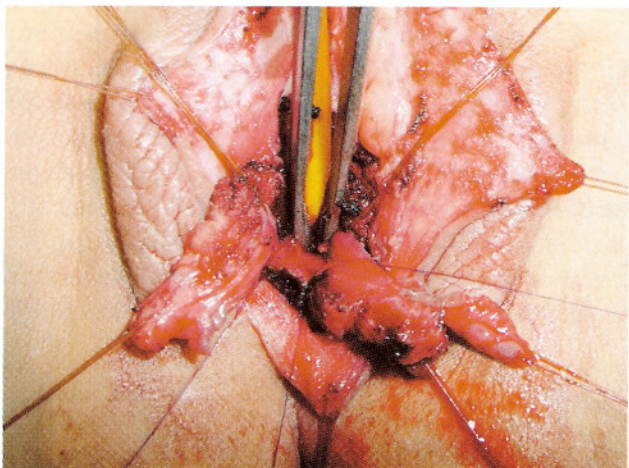


Figura 46.12 - Construção da neovagina.

nas faces ventral e dorsal do prepúcio (Fig. 46.13). Os dois retalhos laterais (prepuciais) e o retalho em ômega são rebatidos de modo a permitir a mobilização do seio urogenital (Fig. 46.14), o qual, nesse caso, é estreito e apresenta aspecto muito semelhante ao de uma uretra masculina, sendo completamente separado dos corpos cavernosos (Fig. 46.15). A incisão é realizada na face dorsal (e não na ventral, como nos casos menos virilizados), mobilizando o seio urogenital completamente, até o ponto em que for possível fazê-lo por via perineal (Fig. 46.16).

Para realizar essa manobra, por vezes, é necessário abrir as fibras do esfíncter externo anteriores ao reto, cuidando para que a incisão, feita com um eletrocautério, não se afaste da linha média. Os dois retas-

lhos de prepúcio e o seio urogenital completamente aberto são, então, rebatidos para baixo, e duas suturas de pontos separados, realizadas com poligalactina 4-0, unem os três segmentos num só conduto (Fig. 46.17). Quando a tubulização desse segmento forma um conduto vaginal suficientemente amplo, deve-se proceder a uma sutura com pontos separados de poligalactina 4-0; o tubo assim formado será suturado à vagina, conforme descrição de Passerini-Glazel²³.

Tem-se preferido, nos casos operados no Hospital Infantil Darcy Vargas, utilizar o retalho em ômega para formar o assoalho vaginal, ampliando o con-

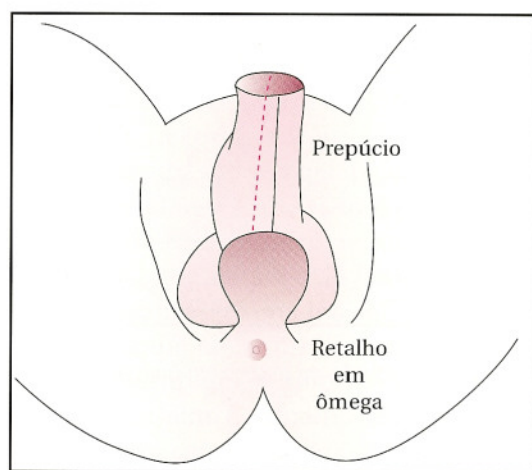


Figura 46.13 - Incisões dorsal e ventral no prepúcio e em ômega no perineo.

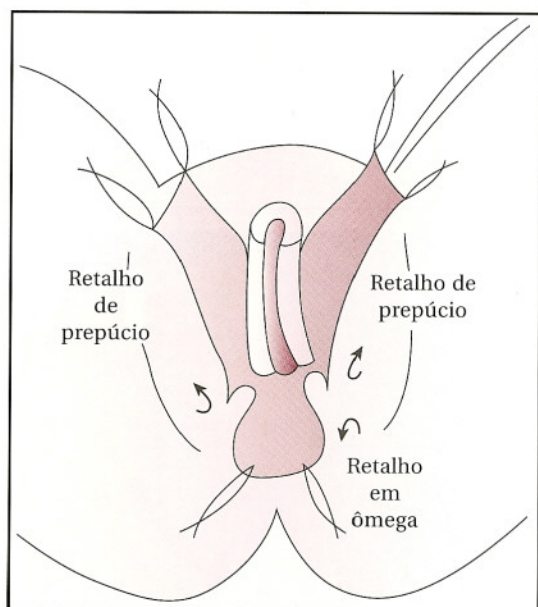


Figura 46.14 - Mobilização dos retalhos.

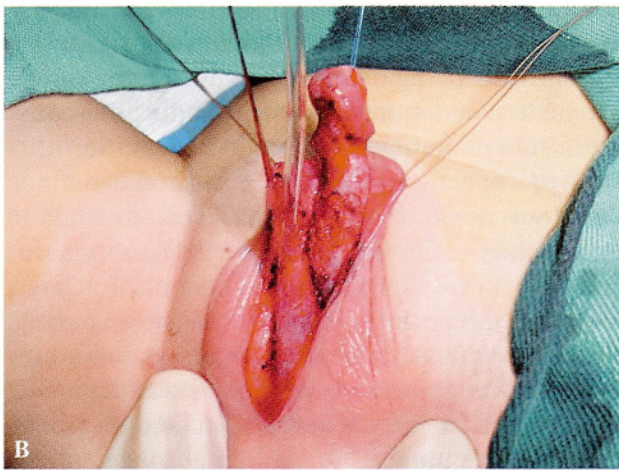
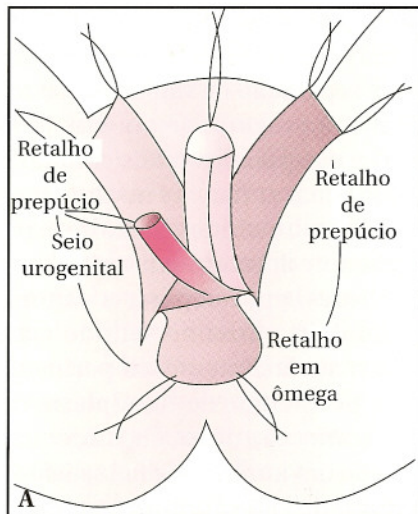


Figura 46.15 - (A e B) Mobilização do seio urogenital.

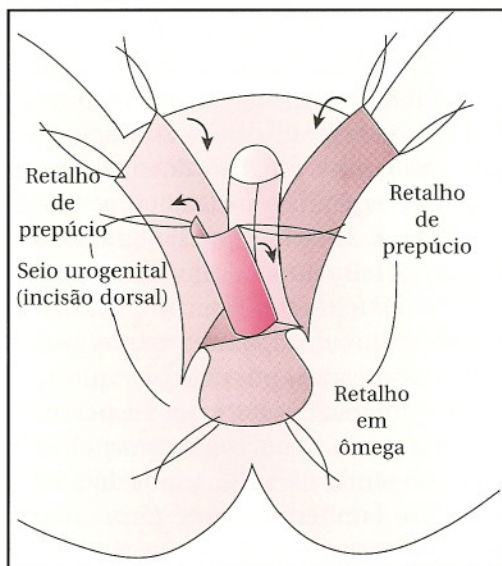


Figura 46.16 - Incisão dorsal no seio urogenital.

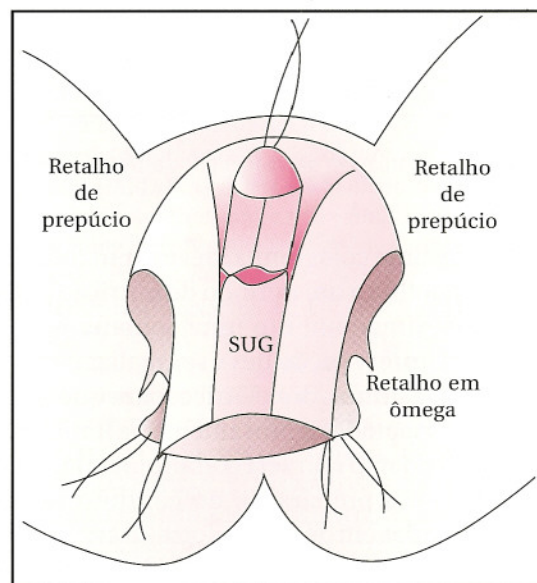


Figura 46.17 - União dos retalhos prepuciais com o seio urogenital.

duto e evitando uma das complicações dessa técnica, que é a estenose do intróito²⁴ (Fig. 46.18). A anastomose entre o tubo vaginal (constituído pelos retalhos prepuciais, pelo retalho em ômega e pelo seio urogenital aberto) e a vagina pode ser realizada por duas vias de abordagem: a via sagital posterior transretal²⁵ ou a via abdominal transvesical trans-trigonal²⁶, que tem sido utilizada, preferencialmente, nos pacientes operados no Hospital Infantil Darcy Vargas (Fig. 46.19).

Na abordagem por via transvesical, inicia-se com uma incisão de Pfannenstiel e isola-se a bexiga por via extraperitoneal, realizando uma incisão vertical em sua face anterior. Os ureteres são cateterizados para que, em seguida, seja realizada uma incisão vertical na parede posterior da bexiga, entre os dois meatos uretrais, expondo o espaço retrovesical. Faz-se uma incisão com eletrocautério, separando a vagina do seio urogenital, que passa, então, a funcionar como uretra; a brecha do seio urogenital é suturada com pontos separados de polidioxanona 6-0. O tubo vaginal, quer seja formado pelos retalhos prepuciais e pelo seio urogenital, quer seja formado por ambos e também pelo retalho em ômega, será suturado à vagina com pontos isolados de polidioxanona 6-0. Com a utilização dos retalhos perineais na construção do tubo vaginal, a construção dos grandes lábios e do meato urinário é facilitada.

Caso se opte pela abordagem por via sagital posterior transretal, a criança deve receber um preparo de colo rigoroso, e, para que não seja necessária a

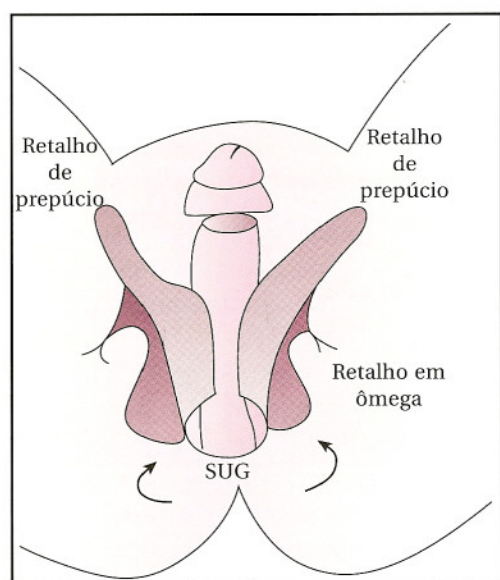


Figura 46.18 - Formação do tubo vaginal com união do seio urogenital, dos retalhos prepuciais laterais e do retalho em ômega.

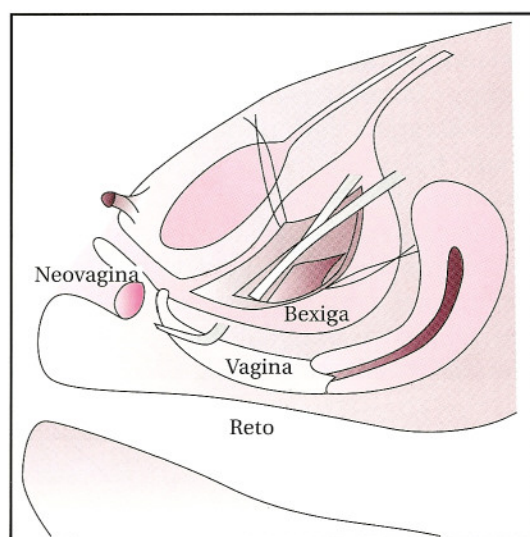


Figura 46.19 - Abordagem da vagina por via transvesical.

realização de uma colostomia, deve ser mantida em jejum e submetida a um período de nutrição parenteral de aproximadamente uma semana no pós-operatório. A intervenção deve ser realizada com o auxílio de um estimulador elétrico, para que a musculatura seja separada rigorosamente na linha média e a inervação do reto não seja comprometida. Após a clitoroplastia e a preparação do conduto vaginal, que são realizadas em decúbito dorsal, a criança deve ser colocada em decúbito ventral sobre coxins que elevem todo o abdome, e, após a incisão vertical da pele, partindo do cóccix até o ânus, seguida da se-

paração muscular, devem-se abrir, também verticalmente, as paredes anterior e posterior do reto. As manobras de separação da vagina e anastomose do tubo vaginal e neovagina são aquelas já descritas. Após a síntese das paredes retais com fio sintético de reabsorção lenta, a criança é novamente colocada em decúbito dorsal, e a intervenção deve prosseguir na seqüência anteriormente descrita.

Alguns autores, após separar a vagina do seio urogenital, mobilizam-na no sentido caudal para aproximá-la mais facilmente do perineo²⁵. Como nas crianças portadoras de hiperplasia congênita da adrenal a confecção de retalhos adequados para a construção de um intróito vaginal satisfatório não é difícil do ponto de vista técnico – o que não ocorre nas crianças portadoras de seio urogenital sem ambigüidade genital ou anomalia anorretal –, a mobilização da vagina, cujo risco de isquemia ainda não pôde ser adequadamente avaliado, pode constituir uma manobra não de todo necessária.

No pós-operatório imediato, deixa-se uma sonda de Foley, que, nos casos menos virilizados, é retirada 48 ou 72h após a intervenção e, nos casos mais masculinizados, cerca de uma semana depois. Inicia-se, então, um programa de dilatações vaginais, semanal durante o primeiro mês e quinzenal nos dois meses seguintes. As crianças são examinadas anualmente, sempre sob anestesia geral, e, caso necessário, submetidas a uma sessão de dilatação vaginal.

De maio de 1997 a fevereiro de 2000, 24 crianças do sexo feminino, cariótipo 46 XX, portadoras de hiperplasia congênita da adrenal por deficiência em 21-hidroxilase, foram submetidas a clitorovaginoplastia no Serviço de Urologia do Hospital Infantil Darcy Vargas de São Paulo. Vinte e duas delas apresentavam a forma menos virilizante. As outras duas eram portadoras da forma masculinizante grave e haviam sido criadas como sendo do sexo masculino. Após discussão com o grupo de doenças causadoras de ambigüidades genitais do hospital, propôs-se aos pais a mudança de sexo. Na criança mais nova, o diagnóstico foi feito durante uma intervenção para fixação dos testículos no escroto. Na ocasião, o cirurgião resolveu colocar duas próteses testiculares (ver Fig. 46.3), mesmo após observar que a criança tinha útero e dois ovários normais. Suspeitou-se que a criança mais velha pudesse ser portadora de hiperplasia congênita da adrenal por deficiência de 21-hidroxilase também durante uma intervenção cirúrgica para busca e fixação dos testículos. As duas haviam apresentado quadros graves de desidratação no primeiro ano de vida, e uma delas teve um irmão

mais velho que veio a óbito no primeiro ano de vida, por causa conhecida.

As duas meninas foram submetidas à construção de um tubo vaginal: na primeira criança, foi empregada a técnica de Passerini-Glazel²³; na segunda, utilizou-se um retalho em ômega para construção do assoalho vaginal, que foi suturado ao tubo vaginal formado pelos retalhos prepuciais e pelo seio urogenital. Em ambos os casos, realizou-se uma clitoroplastia pela técnica descrita por Mollard *et al.*²¹ Atualmente, as crianças estão em um programa de dilatação vaginal, sem evidências de estenose. As separações vaginais foram realizadas por via transvesical transtrigonal, num dos casos, sem qualquer sintoma urinário no pós-operatório. No caso em que foram apresentados sintomas de instabilidade vesical, a criança está em tratamento com N-desetil oxibutinina.

Das 22 crianças portadoras da forma menos virilizante, cinco foram submetidas à intervenção com o retalho em ômega e 17, com a técnica descrita por Fortunoff *et al.*²² Vinte e uma pacientes foram submetidas à clitoroplastia pela técnica de Mollard *et al.*²¹ e uma pela técnica de Péllerin²⁰. Três casos apresentaram estenose de intróito, mas, com apenas algumas sessões de dilatação, o problema foi resolvido sem dificuldades. O aspecto estético foi, em geral, muito bom, principalmente quando as crianças foram operadas nos primeiros anos de vida (Fig. 46.20).

O acompanhamento de algumas pacientes adultas que nunca haviam sido submetidas a nenhuma sessão de dilatação vaginal e que foram operadas por outras equipes revelou que, nesses casos, ocorre uma estenose significativa, a qual impede a realização do toque digital. No entanto, com uma única sessão de dilatação, consegue-se restabelecer um conduto vaginal adequado, o que sugere que o argumento de que se deve aguardar a puberdade para realizar a vaginoplastia pode não ter sustentação prática. A maioria dessas pacientes não apresenta um meato urinário perfeitamente separado da vagina (a uretra é, em geral, hipospádica), e em nenhum caso foi observado qualquer sinal de infecção urinária no período pós-operatório imediato ou no seguimento a longo prazo.

Pode-se afirmar que, quando acomete crianças do sexo feminino, a hiperplasia congênita da adrenal por deficiência de 21-hidroxilase conduz a diferentes graus de virilização, tanto do ponto de vista físico quanto do ponto de vista comportamental. Muitas dessas crianças adquirem hábitos femininos e



Figura 46.20 – Aspecto dos órgãos genitais externos um mês após clitoroplastia de Mollard *et al.*²¹ e vaginoplastia pela técnica do retalho em ômega.

acabam tendo relacionamentos estáveis com parceiros do sexo oposto, enquanto algumas desenvolvem hábitos menos femininos, independentemente do grau de virilização do corpo. A intervenção cirúrgica deve ser realizada assim que o diagnóstico for confirmado, e no seguimento deve-se realizar um acompanhamento endocrinológico e psicológico rigoroso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TUCHMANN-DUPLESSIS, H.; HAEGEL, P. *Embryologie: Travaux Pratiques, Enseignement Dirigé*. 2. ed., Paris, Masson, vol. 2, p.72-103, 1979.
2. BERTA, P.; HAWKINS, J. R.; SINCLAIR, A. H.; TAYLOR, A.; GOODFELLOW, P. N.; FELLOUS, M. Genetic evidence equating SRY and the testis determining factor. *Nature*. 348: 448-450, 1990.
3. JAGER, R. J.; ANVRET, M.; HALL, K.; SCHERER, G. A human XY female with a frame shift mutation in the candidate testis-determining gene SRY. *Nature*. 348: 452-454, 1990.
4. BLANCHARD, M. G.; JOSSO, N. Source of the anti-müllerian hormone synthesized by the fetal testis: müllerian-inhibiting activity of the fetal bovine Sertoli cells in tissue culture. *Pediatr. Res.* 8: 968-971, 1974.
5. COHEN-HAGUENAUER, O.; PICARD, J. Y.; MATTEI, M. G.; SERERO, S.; NGUYEN, V. C.; DE TAND, M. F.; GUERRIER, D.; HORS-CAYALA, M. C.; JOSSO, N.; FREZAL, J. Mapping of the gene for anti-müllerian hormone to the short arm of human chromosome 19. *Cytogenet. Cell. Genet.* 44:2-6, 1987.
6. BLYTH, B.; CHURCHILL, B. Intersex. In: GILLENWATER, J. Y.; GRAYHACK, J. T.; HOWARDS, S. T.; DUCKETT, J. W. *Adult and Pediatric Urology*. 3rd ed., St. Louis, Mosby, vol. 3, cap. 56, p.2591-2621, 1996.
7. JOSSO, N. Physiology of sex differentiation: a guide to the understanding of the intersex child. In: *The Intersex Child. Pediatr. Adolesc. Endocr.* Basel, Karger, vol. 8, p.1-13, 1981.

8. BEHRINGER, R. R.; CATE, R. R.; FROELICK, G. J.; PALMITER, R. D.; BRINSTER, R. L. Abnormal sexual development in transgenic mice chronically expressing müllerian inhibiting substance. *Nature*. 345: 167-170, 1990.
9. VIGIER, B.; WATRIN, F.; MAGRE, S.; MAGRE, S.; TRAN, D.; JOSSO, N. Purified bovine AMH induces a characteristic freemartin effect in fetal rat prospective ovaries exposed to it in vitro. *Development*. 100: 43-55, 1987.
10. TAKETO, T.; SAEED, J.; MANGANARO, T.; TAKAHASHI, M.; DONAHOE, P. K. Müllerian inhibiting substance production associated with loss of oocytes and testicular differentiation in the transplanted mouse XX gonadal primordium. *Biol. Reprod.* 49: 13-23, 1993.
11. TRAN, D.; PICARD, J. Y.; CAMPARGUE, J.; JOSSO, N. Immunocytochemical detection of anti-müllerian hormone in Sertoli cells of various mammalian species including human. *J. Histochem. Cytochem.* 35: 733-743, 1987.
12. LEE, M. M.; DONAHOE, P. K. Müllerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions. *Endocr. Rev.* 14: 152-164, 1993.
13. MOLSBERRY, R. L.; CARR, B. R.; MENDELSON, C. R.; SIMPSON, E. R. Human chorionic gonadotropin binding to human fetal testis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 55: 791, 1982.
14. JOST, A. Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de lapin: rôle des gonades foetales dans la différenciation sexuelle somatique. *Arch. Anat. Microsc. Morph. Exp.* 36: 271-315, 1947.
15. AARONSON, I. A. Ambiguous genitalia and intersexuality. In: O'DONNELL, B.; KOFF, S. A. *Pediatric Urology*. 3rd ed., Oxford, Butterworth-Heinemann, cap. 54, p.651-681, 1997.
16. NEW, M. I.; LEVINE, L. S. Adrenal hyperplasia in intersex states. In: JOSSO, N. *The Intersex Child. Pediat. Adolesc. Endocr.* Basel, Karger, vol. 8, p.51-64, 1981.
17. SHELDON, C. A. Intersex states. In: OLDHAN, K. T.; COLOMBANI, P. M.; FOGLIA, R. P. *Surgery of Infants and Children: Scientific Principles and Practice*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, cap. 95, p.1577-1616, 1997.
18. PANG, S. Y.; POLLACK, M. S.; MARSHALL, R. N.; IMMKEN, L. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 322: 111-115, 1990.
19. HENDREN, W. H.; CRAWFORD, J. D. Adrenogenital syndrome: the anatomy of the anomaly and its repair. Some new concepts. *J. Pediat. Surg.* 4: 49-58, 1969.
20. PÉLLERIN, D. La réimplantation du clitoris: réfection plastique du pseudohermaphrodisme féminin. *Mem. Acad. Chir.* 91: 965-969, 1965.
21. MOLLARD, P.; JUSKIEWENSKI, S.; SARKISSIAN, J. Clitoroplasty in intersex: a new technique. *Brit. J. Urol.* 53: 371-373, 1981.
22. FORTUNOFF, S.; LATTIMER, J. K.; EDSON, M. Vaginoplasty technic for female pseudo-hermaphrodites. *Surg. Gynecol. Obstet.* 118: 545-548, 1964.
23. PASSERINI-GLAZEL, G. A new 1-stage procedure for clitorovaginoplasty in severely masculinized female pseudohermaphrodites. *J. Urol.* 142: 565-568, 1988.
24. PASSERINI-GLAZEL, G. Vaginoplasty in severely virilized CAH females. *Dial. Pediat. Urol.* 21(3): 2-3, 1998.
25. PEÑA, A. Posterior prone sagittal approach to the high vagina. *Dial. Pediat. Urol.* 21(3): 4-6, 1988.
26. MONTFORT, G. Transvesical approach to utricular cysts. *J. Pediatr. Surg.* 17: 406-409, 1982.
27. DONAHOE, P. K.; SCHNITZER, J. J. Ambiguous genitalia in the newborn. In: O'NEIL JR., J. A.; ROWE, M. I.; GROSFELD, J. L.; FONKALSRUD, E. W.; CORAN, A. G. *Pediatric Surgery*. 5th ed., St. Louis, Mosby, vol. 2, cap. 118, p.1797-1818, 1998.
28. GONZALEZ, R.; FERNANDES, E. Single-stage feminization genitoplasty. *J. Urol.* 143: 776-778, 1990.
29. HENDREN, W. H. Surgical repair of the high vagina. *Dial. Pediat. Urol.* 21(3): 6-8, 1988.
30. HENDREN, W. H.; ATALA, A. Repair of high vagina in girls with severe masculinized anatomy from the adrenogenital syndrome. *J. Pediat. Surg.* 30: 91-94, 1995.