

DESORDENS DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL E INTERSEXO EM BOVINOS E EQUINOS

Bárbara Zanuzo*; Johany Diego Vicente**.

*Discente do Curso de Medicina Veterinária da Faculdade UNIGUAÇU, barbarazanuzo.vet@gmail.com.

**Docente do curso de Medicina Veterinária da Faculdade UNIGUAÇU, johanymh@gmail.com.

INFORMAÇÕES

Histórico de submissão:

Recebido em: 15 set. 2024

Aceite: 17 set. 2024

Publicação online: out. 2024

RESUMO

O processo de determinação sexual e desenvolvimento do sistema reprodutivo dos animais envolve diversos processos complexos coordenados por diversos genes, substâncias e hormônios, para que haja a diferenciação das gônadas e desenvolvimento das genitais internas e externas, de modo, que falhas podem resultar em anomalias. As desordens do desenvolvimento sexual abrangem diversas alterações congênitas onde há a divergência entre o sexo cromossômico, gonadal e fenótipo, entre elas, a condição de intersexualidade consiste na presença de características de ambos os sexos em um mesmo indivíduo. Em bovinos, a condição de freemartinismo é comum, enquanto a ocorrência de hermafroditismo, pseudo-hermafroditismo, hipoplasia, e outras desordens é mais rara. Em equinos, as principais anomalias estão relacionadas a alterações cromossômicas que ocorrem principalmente no par de cromossomos sexuais como na síndrome do sexo reverso e na síndrome de Turner, porém, também encontra-se relatos de outras anormalidade como insensibilização androgênica. De qualquer modo, estas desordens comprometem a fertilidade dos animais, gerando impactos econômicos na pecuária. O presente trabalho trata-se de uma revisão literária que tem como objetivo a descrição de algumas desordens do desenvolvimento sexual, entre eles, condições de intersexualidade, observadas em bovinos e equinos.

Palavras-chave: desordens do desenvolvimento sexual; intersexo; quimera; anomalias congênitas; infertilidade.

ABSTRACT / RESUMEN

The process of sex determination and development of the reproductive system of animals involves several complex processes coordinated by several genes, substances and hormones, so that there is the differentiation of the gonads and development of the internal and external genitalia, so that failures may result in anomalies. The disorders of sexual development include several congenital abnormalities where there is divergence between the chromosomal sex, gonadal and phenotype, among them, the intersexual condition consists of the presence of characteristics of both sexes in the same individual. In cattle, the condition of freemartism is common, while the occurrence of hermaphroditism, pseudo-hermaphroditism, hypoplasia, and other disorders is rarer. In horses, the main anomalies are related to chromosomal abnormalities that occur mainly in the pair of sex chromosomes as in reverse sex syndrome and turner syndrome, however, one also finds reports of other abnormalities such as androgenic insensitization. Anyway, these disorders compromise the fertility of animals, generating economical impacts in cattle breeding. The present work is a literature review that aims to describe some disorders of sexual development, including intersexual conditions, observed in cattle and horses.

Keywords / Palabras clave: disorders of sexual development; intersex; chimera; congenital anomalies; infertility.

Copyright © 2024, Bárbara Zanuzo, Johani Diego Vicente. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citação: ZANUZO, Bárbara; VICENTE, Johany Diego. Desordens do desenvolvimento sexual e intersexo em bovinos e equinos. *Iguazu Science*, São Miguel do Iguaçu, v. 2, n. 5, p. 30-38, out. 2024.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento do sistema reprodutor envolve uma série complexa de eventos, havendo a possibilidade que ocorram defeitos que causam anomalias, sejam elas, nos cromossomos, nas gônadas, ou nas genitálias internas e externas (MCGEADY et al., 2006). As desordens do desenvolvimento sexual (DDS) é a terminologia genérica que abrange qualquer alteração congênita, onde se observa divergência entre os órgãos genitais externos em relação aos cromossomos ou as gônadas, podendo ser classificadas como distúrbios nos cromossomos sexuais, na diferenciação das gônadas e no desenvolvimento do fenótipo sexual (HUGHES, 2008; POTH et al., 2010).

A intersexualidade, por sua vez, são alterações no desenvolvimento orgânico do animal contrapondo as características determinadas pelo sexo cromossômico, resultando em um indivíduo que apresenta características marcantes dos dois sexos, ou seja, apresenta gônadas ou órgãos de ambos os sexos. O surgimento de intersexo, como hermafroditismo, freemartinismo, síndrome da feminização testicular, entre outros, pode ser também oriundo de alterações durante a determinação do sexo cromossômico, gonadal ou fenotípico, sendo fundamentalmente aberrações cromossômicas e distúrbios hormonais, que apresentam origem genética ou não (GRUNERT et al., 2005).

Na medicina veterinária há uma tendência que deseja incluir a intersexualidade nas desordens do desenvolvimento sexual, porém, essas desordens abrangem além da intersexualidade outras alterações que podem não estar associadas a intersexualidade. Deste modo, a persistência do termo “intersexo” é de grande valia, uma vez que a nova designação proposta pode ser confusa em algumas circunstâncias (NASCIMENTO; SANTOS, 2021).

O termo quimera para a biologia se refere a um organismo que apresenta células oriundas de mais de um zigoto. O termo tem sua origem na mitologia grega utilizado para se referir a um ser composto por partes de diferentes animais (TEPLITZ; BEUTLER, 1966). O quimerismo mais frequente acontece em bovinos, fenômeno denominado freemartin, que consiste na infertilidade da fêmea nascida de um parto gemelar com macho (HERSCHLER; FECHHEIMER, 1967). Diferente do quimerismo, onde as células são oriundas de indivíduos diferentes, tem-se a condição de mosaicismo, onde ocorre a modificação genética de células que pertencem a um mesmo indivíduo. Em equinos, a ocorrência de mosaicismo nos cromossomos sexuais está muito relacionada com anormalidades reprodutivas e infertilidade (HALNAN, 1985).

A alta incidência de infertilidade em animais de produção implica em sérios problemas econômicos. A predisposição racial para algumas anomalias congênitas e a repetição destas nas gerações indicam etiologia genética, de modo que a seleção racial se torna eficiente na eliminação da intersexualidade no rebanho. O aumento de casos de malformações específicas frequentemente está associado a consanguinidade, resultante do aumento no número de genes responsáveis por determinadas alterações no conceito (BASRUR; BASRUR, 2004). Além disto, a exposição a contaminantes químicos ambientais que resultam em alterações das funções reprodutoras, também já foram descritas (FERNÁNDEZ et al., 2007).

As doenças reprodutivas, entre elas, as anomalias no sistema reprodutivo, causam impactos significativos para a pecuária, pois, apesar de apresentarem baixa mortalidade promovem efeitos devastadores na eficiência reprodutiva do rebanho e conseqüentemente, efeitos negativos na produção animal (SANTOS, 2016). O freemartinismo é uma forma de intersexualidade muito comum em bovinos ocorrendo em gestações gemelares heterossexuais. Outras formas de intersexo raramente acontecem nesta espécie, mas quando ocorre, geralmente é um indivíduo pseudo-hermafrodita macho (NASCIMENTO; SANTOS, 2021). A espécie equina, por sua vez, caracteriza-se por apresentar uma maior taxa de anormalidade cromossômicas quando comparada a outras espécies, relacionada na maioria das vezes ao par de cromossomos sexuais que desencadeiam diversas desordens do desenvolvimento sexual (ANAYA et al., 2014). Portanto, objetivou-se realizar uma revisão de literatura para descrever as anormalidades consideradas desordens do desenvolvimento sexual, principalmente condições de intersexo, em bovinos e equinos.

DETERMINAÇÃO SEXUAL DE EMBRIÕES

A determinação e a diferenciação sexual de um embrião está intimamente relacionada com a presença ou ausência do cromossomo sexual Y, tendo como evento principal a determinação sexual e a especialização das gônadas em testículos ou ovários. A diferenciação dos genitais internos e externos e o surgimento de características complementares ao fenótipo sexual serão efeitos secundários decorrentes dos hormônios produzidos. Deste modo, a determinação sexual está relacionada aos processos que estabelecem função testicular geral, enquanto a diferenciação sexual é oriunda das ações hormonais que estabelecerão o fenótipo sexual (MELLO; ASSUMPÇÃO; HACKEL, 2004).

Durante o desenvolvimento embrionário e fetal, a diferenciação sexual ocorre em três aspectos: sexo

cromossômico, sexo gonadal e sexo fenotípico, sendo um processo interdependente, onde cada um é dependente de eventos anteriores, podendo haver a ocorrência de anormalidades nesses três estágios, promovendo a condição de intersexualidade (GRUNERT et al., 2005).

A determinação do sexo cromossômico ocorre no momento da fecundação, dependendo de qual cromossomo sexual está presente no espermatozoide que irá fertilizar o ócito. O ócito, é portador de um cromossomo sexual X, o espermatozoide por sua vez, pode ser portador de um cromossomo sexual X ou Y, acarretando respectivamente, em um indivíduo com cromossomos sexuais XX, sendo uma fêmea, ou XY, sendo um macho (ZENTENO-RUIZ; KOFMAN-ALFARO; MÉNDEZ, 2001).

Apesar do sexo de embriões mamíferos ser determinado geneticamente no momento da fecundação, nas primeiras semanas de gestação a região genital permanece indiferenciada morfológicamente, sendo denominadas de gônadas indiferenciadas (HYTTEL; SINOWATZ; VIJLSTED, 2012).

Nesta etapa indiferenciada, que corresponde até a quarta semana em cadelas e até a sexta semana em vacas, os embriões anatomicamente bissexuais, independente do sexo genético podem desenvolver características fenotípicas femininas ou masculinas (GRUNERT et al., 2005).

Nesta fase, ambos os sexos apresentaram duas estruturas denominadas de ductos mesonéfricos ou de Wolff, os quais dão origem a genitália masculina sob estímulo de testosterona e hormônio anti-mulleriano (HAM), e ductos paramesonéfricos ou de Muller, que dará origem a genitália feminina, quando houver ausência dos estímulos anteriores (RODRIGUES, 2004).

A gônada primitiva é formada por células germinativas que são chamadas de gonócitos, que derivam do interstício gonadal no saco vitelínico, e nos mamíferos, migram por diapédese para a crista gonadal localizada no mesênquima. Então haverá a multiplicação destas células e formação dos cordões sexuais primordiais que irão envolver os gonócitos, sendo até o momento um indivíduo de sexo neutro (GRUNERT et al., 2005).

A determinação do sexo gonadal consiste na diferenciação da gônada indiferenciada em testículos ou ovários, e ocorre devido à presença ou ausência do gene SRY, que se encontra no cromossomo Y e é responsável por desencadear a formação dos testículos. Em indivíduos com cromossomos sexuais XX, e conseqüentemente com a ausência do gene SRY, haverá a diferenciação das gônadas femininas (DOMENICE et al., 2002; NASCIMENTO; SANTOS, 2021).

O fator de diferenciação testicular (TDF) é um produto do gene SRY, e é considerado um fator de

transcrição que regula a expressão de genes autossômicos envolvidos na diferenciação sexual, como o fator esteroidogênico (SF-1), promovendo a regulação de enzimas que participam do processo de esteroidogênese adrenal e gonadal, e do gene SOX9, que apresenta função essencial para a diferenciação dos testículos. Além disso, acredita-se que o gene autossômico WT1 é fundamental para o desenvolvimento das gônadas e rins dos mamíferos, também seja capaz de influenciar a expressão do gene SRY. Os genes SF-1 e WT1 são expressos ainda na gônada bipotencial, ou seja, antes da sua diferenciação (MELLO; ASSUMPÇÃO; HACKEL, 2004; GRUNERT et al., 2005).

Em indivíduos portadores do cromossomo Y, haverá a proliferação e fusão dos cordões sexuais primordiais na medular da gônada embrionária, promovendo a formação dos cordões testiculares e a diferenciação dos testículos (GRUNERT et al., 2005).

A diferenciação das gônadas em ovários acontece através da expressão do gene DAX-1, localizado no cromossomo X, que é responsável por inibir a diferenciação testicular. Nos machos, para que ocorra o desenvolvimento dos testículos, é necessário a inibição do DAX-1, função realizada pelo gene SRY (RODRIGUES, 2004; HYTTEL; SINOWATZ; VIJLSTED, 2012).

O desenvolvimento do sexo fenotípico, ou seja, a diferenciação dos genitais internos e externos masculinos e femininos depende da presença ou ausência de testículos. Em machos a diferenciação depende dos andrógenos produzidos nos testículos, sendo uma diferenciação sexual gônada-dependente. Nas fêmeas, por sua vez, é um processo passivo, que ocorre na ausência de estímulos dos andrógenos, independente dos hormônios ovarianos (DOMENICE et al., 2002; HOWDEN, 2004).

Durante a diferenciação sexual é fundamental que os ductos de Muller sejam mantidos no sexo feminino e sofrem regressão no sexo masculino. Entre as funções das proteínas WT1 e SF1, está a regulação da transcrição do gene AMH (Anti-mullerian Hormone). Após a diferenciação das gônadas, essas proteínas agem nos testículos ativando a transcrição do gene AMH, entretanto, nos ovários a proteína DAX-1 se associa a proteína SF1, impedindo que a ativação mediada por WT1/SF1 (HOWDEN, 2004; MELLO; ASSUMPÇÃO; HACKEL, 2004).

Deste modo, as células de Sertoli, diferenciadas a partir do estímulo da proteína SOX-9, passam a secretar o fator inibidor de Muller (MIF), também denominado de hormônio antimulleriano (HAM), responsável por inibir o desenvolvimento dos ductos de Muller. As células de Leydig recém-diferenciadas, realizam a secreção de testosterona, responsável pela diferenciação dos ductos de Wolff nas genitais masculinas internas e também parte metabolizado em di-hidrotestosterona, que estimula a diferenciação do

seio urogenital, formando as vias genitais masculinas externas (GRUNERT et al., 2005).

Nas fêmeas, com a ausência de testosterona não ocorre o desenvolvimento dos ductos de Wolff, juntamente com a ausência do MIF que permite o desenvolvimento dos ductos de Muller formando a vagina, tubas uterina e útero resultando na diferenciação em genitais femininos (HOWDEN, 2004; GRUNERT et al., 2005).

Porém, apesar da ampla difusão do conceito que a diferenciação sexual feminina ocorra de forma passiva, há indícios que embora os mecanismos de diferenciação ovariana seja parcialmente conhecidos, há o envolvimento de fatores específicos, como o gene RSP01 que por intermédio da β -catenina, antagoniza a SOX-9, inibindo a diferenciação testicular e favorecendo a diferenciação ovariana. Além disso, a proteína FOXL-2, também seria responsável pelo bloqueio da ação de SOX-9 (GRUNERT et al., 2005).

Juntamente com os eventos que possibilitam a diferenciação sexual como, a determinação do sexo cromossômico, formação da gônada bissexual, diferenciação gonadal, da genitália interna e externa, deve-se ressaltar que também ocorre a determinação ou diferenciação do sexo cerebral, havendo a masculinização de alguns centros hipotalâmicos impedindo a atividade cíclica observada nas fêmeas (GRUNERT et al., 2005).

FREEMARTINISMO

A forma mais frequente de intersexo encontrada na espécie bovina é o freemartinismo, e resulta de gestações múltiplas de fetos heterossexuais, onde há a anastomose vascular coriônica entre o 30 e 40 dia de gestação, anterior ao dimorfismo sexual, sendo uma condição que acontece em 92% dos casos e promove a mistura do sangue de ambos os fetos, havendo a troca de substâncias como hormônios, células sanguíneas e fatores de diferenciação sexual entre os gêmeos (VALDOVINOS; VILLAGÓMEZ; BENÍTEZ, 2000; NIKU et al., 2007).

Os fetos heterossexuais também são denominados quimeras sanguíneas, pois a condição permite que os fetos troquem “células formadoras de sangue”, que se estabelecem no tecido do outro feto e persistem até a vida adulta, sendo ambos chamados de quimeras pois apresentam duas populações de células sanguíneas, uma apresentando seu próprio genótipo e outra que corresponde ao gêmeo, resultando em quimeras XX/XY (BOWLING; RUVINSKY, 2000; BRACE et al., 2008).

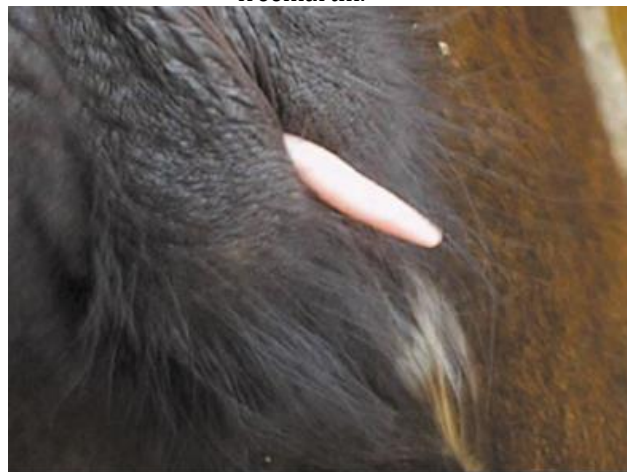
A principal consequência da troca de sangue entre os fetos, é a masculinização do trato reprodutivo da fêmea, que tornam-se adultas com históricos de falha reprodutiva, ausência de comportamento estral e falha na concepção (PADULA, 2005). O termo

freemartin refere-se a uma vaca ou novilha estéril, mas por extensão é utilizado também para fêmeas de gestações múltiplas heterossexual (VALDOVINOS; VILLAGÓMEZ; BENÍTEZ, 2000).

Acredita-se que as anomalias no trato reprodutivo da fêmea sejam causadas principalmente pelo MIF que é produzido pelas células de Sertoli localizadas no testículo do macho, impedindo o desenvolvimento adequado dos ductos de Muller, juntamente com a testosterona produzida pelas células de Leydig (CABIANCA et al., 2007). Além do mais, indivíduos freemartin que tiveram suas gônadas altamente masculinizadas, em alguns casos podem secretar MIF mantendo as concentrações séricas altas (ROTA et al., 2002).

A presença destes hormônios promove um estado intersexual na fêmea onde preferencialmente os genitais externos são femininos, e os genitais internos apresentam afecções de graus variados, podendo apresentar esterilidade, clitóris hipertrofiado, vulva com a presença de pelos longos, vagina mais curta, com fundo cego, ausência de cérvix, hipoplasia gonadal, vestígios de gônadas masculinas, hipoplasia dos ductos de Muller e estimulação dos ductos de Wolff (TRAN; MUESY-DESSOLE; JOSSO, 1977; BRACE et al., 2008).

Figura 01: Formação hiperplásica na vagina em bezerra freemartin.



Fonte: ALMEIDA; RESENDE (2012).

É possível realizar o diagnóstico de freemartinismo em animais adultos através da palpação retal, sendo possível identificar gônadas indiferenciadas e de tamanho reduzido, agenesia e hipoplasia dos cornos e corpo uterino, percepção de segmentos tubulares que são os ductos de Muller e de Wolff e glândulas vesiculares rudimentares, e quando realizada a inspeção por vaginoscopia evidencia-se fundo cego cranial da vagina e ausência do óstio vaginal do cérvix. (GRUNERT et al., 2005). Além disto, o animal irá apresentar histórico de falhas reprodutivas, ausência de comportamento estral e falha na concepção (PADULA, 2005).

Porém, em animais recém-nascidos e animais jovens não é possível realizar a palpação retal, entretanto, é possível realizar o diagnóstico através da introdução de um tubo de ensaio (150x10mm) no vestíbulo vaginal. Uma bezerra sadia permite uma penetração que varia de 12 a 14 cm (Fig. 02), enquanto em bezerras freemartin ocorre a penetração de apenas 4 a 5 cm (Fig. 03).

Figura 02: Teste do tubo de ensaio em bezerra sadia.



Fonte: ALMEIDA; RESENDE (2012).

Figura 03: Teste do tubo de ensaio em bezerra freemartin (ALMEIDA; RESENDE, 2012).



Fonte: ALMEIDA; RESENDE (2012).

Em éguas, a anastomose vascular entre os fetos ocorre em 40% dos casos de gestação gemelares (VANDEPLASSCHE; PODLIACHOUK; BEAUD, 1970), porém, na equinocultura, a gestação gemelar é um problema, uma vez que o útero não é capaz de conduzir com sucesso fetos gêmeos até o final da gestação, sendo uma das causas mais importantes de perda embrionária. Desta forma, é fundamental o diagnóstico precoce de gestação gemelar nesta espécie, sendo crucial que após a fixação das vesículas embrionárias, haja a eliminação de uma delas durante a fase de mobilidade embrionária (PEREIRA; HODDER; CARDEIRO, 2014).

HERMAFRODITISMO

Um indivíduo considerado hermafrodita é aquele que apresenta ambos os sexos de maneira anatômica e funcional. Essa intersexualidade pode ser classificada como hermafroditismo verdadeiro e pseudo-hermafroditismo masculino ou feminino (GRUNERT et al., 2005).

A ocorrência do hermafroditismo verdadeiro é extremamente rara, e consiste em animais que apresentam tecido ovariano e testicular que podem estar separados ou combinados, sendo denominados de ovotestis (HYTTEL; SINOWATZ; VIJLSTED, 2012). O indivíduo pode apresentar (1) ovotéstis bilateral; (2) ovotéstis unilateral e ovário ou testículo contralateral; e (3) testículo com ovário contralateral (NASCIMENTO; SANTOS, 2021) tendo estas gônadas frequentemente retidas na cavidade pélvica. Normalmente, irão possuir genótipo XX, porém, ao realizar testes com antígenos de histocompatibilidade secundária por gene localizado no cromossomo Y, esses animais são reagentes (JONES; HUNT; KING, 2000).

A genitália externa geralmente é ambígua com variados graus de diferenciação. A presença de ovotestis bilaterais normalmente resulta em animais que apresentam útero hipoplásico, o que indica que não há a secreção suficiente de substâncias como o MIF, para realizar a inibição do desenvolvimento dos ductos de Muller, em contrapartida, nos unilaterais e laterais não é observado a presença de trompas e cornos uterino no lado adjacente ao testículo. O desenvolvimento do epidídimo e dos ductos deferentes ocorre em graus variados, uma vez que a testosterona é sintetizada em variados níveis por estes indivíduos, fato que pode ser evidenciado em hermafroditas verdadeiros com fenótipo feminino através do crescimento do clitóris (JONES; HUNT; KING, 2000).

Nos pseudo-hermafroditas há a concordância entre o sexo cromossômico e o sexo gonadal, mas as genitálias internas e externas são ambíguas, deste modo, os indivíduos são machos ou fêmeas pseudo-hermafroditas, apresentando respectivamente, testículos e ovários bilaterais, porém a genitália apresenta características de ambos os sexos (HYTTEL; SINOWATZ; VIJLSTED, 2012).

No pseudo-hermafroditismo feminino, a masculinização dos genitais externos pode variar entre o crescimento excessivo do clitóris, até a fusão parcial ou total dos grandes lábios, tendo como causa principal a hiperplasia da glândula adrenal que resulta na produção excessiva de andrógenos no período de diferenciação genital. Além disto, um tumor masculinizante materno denominado de arrenoblastoma ou a administração de doses exageradas de andrógenos e progestagênicos, pode resultar nesta condição (GARCIA, 2001).

No pseudo-hermafroditismo masculino, tanto o desenvolvimento da genitália interna e externa quanto a permanência ou regressão dos ductos de Muller apresentam-se em graus variados, resultando de uma incapacidade dos testículos secretarem quantidade suficientes de andrógenos e substâncias indutoras e inibidoras do desenvolvimento normal ou então, da incapacidade dos tecidos fetais responderem adequadamente a essas substâncias secretadas (GARCIA, 2001).

É comum observar em machos pseudo-hermafroditas a presença de testículos ectópicos, diminuídos de tamanho, consistentes a palpação, apresentando coloração escurecida, se assemelhando a testículos com hipoplasia total e degeneração do epitélio dos ductos seminíferos, mostrando aumento do tecido conjuntivo intersticial e, por vezes, hiperplasia das células de Leydig (NASCIMENTO; SANTOS, 2021).

Em equinos, o hermafroditismo ocorre com menos frequência quando comparado a suínos e caprinos, ocorrendo geralmente casos de pseudo-hermafroditismo masculino, onde os indivíduos apresentam pênis mais curto direcionado caudalmente entre as pernas, testículos retidos na cavidade abdominal sujeitos a hiperplasias e até neoplasias das células de Leydig. Para bovinos, vem sendo descritos poucos casos de machos pseudo-hermafroditas, o hermafrodita verdadeiro é raro e o pseudo-hermafroditismo feminino é extremamente raro (NASCIMENTO; SANTOS, 2021).

Houve o relato de um indivíduo equino com cariótipo 64 XY, sem a presença do gene SRY, com genitália externa feminina e a presença de glândulas mamárias. Apresentava uma estrutura semelhante a um pênis rudimentar na região medial do períneo, em direção caudal e envolto por uma prega, com comportamento masculino. Ao realizar o exame de necropsia, foi evidenciado estrutura similar ao corpo uterino com cornos que terminavam no local anatômico dos ovários. Ao corte, observou-se útero e trompas rudimentares, e no local dos ovários, as estruturas se assemelhavam a testículos com túbulos seminíferos pouco desenvolvidos, sem espermatogênese e epidídimo rudimentar (BUENO et al., 2017).

INSENSIBILIZAÇÃO ANDROGÊNICA

Também conhecida como síndrome da feminização testicular, é caracterizada por animais que apresentam genitália externa feminina que se desenvolve pela ineficácia dos andrógenos, e não pela presença dos estrógenos. Observa-se indivíduos fêmeas que apresentam cromossomos sexuais XY, ou seja, cromossomicamente se trata de um macho, sendo portanto uma condição de pseudo-hermafroditismo.

Esta anomalia acontece, pois, as gônadas masculinas não são suficientes para que haja o desenvolvimento da genitália externa masculina, uma vez que as células alvo dos andrógenos, durante a diferenciação sexual, não respondem adequadamente (TINIANELLI et al., 2011; HYTTEL; SINOWATZ; VIJLSTED, 2012).

Apesar da testosterona sintetizada pelos testículos, ela é impedida de atuar nos tecidos andrógeno-dependentes devido a uma deficiência nos receptores dos andrógenos causada por uma mutação no cromossomo X. A produção de MIF também ocorre normalmente, impedindo o desenvolvimento dos ductos de Muller e conseqüentemente a formação do útero e parte superior da vagina (HYTTEL; SINOWATZ; VIJLSTED, 2012)

Deste modo, os indivíduos insensíveis ao andrógenos apresentam fenótipo feminino, com o desenvolvimento normal da vulva, porém, durante a palpação retal ou a ultrassonografia é possível identificar a ausência de cérvix e útero e a presença de testículos que se localizam no local dos ovários de fêmeas normais (TINIANELLI et al., 2011).

Em éguas portadoras desta síndrome não ocorre estro, e apresentam comportamentos semelhantes ao de garanhões, e na presença de fêmeas no estro, vocalizam e se tornam agressivas. A retirada dos testículos da cavidade abdominal através de intervenção cirúrgica é sugerida, buscando minimizar o com comportamento masculino e a agressividade devido a altas concentrações séricas de testosterona (HOWDEN, 2004).

SÍNDROME DO SEXO REVERSO

Consiste na inconsistência entre o sexo cromossômico, gonadal e fenotípico de um indivíduo. É classificada de acordo com sexo cromossômico que se opõem ao sexo fenótipo apresentado e a presença ou ausência do gene SRY, havendo a possibilidade de quatro possíveis condições, sendo, éguas 64 XY, com a presença ou ausência do gene SRY, machos 64 XX, com ausência do gene SRY, e machos 64 XX com gene SRY positivo, porém, este último nunca foi relatado (BUGNO et al., 2003).

A síndrome do sexo reverso no indivíduo com fenótipo feminino e cromossomos sexuais XY, é a mais comum das alterações cromossômica relatadas em equinos (ANAYA et al., 2014). Nestes casos, o gene SRY está ausente na maioria dos casos relatados (BUGNO et al., 2003). A maioria das éguas portadores desta síndrome apresenta gônadas pequenas, ausência de estro, falha no desenvolvimento folicular, com a genitália externa com conformação e tamanho de vulva, clitóris e vagina normais (ANAYA et al., 2014). Em alguns casos é relatado útero pequeno e flácido, e ausência de tonicidade na cérvix (BUGNO et al., 2003).

As éguas que apresentam o gene SRY, por sua vez, apresentam comportamento de garanhão, e também fenótipo que se assemelha, com maior altura para idade e raça. A presença deste gene pode ser detectada através de exames de PCR, pela pesquisa do antígeno H-Y, que normalmente esta presente em garanhões e ausentes em fêmeas normais (SHARP; WACHTEL; BENIRSCHKE, 1980; MAKINEN et al. 2001).

HIPOPLASIA

A hipoplasia do sistema reprodutor consiste em animais que apresentam trato reprodutivo infantil, com sinais de subfertilidade ou infertilidade (VALLE, 1991). Os órgãos hipoplásicos apresentam diminuição do seu tamanho e funcionalidade comprometida, podendo ser uni ou bilateral em casos de órgão pares (CARMO et al., 2009). A hipoplasia gonadal é causada por um gene recessivo de penetrância incompleta (NASCIMENTO; SANTOS, 2021) o que explica a ocorrência unilateral também denominadas de parcial, ou bilateral ou total (TINIANELLI et al., 2011).

É a anomalia mais comum no desenvolvimento ovariano, e apesar de acontecer em todas as espécies, é observada principalmente em vacas, sendo mais frequente a hipoplasia ovariana unilateral. Geralmente, o ovário esquerdo é acometido, apresentando tamanho diminuído, superfície lisa ou rugosa, com ausência do desenvolvimento de folículos (CARMO et al., 2009). Nas alterações laterais, os estros são irregulares e com grandes períodos de intervalo, enquanto nas alterações bilaterais, o estro não acontece (VALLE, 1991).

A hipoplasia ovariana em éguas está associada, na maioria das vezes, a alterações cromossômicas como o cariótipo 63 XO. O mau desenvolvimento do sistema reprodutor está muito relacionado aos cromossomos sexuais e resultam em órgão pequenos e flácidos que podem ser identificados através da palpação retal (MCKINNON; VOSS, 1993).

SÍNDROME DE TURNER EQUINA

A síndrome de Turner consiste na monossomia do cromossomo X, sendo o segundo distúrbio cromossômico mais descrito na equinocultura, ficando atrás apenas da síndrome do sexo reverso (ANAYA et al., 2014). A perda de um cromossomo sexual inteiro, resulta na condição XO com genoma desbalanceado (HALNAM, 1985).

A ausência do cromossomo Y resulta em um indivíduo com características fenotípicas femininas. Dentre as alterações ocasionadas pela síndrome, observa-se estatura inferior à considerada normal para idade e raça, aparelho reprodutivo pequeno, ausência de folículos nos ovários, vulva de tamanho normal ou ligeiramente menor, ausência de estro ou

ciclos irregulares, eventualmente permitindo a monta (MCCUE, 2000; LEBLANC, 2005).

Como os embriões XO sobrevivem e nascem ainda não está bem esclarecido. Existem suposições que as éguas XO possuem ovários normais durante o período fetal e que há degeneração dos mesmos resultando na incapacidade reprodutiva antes de atingir a maturidade sexual (MAKINEN et al., 2001).

O diagnóstico normalmente ocorre em fêmeas que apesar entrarem na idade reprodutiva, não apresentam estros, através de análises cromossômicas, que pode ser realizado com qualquer tecido que apresente células em processo ativo de divisão, revelando a ausência de um dos cromossomos sexuais (MCCUE, 2000). Esta anomalia também ocorre em fêmeas bovinas, apresentando cariótipo 59, XO (CAMARGO; ROBAYO, 2005).

CONCLUSÕES

Apesar das desordens do desenvolvimento sexual serem, na maioria das vezes, condições raras, com exceção do freemartinismo, a identificação das anormalidades não evidentes possibilita minimizar as perdas econômicas, neste caso, a avaliação do sistema reprodutivo é fundamental. Entretanto, em alguns casos, faz-se necessário para diagnóstico definitivo juntamente com avaliação física e comportamental, a utilização de práticas de identificação de genes.

A seleção genética para determinação dos cruzamentos também é de extrema importância, impedindo que anomalias herdáveis sejam transmitidas aos descendentes, de modo que animais com alterações reprodutivas devem ser eliminados da reprodução, além disso, as anormalidades do sistema reprodutor dos animais domésticos e sua incidência está intimamente relacionada a linhagens, espécies e raças, sendo prevalente em cruzamentos consanguíneos.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, J.; RESENDE, O. A. Freemartins in cattle: a review. **Rev Port Ciênc Vet**, v. 107, n. 583, p. 133-141, 2012.
- ANAYA, G.; MORENO-MILLÁN, M.; BUGNO-PONIEWIERSKA, M.; PAWLINA, K.; MEMBRILLO, A.; MOLINA, A.; DEMYDA-PEYRÁS, S. Sex reversal syndrome in the horse: Four new cases of feminization in individuals carrying a 64, XY SRY negative chromosomal complement. **Animal reproduction science**, v. 151, n. 1, p. 22-27, 2014.
- BASRUR P. K.; BASRUR V. R. Genes in genital malformations and male reproductive health. **Animal Reproduction**, v. 1, n. 1, p. 64-85, 2018.

- BOWLING, A. T.; RUVINSKY, A. **The Genetics of the Horse**. 1 ed. New York: Cabi, 2000. 512p.
- BRACE M. D.; PETERS O.; MENZIES P.; KING, W.A.; NINO-SOTO, M. I. Sex chromosome chimerism and the freemartin syndrome in Rideau Arcott sheep. **Cytogenet Genome Research**, v. 120, n. 1-2, p. 132-139, 2008.
- BUENO, V. L. C.; NOGUEIRA, C. E. W.; DOS SANTOS, B. L.; COELHO, A. C. B.; OLIVEIRA, D. P.; BOBROWSKI, V. L.; MARTINO-ROTH, M. G.; CURCIO, B. R. Pseudo-hermafroditismo masculino em um equino. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 45, n. 8, p. 1-8, 2008.
- BUGNO, M.; KLUKOWSKA, J.; SŁOTA, E.; TISCHNER, M.; SWITOŃSKI, M. A sporadic case of the sex-reversed mare (64, XY; SRY-negative): molecular and cytogenetic studies of the Y chromosome. **Theriogenology**, v. 59, n. 7, p. 1597-1603, 2003.
- CABIANCA, G.; ROTA, A.; COZZI, B.; BALLARIN, C. Expression of AMH in female fetal intersex gonads in the bovine. **Anat Histol Embryol**, v. 36, n. 1, p.24-26, 2007.
- CAMARGO, E. S. C.; ROBAYO, L. M. J. Efecto de las anomalías cromosómicas sobre la fertilidad em bovinos. **Rev Orinoquia**, v.9, n. 1, p. 56-63, 2005.
- DOMENICE, S.; COSTA, E. M. F.; CORRÊA, R. V.; MENDONÇA, B. B. Aspectos moleculares da determinação e diferenciação sexual. **Arq. bras. endocrinol. metab.**, v. 46, n. 4, p. 433-443, 2002.
- FERNÁNDEZ, M. F.; OLMOS, B.; OLEA, N. Exposición a disruptores endocrinos y alteraciones del tracto urogenital masculino (*criptorquidia e hispopadias*). **Gaceta Sanitaria**, v. 21, n. 6, p. 500-514, 2007.
- GARCIA, J. **Embriologia**. 1 ed. Rio Grande do Sul: Porto Alegre, 2001.
- GRUNERT, E.; BIRGEL, E. H.; VALE, W. G.; BIRGEL JUNIOR, E. H. **Patologia e clínica da reprodução dos animais domésticos: ginecologia**. São Paulo: Varela, 2005. 551p.
- HALNAN, C. R. Equine cytogenetics: role in equine veterinary practice. **Equine veterinary journal**, v. 17, n. 3, p. 173-177,1985.
- HERSCHLER, M. S.; FECHHEIMER, N. S. The role of sex chromosome chimerism in altering sexual development of mammals. **Cytogenetic and Genome Research**, v. 6, n. 3-4, p. 204-212, 1967.
- HOWDEN K. J. Androgen insensitivity syndrome in a thoroughbred mare (64, XY--testicular feminization). **The Canadian veterinary journal**, v. 45, n. 6, p. 501-503, 2004.
- HUGHES, A. Disorders of sex development: a new definition and classification. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 22, n. 1, p. 119-134, 2008.
- HYTTEL, P.; SINOWATZ, F.; VIJLSTED, M. **Embriologia veterinária**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 455p.
- JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. **Patologia veterinária**. 6 ed. São Paulo: Barueri, 2000.
- LEBLANC, M. M. **An approach to the diagnosis of Infertility in the mare**. In: North American Veterinary Conference. Large animal, 2005. p.216-219.
- MAKINEN, A.; SUOJALA, L.; NIINI, T.; KATILA, T.; TOZAKI, T.; MIYAKE, Y.; HASEGAWA, T. X chromosome detection in an XO mare using a human X paint probe, and PCR detection of SRY and amelogenin genes in 3 XY mares. **Equine veterinary journal**, v. 33, n. 5, p. 527-530, 2001.
- MCCUE, P. **Diagnóstico de patologías ováricas**. International Veterinary Information Service, 2000.
- MCGEADY, T. A.; QUINN, P. J.; FITZPATRICK, E. S.; RYAN, M. T. **Veterinary Embryology**. 1 ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2006. 392p.
- MCKINNON, A. O; VOSS, J. L. **Equine reproduction**. 1 ed. Blackwell, 1993. 1137p.
- MELLO, M. P.; ASSUMPCÃO, J. G.; HACKEL, C. Genes involved in sex determination and differentiation. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 49, p. 14-25, 2005.
- NASCIMENTO, E. F.; SANTOS, R. L. **Patologia da reprodução dos animais domésticos**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. 194p.
- NIKU, M.; PESSA-MORIKAWA, T.; TAPONEN, J.; IIVANAINEN, A. Direct observation of hematopoietic progenitor chimerism in fetal freemartin cattle. **BMC Veterinary Research**, v. 3, n. 29, p. 1-5, 2007.

- PADULA, A. M. The freemartin syndrome: an update. **Animal Reproduction Science**, v. 87, n. 1-2, p. 93-109, 2005.
- PELEGRINO, R. C.; ANGELO, G.; PIAZENTIN, K. E.; BELTRAN, M. P. Anestro ou condições anovulatórias em bovinos. **Rev Cient Eletr Med Vet**, v. 3, n. 12, 2009.
- PEREIRA, G. R., HODDER, A. CARNEIRO, G. F. Diagnóstico e manejo de gestação gemelar na espécie equina. **Rev. Bras. Reprod. Anim.**, v. 38, n. 4, p.202-207, 2014.
- POTH, T.; BREUER, W.; WALTER, B.; HECHT, W.; HERMANN, W. Disorders of sex development in the dog-Adoption of a new nomenclature and reclassification of reported cases. **Animal Reproduction Science**, v.121, n. 3-4, p. 197-207, 2010.
- RODRIGUES, R. **Determinação sexual e diferenciação sexual no embrião e no feto.** 2004. 10p. Seminário (Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- ROTA, A.; BALLARIN, C.; VIGIER, B.; COZZI, B.; REY, R. Age dependent changes in plasma anti-Müllerian hormone concentrations in the bovine male, female and freemartin from birth to puberty: relationship between testosterone production and influence on sex differentiation. **Gen Comp Endocrinol**, v. 129, p. 39-44, out. 2002.
- SANTOS, R. L. Doenças reprodutivas em bovinos. **Rev. Bras. Reprod. Anim.**, v. 40, n. 4, p. 126-128, 2016.
- SHARP, A. J.; WACHTEL, S. S.; BENIRSCHKE, K. H-Y antigen in a fertile XY female horse. **Journal of reproduction and fertility**, v. 58, n. 1, p. 157-160, 1980.
- TEPLITZ, R. L.; BEUTLER, E. Mosaicism, Chimerism and Sex-Chromosome Inactivation. **Blood**, v. 27, n. 2, p. 258-271, 1966.
- TICIANELLI, J. S.; OLIVEIRA, B. M. M.; ZOGNO, M. A.; ARRUDA, R. P.; CELEGHINI, E. C. C. Intersexo e outras anomalias do desenvolvimento do aparelho reprodutor nos animais domésticos e o auxílio da citogenética para o diagnóstico. **Rev. Bras. Reprod. Anim.**, v. 35, n. 1, p. 26-32, 2011.
- TRAN, D.; MUESY-DESSOLE, N.; JOSSO, N. Anti-Müllerian hormone is a functional marker of foetal Sertoli cells. **Nature**, v. 269, p. 411-412.
- VALDOVINOS, M. A. A.; VILLAGÓMEZ, D. A. F.; BENÍTEZ, S. L. S. **Estudio citogenético y anatomopatológico del síndrome freemartin en bovinos (*Bos taurus*).** 2000. 12p. Tese (Licenciatura em Medicina Veterinária e Zootecnia) - Universidad de Guadalajara.
- VALLE, E. R. **O ciclo estral de bovinos e métodos de controle.** Campo Grande, MS: Embrapa, 1991.
- VANDEPLASSCHE, M.; PODLIACHOUK, L.; BEAUD, R. Some aspects of twin-gestation in the mare. **Can J Comp Med**, v. 34, n. 3, p. 218-226, 1970.
- ZENTENO-RUIZ, J.C.; KOFMAN-ALFARO, S.; MÉNDEZ J. P. 46,XX sex reversal. **Arch Med Res**, v. 32, p. 559-566, nov.-dez. 2001.