



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Rodrigo da Silva Pires

**Estudo do desenvolvimento dos órgãos genitais de fetos masculinos na
síndrome de prune belly e na anencefalia**

Rio de Janeiro

2020

Rodrigo da Silva Pires

**Estudo do desenvolvimento dos órgãos genitais de fetos masculinos na síndrome de
prune belly e na anencefalia**

Tese apresentada, como requisito para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Sistema Urogenital.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Alves Favorito
Coorientadora: Prof.^a Dra. Carla Braga Mano Gallo

Rio de Janeiro

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

P475 Pires, Rodrigo da Silva.

Estudo do desenvolvimento dos órgãos genitais de fetos masculinos na síndrome de prune belly e na anencefalia/ Rodrigo da Silva Pires. – 2020. 87 f.

Orientador: Luciano Alves Favorito

Coorientadora: Carla Braga Mano Gallo

Tese (Doutorado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas.

1. Aparelho genital masculino – Teses. 2. Genitália Masculina. 3. Anencefalia – Teses. 4. Síndrome do Abdome em Ameixa Seca. 5. Feto - Anatomia - Teses. I. Favorito, Luciano Alves. II. Gallo, Carla Braga Mano. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.6

Bibliotecária: Angela da Silva Velho CRB7/4780

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Rodrigo da Silva Pires

**Estudo do desenvolvimento dos órgãos genitais de fetos masculinos na síndrome de
prune belly e na anencefalia**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Sistema Urogenital.

Aprovada em 03 de fevereiro de 2020.

Coorientadora: Prof.^a Dra. Carla Braga Mano Gallo
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca Examinadora: _____
Prof. Dr. Luciano Alves Favorito (Orientador)
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Francisco José Barcellos Sampaio
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Kleber Anderson
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.^a Dra. Lisieux Eyer de Jesus
Universidade Federal Fluminense

Prof. Dr. Valter Javaroni
Hospital Federal do Andaraí

Rio de Janeiro

2020

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Neide e Ronaldo, pelos desmedidos esforços envidados para minha formação profissional médica e grandiosos conceitos éticos que carrego em minha formação moral, além, é claro, do amor incondicional a que sou agraciado incessantemente. À minha amada esposa Rachel, pelos infindáveis dias e noites de apoio, carinho, compreensão, companheirismo, amor, que contribuem para forjar-me a cada dia um melhor indivíduo, e pelos maiores presentes que um ser pode pensar em conceber. Aos meus filhos, Maria, Miguel e Matheus, minhas fontes de inspiração *ad aeternum*, pela felicidade perene, pelas alegrias diárias e que ainda estão por vir. Todos são os pilares para o meu sucesso. Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, por ter me concedido o dom da vida e a oportunidade de realizar todas as minhas conquistas pessoais, e de superação humana.

Ao meu orientador, e atual coordenador do Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, professor doutor Luciano Alves Favorito, a quem hoje tenho o orgulho de considerar meu amigo, exemplo de profissional e docência. Agradeço pela idealização dessa pesquisa, pela excepcional disponibilidade, presteza e tempo cedidos a mim para confecção das diversas etapas deste projeto, pelos admiráveis vigor, e entusiasmo dedicados ao nosso trabalho, pelos conhecimentos, e pela esmera orientação dispensada a mim.

À minha co-orientadora, professora doutora Carla Braga Mano Gallo, pelo auxílio imprescindível para finalização dos resultados e pelas simpatia e solicitude praticadas.

Ao professor doutor Francisco J. B. Sampaio, pela oportunidade de ingresso em uma das melhores pós-graduações do país, pelas palavras de incentivo, que não esquecerei, em minha avaliação como candidato, por acreditar no meu potencial como aluno, e pela oportunidade de participar das sessões inflamadas de alto gabarito científico.

Aos demais professores da pós-graduação, que certamente contribuíram para minha formação, com fundamentos e desenvolvimento de senso crítico.

Aos professores da banca e suplentes convidados, por aceitarem o convite e por fazerem parte dessa etapa suprema em minha carreira.

Ao meu cunhado e amigo Rodrigo Vieiralves, pelo impulso inicial e constante incentivo, apoio, e assistência, não só no condizente à pesquisa, mas também em nossas lutas do cotidiano.

Aos meus colegas de pesquisa, pela convivência muitíssimo agradável e incontáveis ajudas no decorrer desses anos, em especial, à doutora Clarice, por intermediar a doação da nossa base de pesquisa.

Às almas, que brotaram, mas infelizmente não lograram vida, e que puderam contribuir nesta pesquisa para a evolução da ciência.

À toda minha família, pelos incentivos constantes à carreira, e por toda a convivência na infância, que contribuíram para minha formação moral, e até hoje guardam boas lembranças de amor e carinho.

Aos meus sogros, Luiz e Lúcia, por serem como segundos pais para mim, sempre contribuindo para a união e a harmonia de toda a família, bem como estarem sempre presentes nos dias fáceis e principalmente nos difíceis.

Ao meu irmão Ronaldo, pela longa caminhada de cumplicidade, condescendência e amizade, e à minha cunhada Karine, e aos meus sobrinhos Renan e Raíssa, pelo carinho e momentos mágicos de descontração e alegria.

Aos meus pais por se orgulharem e acreditarem em mim, e por serem os melhores pais que um filho poderia querer.

À minha esposa e filhos por compreenderem e perdoarem minhas eventuais ausências pelo precioso tempo despendido com os estudos.

Obrigado a todos, de coração.

Serão o que quiserem ser se, empenhados nisso, forjarem na
consciência o propósito de realizar, com todo seu esforço, até alcançar aquilo
que tiverem escolhido como objetivo.

Carlos Bernardo González Pecotche

RESUMO

PIRES, Rodrigo da Silva. *Estudo do desenvolvimento dos órgãos genitais de fetos humanos masculinos na síndrome de prune belly e na anencefalia*. 2020. 87 f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

O objetivo desse estudo é avaliar a influência da anencefalia e da síndrome de prune belly (SPB) no desenvolvimento de testículos, próstata e pênis em fetos humanos. Foram estudados 56 fetos humanos, com idade entre 11 e 31 semanas pós concepção (SPC): 35 normais, 15 anencéfalos e 6 com síndrome de prune belly. Foram realizadas medidas dos seguintes parâmetros com paquímetro digital e balança: idade (SPC), peso (g), comprimento total (CT) (cm), comprimento vértice-coccix (CVC) (cm), comprimento dos pés (mm), comprimento e largura da porção livre e da raiz do pênis (mm). Com auxílio do aplicativo ImageJ, e após a dissecação, foram aferidas as medidas: comprimento, largura e espessura dos testículos e da próstata (mm). Foram calculados por meio da fórmula $\text{Volume} = [\text{comprimento} \times \text{largura} \times \text{espessura}] \times 0.523$, os volumes dos testículos e da próstata, e o comprimento total do pênis somando-se o comprimento da porção livre com a raiz do pênis. Os fetos apresentaram peso entre 16 e 525 g. Os volumes testiculares direito e esquerdo foram significativamente menores nos fetos anencefálicos comparado ao grupo controle. A análise da regressão linear (RL) indicou que os volumes testiculares dos fetos anencéfalos não aumentaram significativamente com a idade e o peso. Não houve diferença significativa entre os volumes prostáticos (VP) nos três grupos. A RL indicou que VP no grupo SPB não aumentou significativamente com o peso. Ressalta-se que dois fetos apresentaram atresia prostática, sendo excluídos das medições. O comprimento total do pênis (CTP) foi menor no grupo anencéfalo, comparado ao grupo controle. A RL indicou que todas as correlações entre o CTP e medidas antropométricas foram positivas, não havendo significância estatística apenas entre grupo SPB com CVC e CT. Dessa forma, esses achados sugerem que a criptorquidia não altera o desenvolvimento testicular dos fetos durante o período estudado, que os fetos anencéfalos apresentam baixa taxa de crescimento peniano e correlações positivas com os parâmetros antropométricos, e que 1/3 dos fetos com SPB apresenta atresia prostática, enquanto os outros 2/3 e os fetos com anencefalia, não apresentam diferenças significativas em relação ao VP.

Palavras-chave: Fetos. Anencefalia. Síndrome de prune belly, Órgãos genitais. Testículo. Próstata. Pênis.

ABSTRACT

PIRES, Rodrigo da Silva. *Study of the genitals development of male human fetuses in prune belly syndrome and anencephaly*. 2020. 87 f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

The objective of this study is to evaluate the influence of anencephaly and prune belly syndrome (PBS) on the development of testis, prostate and penis in human fetuses. Fifty-six human fetuses, aged between 11 and 31 weeks post conception (WPC) were studied: 35 normal, 15 anencephalic and 6 with prune belly syndrome. The following parameters were measured with digital caliper and scale: age (WPC), weight (g), total length (TL) (cm), vertex-coccyx length (VCL) (cm), feet length (mm), and length and width of the free portion and penis root (mm). With the help of the ImageJ application, the following measures were measured: length, width and thickness of the testicles and prostate (mm). The volumes of the testicles and prostate were calculated using the formula $\text{Volume} = [\text{length} \times \text{width} \times \text{thickness}] \times 0.523$, and the total length of the penis by adding the length of the free portion to the root of the penis. The fetuses presented weight between 16 and 525 g. The right and left testicular volumes were significantly lower in the anencephalic fetuses compared to the control group. Linear regression analysis (LR) indicated that testicular volumes of anencephalic fetuses did not increase significantly with age and weight. There was no significant difference between the prostatic volumes (PV) in the three groups. RL indicated that VP in the SPB group did not increase significantly with weight. It is noteworthy that two fetuses had prostatic atresia and were excluded from the measurements. The total length of the penis (TLP) was lower in the anencephalic group, compared to the control group. RL indicated that all correlations between TLP and anthropometric measurements were positive, not statistically significant only between PBS group with VCL and TL. Thus, these findings suggest that cryptorchidism does not alter the testicular development of the fetuses during the studied period, that the anencephalic fetuses have low penile growth rate and positive correlations with the anthropometric parameters, and that 1/3 of the fetuses with PBS have atresia whereas the other 2/3 and the fetuses with anencephaly do not show significant differences in relation to the PV.

Keywords: Fetuses. Anencephaly. Prune belly syndrome, Genital organs. Testicle. Prostate. Penis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Formação embrionária do testículo e órgãos anexos	14
Figura 2 - Migração testicular	15
Figura 3 - Desenvolvimento e formação de testículos e epidídimos.....	17
Figura 4 - Desenvolvimento embrionário da próstata	18
Figura 5 - Desenvolvimento dos órgãos genitais masculinos.....	19
Figura 6 - Desenvolvimento da genitália externa: estágio indiferenciado	20
Figura 7 - Desenvolvimento da genitália externa no homem.....	21
Figura 8 - Fotomicrografia de pênis	22
Figura 9 - Formação da uretra glandar	23
Figura 10 - Teorias de formação da uretra	24
Figura 11 - Corte transversal do pênis. Tricômico de Masson X20.....	25
Figura 12 - Ilustração de feto com anencefalia.....	26
Figura 13 - Feto com síndrome de prune belly.....	28
Figura 14 - Grupo controle	31
Figura 15 - Grupo anencéfalo.....	32
Figura 16 - Grupo prune belly	33
Figura 17 - Órgãos genitais dissecados	35
Figura 18 - Medida do comprimento do pé	36
Figura 19 - Medida de testículo com aplicativo ImageJ®.....	37
Figura 20 - Medida de próstata com aplicativo ImageJ®	38
Figura 21 - Medidas de comprimento do pênis com paquímetro digital.....	39
Tabela 1 - Dados de mínimo, máximo, média e desvio padrão	41
Gráfico 1 - Comparação da idade entre os três grupos analisados	42
Gráfico 2 - Comparação de volume testicular entre grupos controle versus anencéfalo, controle versus SPB, e anencéfalo versus SPB	43
Gráfico 3 - Regressão linear do testículo esquerdo	45
Gráfico 4 - Regressão linear do testículo direito	46
Gráfico 5 - Comparação de volume prostático entre grupos controle versus anencéfalo, controle versus SPB, e anencéfalo versus SPB	48
Gráfico 6 - Regressão linear da próstata.....	49

Figura 22 - Atresia prostática em feto com SPB	51
Gráfico 7 - Comparação de comprimento peniano total entre grupos controle versus anencéfalo, controle versus SPB, e anencéfalo versus SPB	52
Gráfico 8 - Regressão linear do pênis.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP	Comitê de Ensino em Pesquisa
C	Comprimento
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
CLP	Comprimento da porção livre do pênis
CRP	Comprimento da raiz do pênis
CTP	Comprimento total do pênis
CVC	Comprimento vértice-coccix
DHT	Diidrotestosterona
DP	Desvio padrão
DTN	Defeitos do tubo neural
E	Espessura
INLS-3	Hormônio semelhante à insulina 3
L	Largura
NGF	Nervo genitofemoral
RL	Regressão linear
SAF	Suplementação de ácido fólico
SPC	Semanas pós concepção
SPB	Síndrome de prune belly
TD-C	Comprimento do testículo direito
TD-E	Espessura do testículo direito
TD-L	Largura do testículo direito
TE-C	Comprimento do testículo esquerdo
TE-E	Espessura do testículo esquerdo
TE-L	Largura do testículo esquerdo
VTD	Volume do testículo direito
VTE	Volume do testículo esquerdo
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Vol	Volume
VP	Volume da próstata

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	13
1	OBJETIVO GERAL	29
1.1	Objetivos específicos	29
2	MATERIAIS E MÉTODOS	30
2.1	Análises estatísticas	40
3	RESULTADOS	41
3.1	Testículos	43
3.2	Próstata	48
3.3	Pênis	52
4	DISCUSSÃO	55
4.1	Testículos	55
4.2	Próstata	57
4.3	Pênis	58
4.4	Limitações	60
	CONCLUSÃO	61
	REFERÊNCIAS	62
	APÊNDICE A – Dados dos testículos: a tabela evidencia os dados das medidas realizadas nos testículos fetais	66
	APÊNDICE B – Dados da próstata: a tabela evidencia os dados das medidas realizadas nas próstatas fetais	69
	APÊNDICE C – Dados do pênis: a tabela evidencia os dados das medidas realizadas nos testículos fetais	71
	APÊNDICE D – 1º Artigo publicado	73
	APÊNDICE E – 2º Artigo publicado	80
	ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP	85
	ANEXO B – Documento de solicitação de doação de fetos	86
	ANEXO C – Protocolo de pesquisa	87

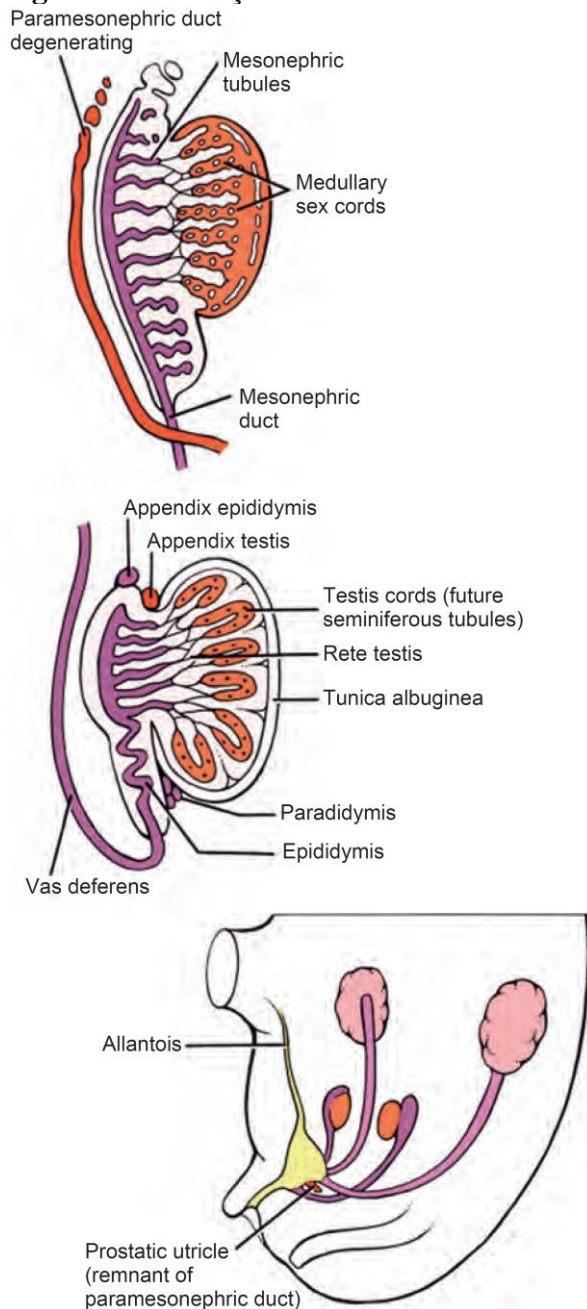
INTRODUÇÃO

A neurulação se inicia na terceira semana após a fertilização com a formação do tubo neural, que dará origem ao cérebro e à medula espinhal. Defeitos de origem multifatorial são, com frequência, encontrados nesse complexo processo (1). Os defeitos do tubo neural (DTN) são observados em todo o mundo com uma incidência de 0,5-2: 1000 gravidezes estabelecidas (2).

Testículos

O testículo humano é originado a partir do espessamento de epitélio celomático do ducto mesonéfrico (3, 4).

A embriogênese testicular começa na quinta semana de gestação através do espessamento do epitélio celomático na região medial do mesonefro, com a formação da crista genital. Neste local, há o crescimento dos cordões sexuais primários (ou primitivo) para o interior do mesênquima subjacente, onde se inicia a formação da gônada indiferenciada (5). Na sétima semana de gestação sob a influência da proteína do gene SRY (fator de diferenciação testicular), localizado no braço curto do cromossomo Y, as células da camada medular do cordão sexual primitivo diferenciam-se em células de Sertoli para a formação do testículo. Quando não há essa proteína, as células do cordão se diferenciam em folículos ovarianos (6, 7). O contato célula-célula entre as células de Sertoli e as células germinativas primordiais é fundamental para o desenvolvimento dos gametas masculinos. Os cordões primordiais tornam-se condensados e ramificados, e se anastomosam formando os túbulos seminíferos, túbulos retos e posteriormente a rede “testis” (rede testicular), chamando-se ductos eferentes. Conforme os testículos se desenvolvem, há separação da camada cortical degenerada do epitélio celômico (peritoneal), por um tecido conectivo chamado túnica albugínea (**Figura 1**) (5, 6).

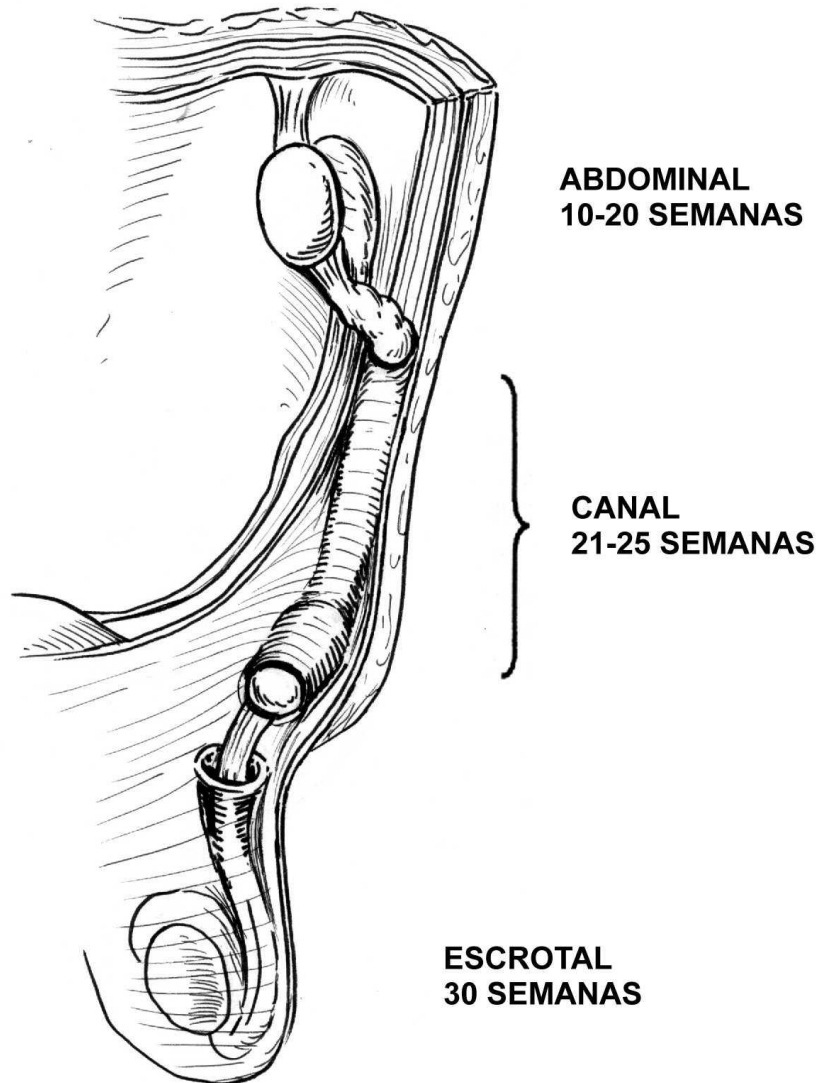
Figura 1 - Formação embrionária do testículo e órgãos anexos

Legenda: Nos homens, a proteína SRY produzida pelas células de Sertoli faz com que os cordões sexuais medulares se tornem túbulos seminíferos presuntivos e faz com que os cordões sexuais corticais regridam. A substância inibidora de Müller, uma glicoproteína, hormônio produzido pelas células de Sertoli, faz com que os ductos paramesonefricos regridam, deixando para trás o apêndice testicular e o utrículo prostático como remanescentes. Apêndice epididímico e paradidímico surgem dos ductos mesonefricos.

Fonte: WEIN, Alan J.. Campbell-Walsh Urology. 2016.

Durante o segundo trimestre gestacional, o testículo atravessa a parede do abdome, através do canal inguinal e chega até o escroto. Essa migração ocorre da 24^a semana até a 32^a semana pós-concepção (**Figura 2**) (3, 4).

Figura 2 - Migração testicular



Legenda: Esquema mostrando a cronologia da migração testicular.

Fonte: FAVORITO, Luciano Alves; SAMPAIO, Francisco J. B.. Morfologia urogenital aplicada a urologia pediátrica. 2014.

As células de Sertoli se desenvolvem entre a sexta e a sétima semanas gestacionais, a partir do epitélio de revestimento, e passam a produzir o fator inibidor de Müller (ou hormônio antimulleriano), causando a regressão dos ductos paramesonéfricos (mullerianos) (7). Pequenos ductos podem permanecer remanescentes dando origem aos apêndices testiculares (anteriormente chamados de hidátides sésseis de Morgagni). Nas mulheres, o hormônio antimulleriano é ausente (6, 8).

Durante a nona e a décima semanas de gestação, em resposta a proteína SRY, as células mesenquimais da crista genital se diferenciam em células de Leydig, responsáveis pela produção do hormônio testosterona, que estimula os ductos néfricos (mesonéfricos ou wolffianos) a transformarem-se em ductos deferentes (4, 6, 7).

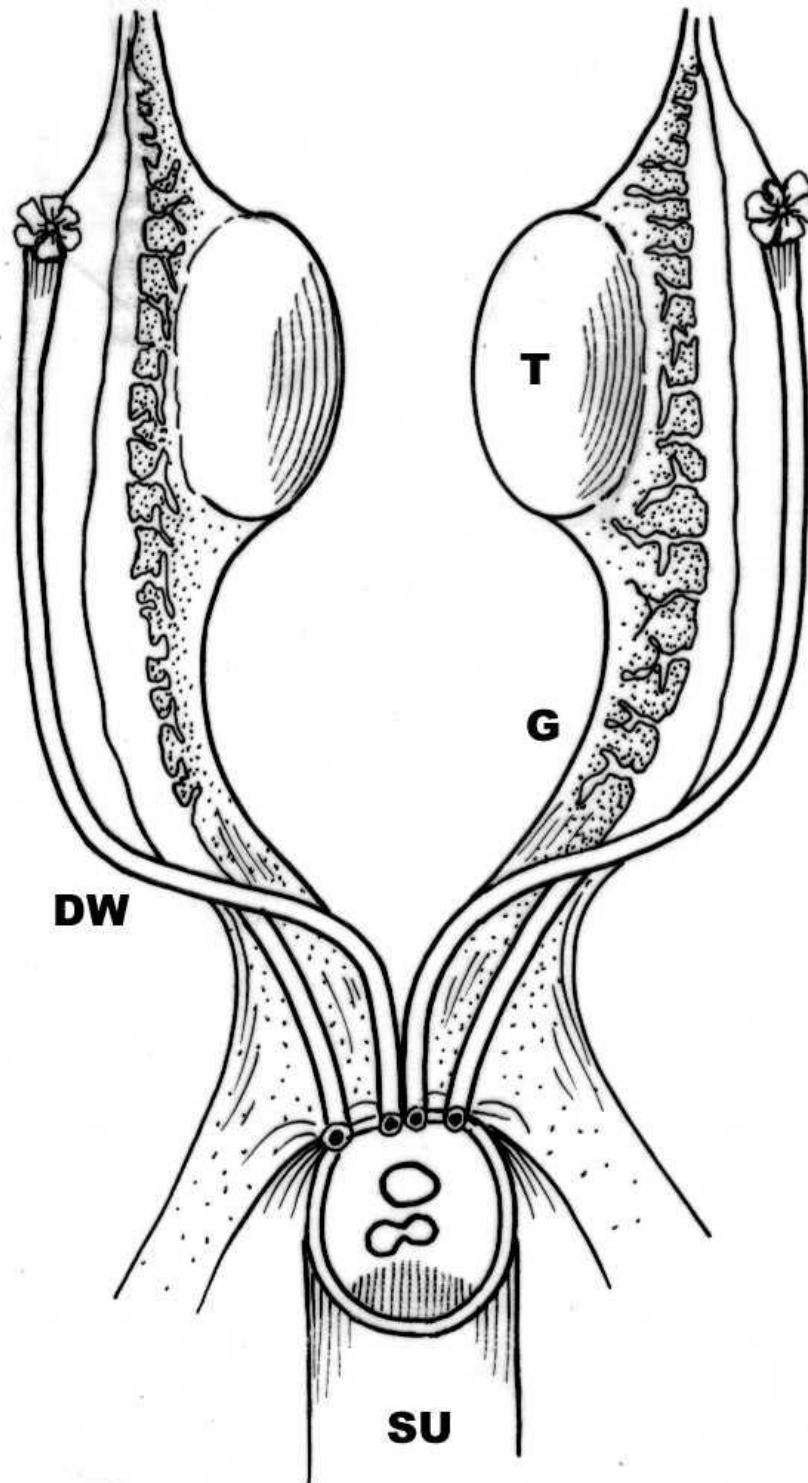
Por volta da 12^a semana, ocorre uma fusão entre a rede testicular e cerca de 5 a 12 túbulos residuais dos ductos néfricos, iniciando uma canalização que se completará próximo a puberdade, para formar os túbulos eferentes (5, 9)

Antes da diferenciação gonadal os testículos permanecem sustentados próximos aos rins por duas estruturas: ligamento suspensor cranial (LSC) e gubernáculo (**Figura 3**). Por efeitos dos androgênios, os testículos se ancoram na região inguinal pelo alargamento do gubernáculo e regressão do LSC, enquanto o rim migra cranialmente (5, 6). No segundo trimestre gestacional, o testículo e o epidídimo começam a migrar do abdômen até o escroto, completando este percurso por volta da 30^a semana pós-concepção (10).

Próstata

O evento inicial da formação embriológica da próstata é o crescimento de um cordão epitelial sólido a partir do epitélio do seio urogenital no mesênquima circundante, durante a décima e a 12^a semanas de gestação. O endoderma da parte vesical do seio urogenital origina o epitélio da uretra prostática próximo aos orifícios dos ductos ejaculatórios, e o epitélio restante deriva do endoderma da parte pélvica do seio urogenital (**Figura 4**).

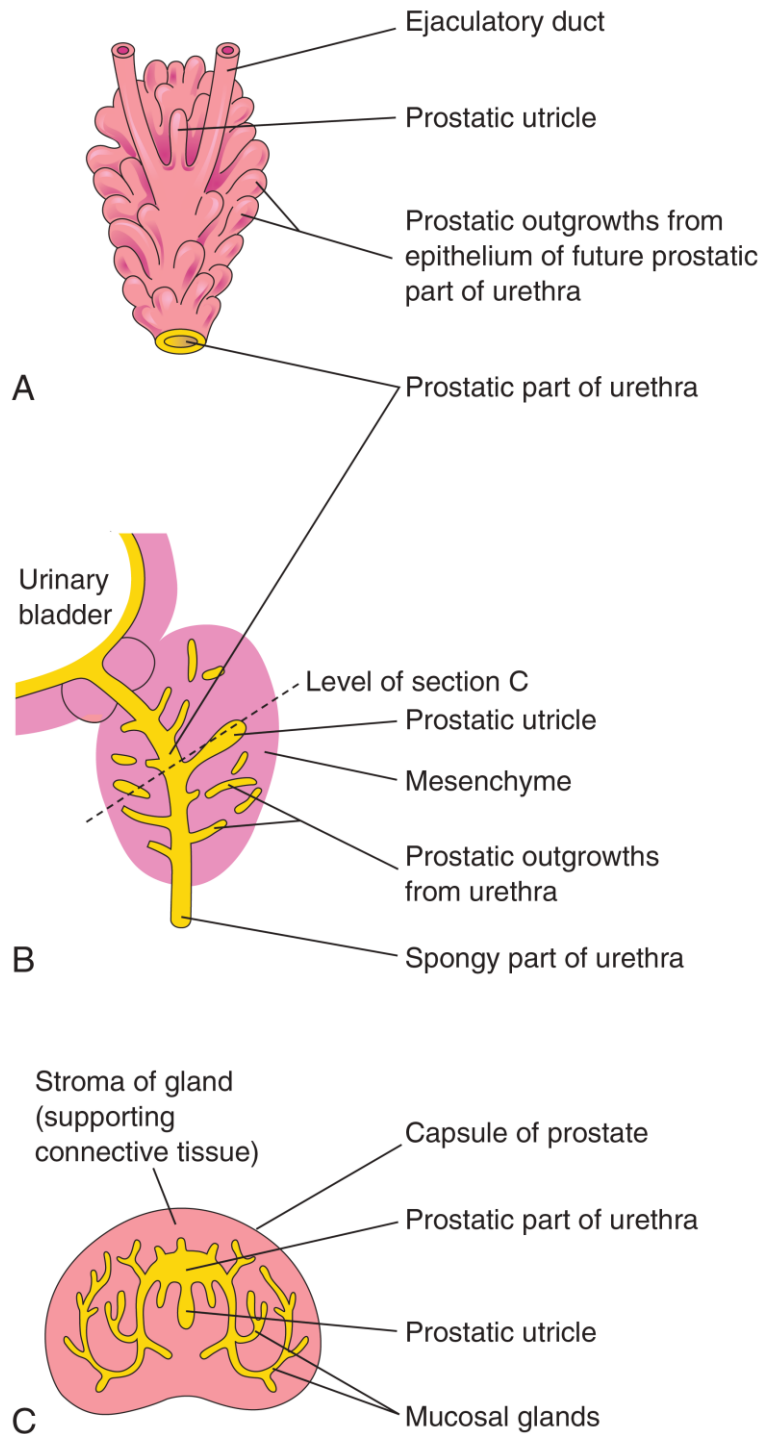
Figura 3 - Desenvolvimento e formação de testículos e epidídimos



Legenda: Esquema mostrando o desenvolvimento do testículo e a formação do epidídimo. T – testículo; G – gubernáculo; DW – ducto de Wolff; SU – seio urogenital

Fonte: FAVORITO, Luciano Alves; SAMPAIO, Francisco J. B.. Morfologia urogenital aplicada a urologia pediátrica. 2014.

Figura 4 - Desenvolvimento embrionário da próstata

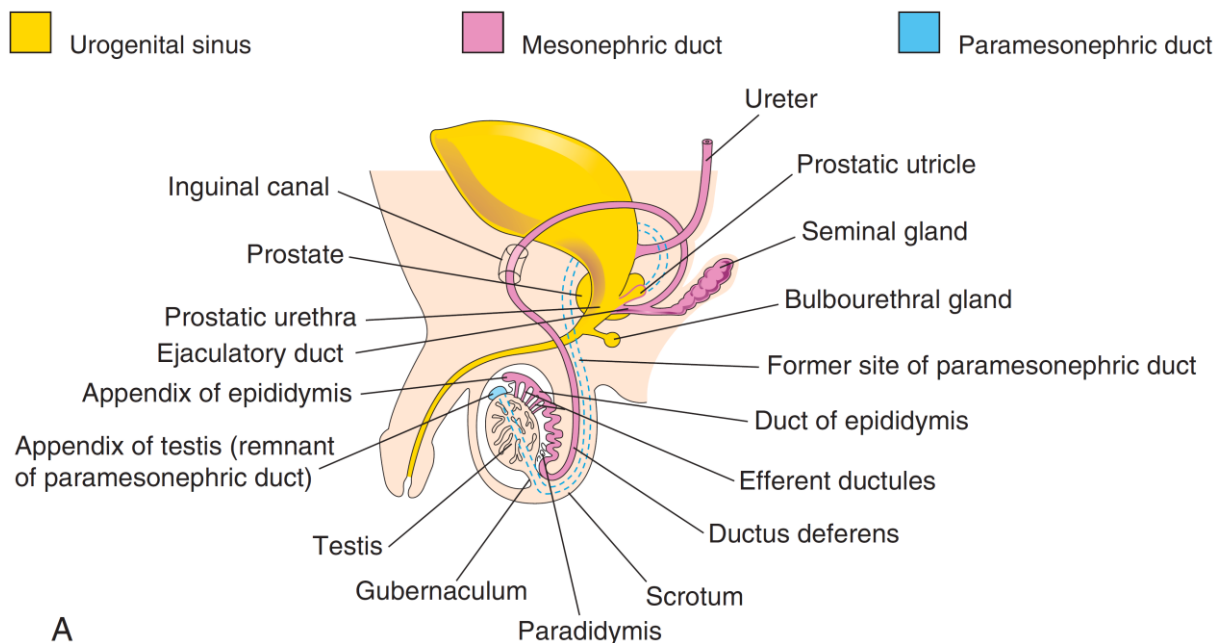


Legenda: Esquemas de próstatas fetais. A – vista dorsal em feto de 11 semanas pós concepção; B – vista mediana observando-se o crescimento de tecido endodérmico da uretra prostática, e vestígio do utrículo prostático; C – Secção coronal em feto de 16 SPC, no nível mostrado em B.

Fonte: MOORE, Keith L.. The developing human – clinically oriented embryology. 2015.

A formação dos ductos prostáticos primitivos dependem da influência do mesênquima do ducto mesonéfrico (Wolff) para se desenvolver na uretra prostática (**Figura 5**). A partir da oitava semana, os testículos passam a produzir androgênios fetais (testosterona), com ativação de receptores de androgênios que induz a atividade celular do mesênquima, induzindo a proliferação do epitélio. Os ductos prostáticos ainda não têm lúmen e o adquire somente após a trigésima semana de gestação. Inicialmente, a partir dos ductos, ocorre a formação de brotos celulares e estruturas acinares, para depois desenvolverem-se em grupos lobulares de estruturas ácino-tubulares. Cada uma das três zonas da próstata será drenada por um grupo de ductos (5, 6, 9, 11). O primeiro grupo brota distalmente ao colículo seminal e torna-se a zona periférica da próstata. O segundo, brota próximo aos óstios dos ductos ejaculatórios, formando a zona central. O terceiro grupo prolifera-se na submucosa da região vesico-uretral para formar a zona de transição (12).

Figura 5 - Desenvolvimento dos órgãos genitais masculinos



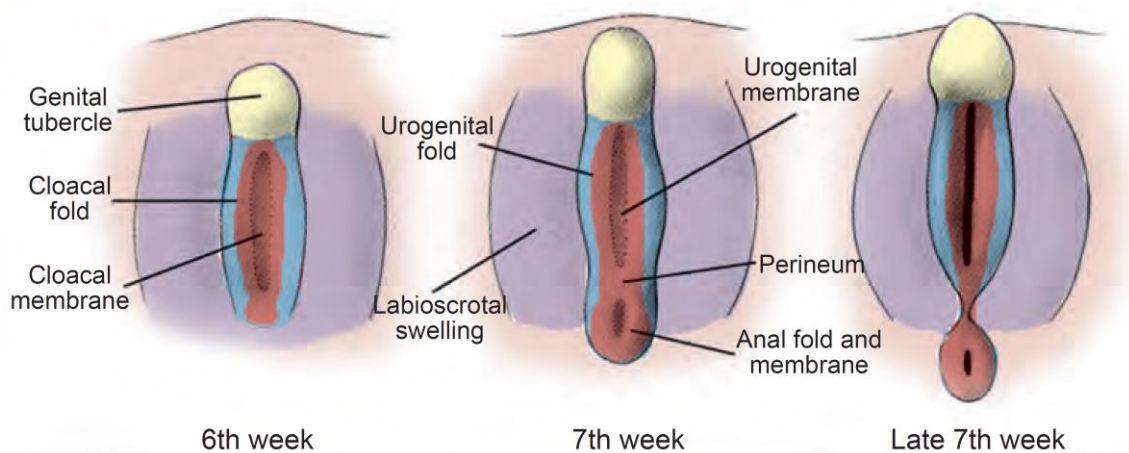
Legenda: Desenho esquemático que ilustra o desenvolvimento do sistema reprodutivo masculino a partir dos ductos genitais e seio urogenital, de neonato.

Fonte: MOORE, Keith L.. The developing human – clinically oriented embryology. 2015.

Pênis

A membrana cloacal é uma estrutura de duas camadas: ectoderma e endoderma, dividida em metade posterior (ou anal) e metade anterior (ou membrana urogenital), e é precursora embriológica da genitália externa. Ao redor da membrana urogenital, surgem três protuberâncias: o tubérculo urogenital (mais cefálico) e as proeminências genitais (laterais). Até a sétima semana, não há diferença entre as genitálias masculina e feminina (estágio indiferenciado) (**Figura 6**) (5, 13).

Figura 6 - Desenvolvimento da genitália externa: estágio indiferenciado

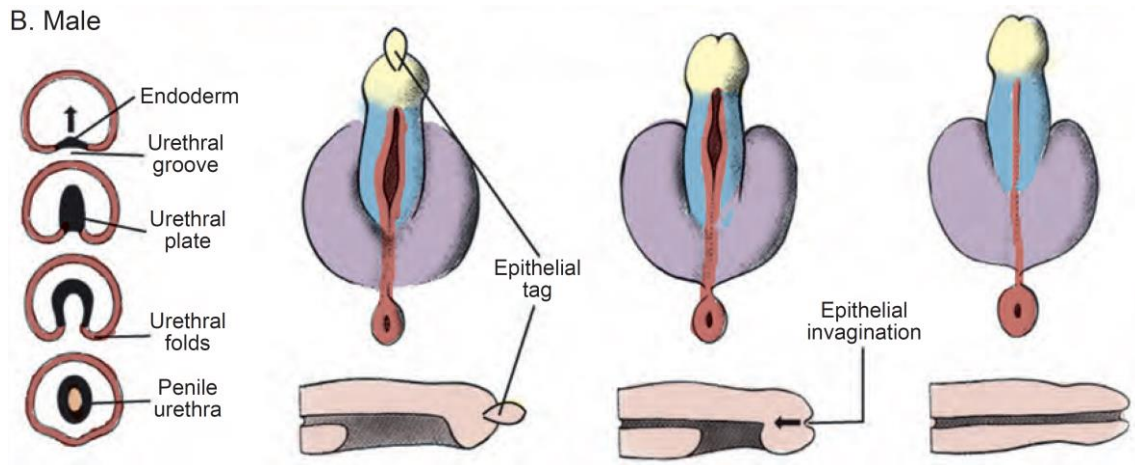


Legenda: A genitália externa deriva de um par de proeminências labioscrotais, um par de pregas urogenitais e um tubérculo genital anterior. Os genitais masculino e feminino são morfologicamente indistinguíveis até a sétima semana.

Fonte: WEIN, Alan J.. Campbell-Walsh Urology. 2016.

A masculinização da genitália externa ocorre devido a influência da testosterona liberada pelas células de Leydig em resposta a liberação de hormônio luteinizante pela hipófise. Um dos primeiros sinais é o aumento da distância entre o ânus e as estruturas genitais, seguido de alongamento do pênis, formação da uretra peniana a partir do sulco uretral e desenvolvimento do prepúcio (**Figura 7**) (5, 6, 9, 13, 14).

Figura 7 - Desenvolvimento da genitália externa no homem



Legenda: Nos homens a pregas urogenitais se fundem e o tubérculo genital se alonga para formar o eixo peniano e a glândula. Uma pequena região da uretra distal na glândula é formada pela invaginação da etiqueta epitelial da superfície. O dobrar labioscrotais fundidos dão origem ao escroto.

Fonte: WEIN, Alan J.. Campbell-Walsh Urology. 2016.

Na décima semana de gestação, inicia-se o desenvolvimento do prepúcio, a partir de uma invaginação circular do ectoderma, que recobre toda a glândula em torno da vigésima semana (**Figura 8**) (5, 6, 9, 13, 14).

Figura 8 - Fotomicrografia de pênis



Legenda: Fotomicrografia em corte sagital da porção distal do pênis de feto com 16 SPC, onde observamos que o prepúcio (P) cobre quase completamente a glândula (G), com exceção da porção distal (setas).

Fonte: FAVORITO, Luciano Alves; SAMPAIO, Francisco J. B.. Morfologia urogenital aplicada a urologia pediátrica. 2014.

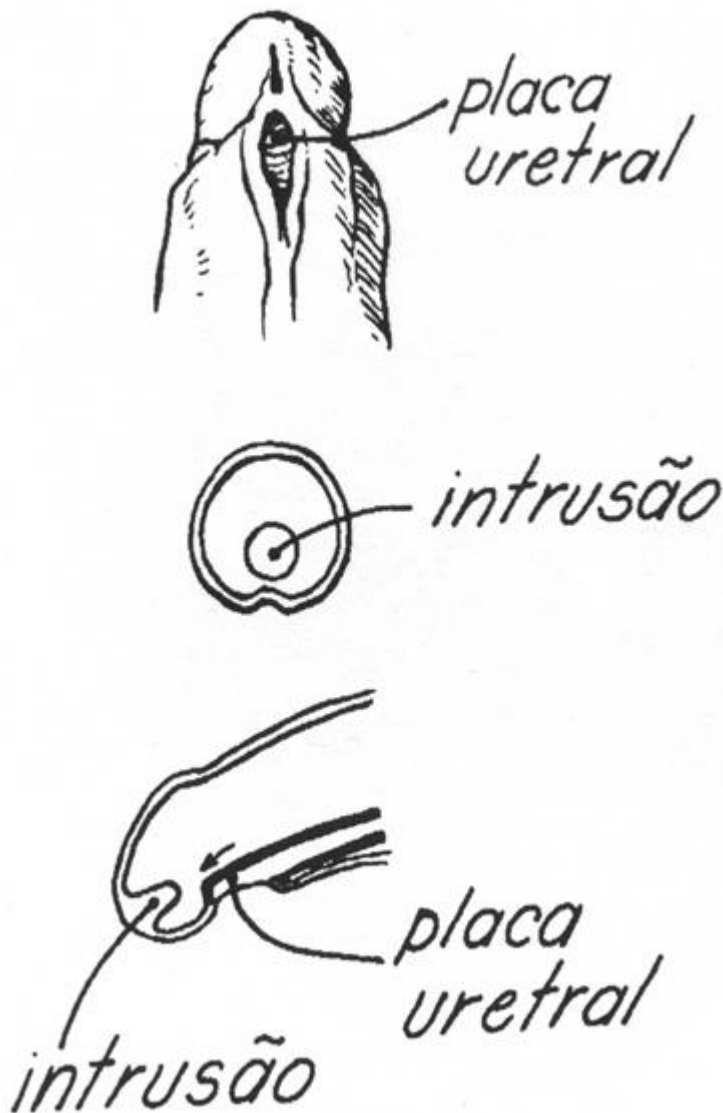
A uretra masculina é separada em três porções: porção acima da abertura do ducto de Wolff (mesonéfrico), formando a uretra do veromontanum, utrículo e seio urogenital. A segunda porção, compõe o segmento que vai do veromontanum até a base da glândula. Já a terceira porção (segmento glandar) é revestida por tecido endodérmico até o alargamento bulbar e a partir daí, é revestida por ectoderma (5, 6, 9, 13, 14).

No local de abertura dos ductos de Wolff e Muller (paramesonéfrico), encontra-se o seio urogenital que se estende até a membrana urogenital, separando a fossa cloacal. Na face ventral do seio surge um sulco longitudinal, que é indício da segunda porção uretral (13).

A teoria clássica de desenvolvimento da uretra distal é a de que o tecido ectodérmico regrida, após a placa uretral endodérmica invadir a substancia mesodérmica do pênis primitivo.

A intrusão ectodérmica faz contato com a porção final da placa uretral, formando o teto da uretra. O novo lúmen ectodérmico fica em continuidade com a porção proximal endodérmica. Assim, a parede dorsal da fossa navicular é formada de ectoderma e a parede ventral, de endoderma. Isso explica porque existe epitélio escamoso estratificado (do ectoderma) na porção mais distal da uretra (**Figura 9**) (6, 9).

Figura 9 - Formação da uretra glandar

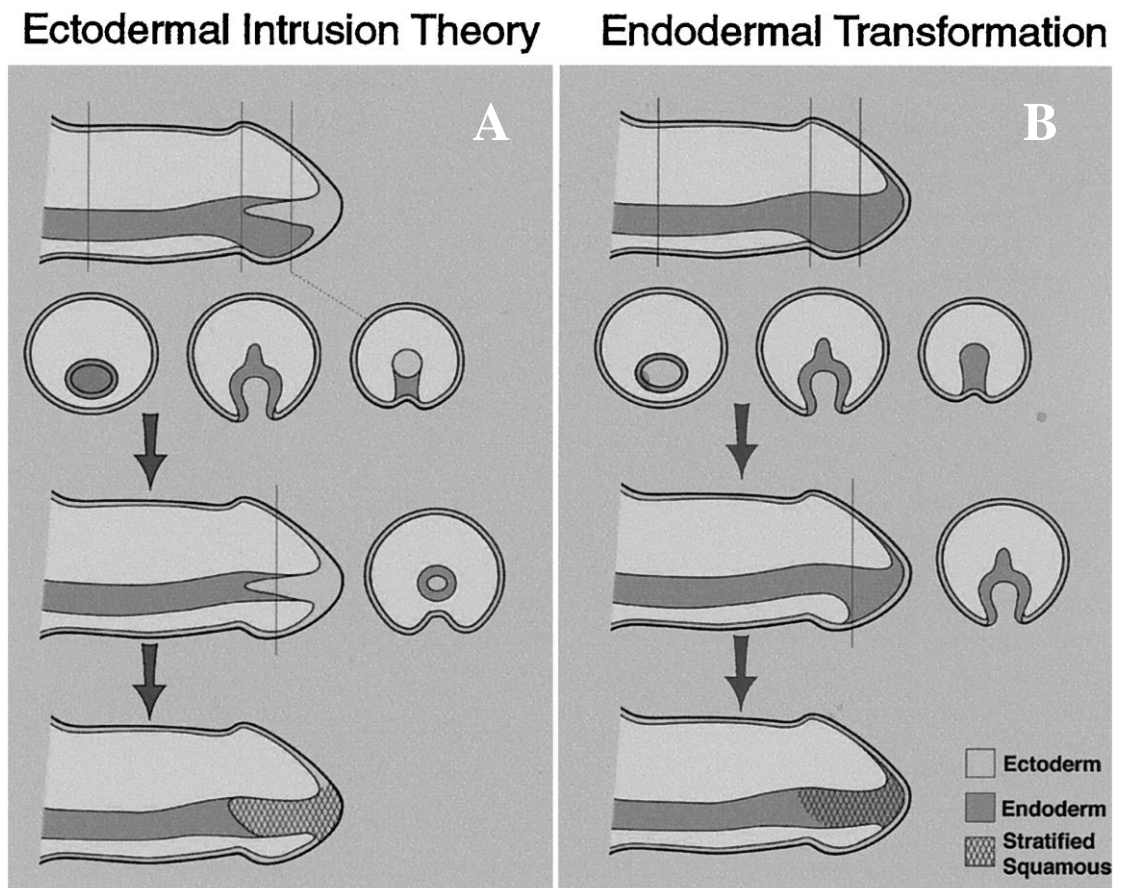


Legenda: Figura esquemática demonstrando a formação da uretra glandar, segundo a teoria clássica de intrusão ectodérmica.

Fonte: FAVORITO, Luciano Alves; SAMPAIO, Francisco J. B.. Morfologia urogenital aplicada a urologia pediátrica. 2014.

Outra teoria mais recente é a de que a placa uretral, que é uma extensão do seio urogenital, se estenderia distalmente em relação ao pênis, mantendo continuidade durante todo o processo de desenvolvimento uretral. Toda a uretra seria formada pela extensão dorsal e desintegração da placa uretral combinada com crescimento e fusão ventral das dobras uretrais, sem a etapa de intrusão ectodérmica (**Figura 10**) (14).

Figura 10 - Teorias de formação da uretra

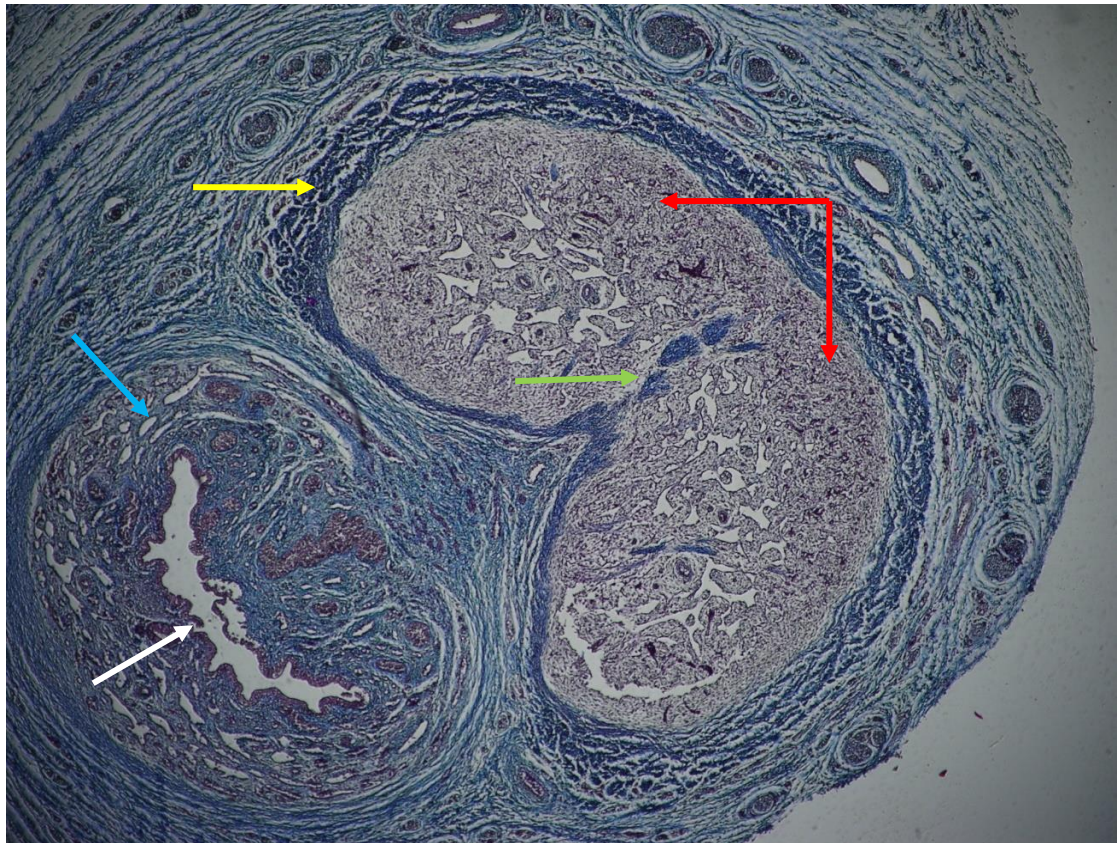


Legenda: Duas teorias de desenvolvimento uretral: A - clássica teoria de intrusão ectodérmica; B – teoria mais nova, de diferenciação endodérmica.

Fonte: BASKIN, Laurence S.. Hypospadias and urethral development. 2000.

Em torno da 12ª semana, as pregas lábio-escrotais fundem-se para formar a rafe mediana perineal, que se estende desde o ânus, passando pela linha média do escroto, até a glândula (9). Após a fusão das dobras uretrais, o mesênquima forma o corpo esponjoso. Na 24ª SPC a uretra encontra-se em posição definitiva com fásia peri-esponjosa e túnica albugínea formadas, além da presença de artérias cavernosas nos corpos cavernosos (**Figura 11**) (12-14).

Figura 11 - Corte transverso do pênis. Tricômico de Masson X20



Legenda: Corte transverso de pênis de feto com 24 SPC, mostrando corpos cavernosos (setas vermelhas) com as trabéculas e as artérias cavernosas já formadas. Túnica albugínea em azul mais escuro (seta amarela), com o septo intercavernoso (seta verde) e o corpo esponjoso (seta azul) com a uretra (seta branca), localizado inferiormente.

Fonte: FAVORITO, Luciano Alves; SAMPAIO, Francisco J. B.. Morfologia urogenital aplicada a urologia pediátrica. 2014.

A anencefalia e a síndrome de prune belly (SPB) são anomalias severas raras. A anencefalia, é observada em 0,03% de todos os nascimentos, com frequência três a quatro vezes maior em fetos femininos quando comparados aos masculinos (2). É o distúrbio do tubo neural (DTN) mais grave de todos, ocorrendo devido a uma falha do fechamento do tubo neural na base do crânio, que causa exposição e destruição do tecido cerebral por ação do líquido amniótico (**Figura 12**) (1, 2, 15).

Figura 12 - Ilustração de feto com anencefalia



Legenda: Ilustração de feto com anencefalia, demonstrando a ausência total ou parcial do encéfalo, sem a calota craniana, com cobertura precária de pele.

Fonte: Centers for Disease Control and Prevention, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities.

Sabe-se que níveis inadequados de ácido fólico na gravidez têm sido associados com ocorrência de DTN. Por isso, atualmente, recomenda-se a suplementação de ácido fólico (SAF) preconcepção para todas as mulheres, pois reduz a incidência de DTN em 72% (16). No Brasil, a recomendação de dose diária é de 400 a 800 mcg para mulheres sem fatores de risco para DTN e de 4 mg para mulheres com história prévia de DTN e convulsões tratadas com anticonvulsivantes. No entanto, o que se verifica é que apenas 51,5% das mulheres fazem SAF, e que destas, apenas 1,6% ocorre de acordo com a recomendação nacional (17).

A SPB possui incidência de 1:40.000 fetos vivos (com mais de 95% dos casos sendo fetos masculinos) (18). Em um estudo de revisão, Routh estimou uma incidência de 3,76 casos de SPB por 100.000 nascidos vivos masculinos (19). A síndrome é caracterizada pela deficiência ou ausência da musculatura da parede abdominal, criptorquidia bilateral e alterações gênito-urinárias (bexiga grande e hipotônica, ureteres dilatados e tortuosos). É uma das condições mais desafiadoras para urologistas e cirurgiões pediátricos, visto que, até mesmo as maiores instituições, têm poucos casos, dificultando as conclusões da experiência clínica baseada em evidências (18-20). A teoria patogênica mais aceita da SPB é a obstrução uretral causando dilatação do trato urinário e impedindo o desenvolvimento da musculatura abdominal e a descida dos testículos (**Figura 13**) (20).

A criptorquidia ocorre comumente nas más formações do tubo neural, sendo sempre presente na SPB e causalidade ainda não bem estabelecida nesta síndrome. Contudo, especula-se que a alteração da musculatura do abdômen causaria uma baixa pressão intra-abdominal, prejudicando a descida dos testículos, que necessitariam dessa pressão normal para realizar seu deslocamento (18, 20). Em bebês à termo, a incidência de criptorquidia é de 2 a 5%, chegando a 30% em prematuros (21-23). Já a obstrução uretral ocorre em um terço dos pacientes com SPB e pode ser a principal causa das alterações vesicais desta síndrome (24).

Recentemente, os DTN ganharam repercussão na literatura científica devido ao surgimento nas Américas, em 2015, do vírus Zika, que é transmitido por diferentes espécies do mosquito *Aedes* (*A. aegypti*, *A. albopictus*), e está associado ao aumento de incidência de microcefalia e outros distúrbios neurais, em bebês de mulheres infectadas na gestação (25-27).

Figura 13 - Feto com síndrome de prune belly



Legenda: Feto com síndrome de prune belly. Abdômen característico do tipo “ameixa seca”, distendido devido a hipoplasia ou ausência dos músculos da parede abdominal, com estruturas intra-abdominais recobertas por camada de pele.

Fonte: <https://sonoworld.com/images/FetusItemImages/article-images/MRI/Prune-belly_synd/fig7.jpg>.

Estudos do desenvolvimento de órgãos genitais de fetos humanos nessas síndromes são raros. Publicações anteriores, mostraram o crescimento da próstata durante o período fetal humano (28), a ontogenia da matriz extracelular da próstata fetal (29), a formação do ducto prostático (30), e a relação da fibras musculares estriadas do esfíncter uretral com a próstata, durante o período fetal em humanos (31). Entretanto, até onde sabemos, não existem relatos de comparação entre volume prostático, tamanho peniano e volume testicular, de fetos normais, anencéfalos e com SPB.

1 – OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo é analisar se a anencefalia ou a síndrome de prune belly alteram o desenvolvimento do pênis, do testículo e da próstata em fetos humanos.

1.1 – Objetivos Específicos

Correlacionar o volume testicular, o volume prostático e o comprimento do pênis, com os parâmetros dos fetos estudados (peso, idade, CVC e CT).

2 - MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi realizado de acordo com os padrões éticos do comitê hospitalar institucional de experimentação humana (IRB: 2.475.334, CAAE: 78881317.4.0000.5259) (**anexo A**).

O trabalho foi realizado na Unidade de Pesquisa Urogenital da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ), utilizando fetos com menos de 500 gramas doados pelo Instituto Fernandes Figueira ao Departamento de Anatomia do Instituto de Biologia Roberto de Alcântara Gomes da UERJ por meio de solicitação (**anexo B**).

Durante o período de julho de 2016 a outubro de 2018, foram estudados 56 fetos humanos. Dentre eles, 35 fetos aparentemente normais (grupo controle) (**Figura 14**), 15 anencéfalos (**Figura 15**) e 6 com síndrome de prune belly (**Figura 16**). A causa mortis dos fetos do grupo controle foi hipóxia e eles eram macroscopicamente bem preservados, sem sinais de anomalias. Dos 6 fetos com SPB, 2 deles apresentavam atresia de uretra e foram excluídos das medições, devido a dificuldade de se individualizar macroscopicamente a parede uretral dos limites prostáticos.

Figura 14 - Grupo controle



Legenda: Vista frontal de feto normal com 15,5 SPC.

Fonte: Pires, R. S., 2017.

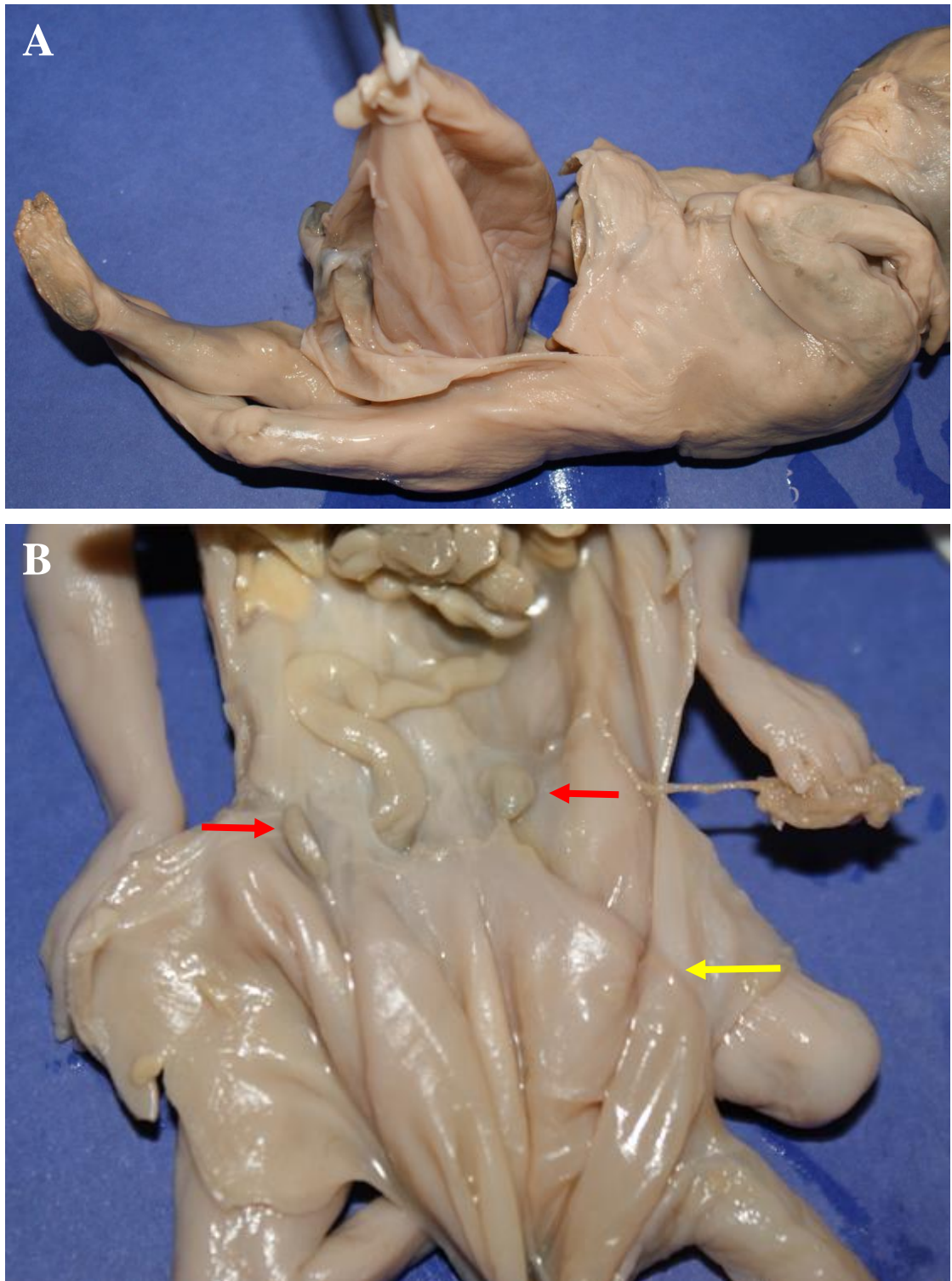
Figura 15 - Grupo anencéfalo



Legenda: A – vista frontal de anencéfalo com 16,7 SPC, apresentado perda de massa encefálica e ausência de calota craniana, bem como perda da cobertura de pele no local; B – vista dorsal do feto visto em A; C – vista frontal de anencéfalo com 14,5 SPC.

Fonte: Pires, R. S., 2017.

Figura 16 - Grupo prune belly



Legenda: A – feto de 13,2 SPC, portador de SPB, sendo dissecado; B – podemos observar a dissecção de feto com SPC de 15,7 SPC, apresentando testículos intra-abdominais (setas vermelhas) e megabexiga (seta amarela), que ocupava quase a totalidade da cavidade abdominal.

Fonte: Pires, R. S., 2017.

Foram realizadas medidas morfométricas de pênis, testículo e próstata dos fetos com anencefalia e síndrome de prune belly, e essas medidas foram comparadas com as de fetos normais.

Antes da dissecação, todos os fetos foram pesados (em gramas) com uma balança digital de precisão. Com auxílio de um paquímetro digital Starrett® 799 de 300 mm, foram realizadas, por um mesmo examinador, as seguintes medições: a) comprimento dos pés, que serviram para determinação da idade gestacional (SPC); b) comprimento total (cm); c) comprimento vértice-coccix (cm); d) porção livre do pênis (mm).

Após isso, os fetos foram cuidadosamente dissecados com a ajuda de uma lente estereoscópica com ampliação 16 / 25X, removendo-se, testículos, bexiga, próstata e pênis (**Figura 17**).

Para a determinação da idade gestacional, foi utilizado o critério de comprimento do pé, em que são feitas três medidas subsequentes de cada um dos pés (do calcanhar até a extremidade do dedo mais proeminente), com o auxílio do paquímetro digital, e realizado o cálculo da média aritmética entre elas (**Figura 18**). A maior média é utilizada como referência para determinação da idade gestacional do feto, por meio de valores pré-estabelecidos em estudos baseados em ultrassonografia de mulheres gestantes. Este critério é atualmente considerado o parâmetro mais aceito para calcular a idade gestacional (32-34).

Figura 17 - Órgãos genitais dissecados



Legenda: Acima, disseção dos testículos (seta vermelha) com seus gubernáculos (seta amarela); abaixo, disseção do bloco bexiga (seta branca), próstata (seta verde), raiz do pênis (seta preta) e porção livre do pênis (seta roxa).

Fonte: Pires, R. S., 2017.

Figura 18 - Medida do comprimento do pé



Legenda: Medição do comprimento do pé com paquímetro digital para determinação da idade gestacional em SPC.

Fonte: Favorito, L.A., 2017.

Após a dissecação, os órgãos foram fotografados com uma câmera digital de alta resolução e com auxílio do aplicativo ImageJ®, calibrado em milímetros de acordo com régua presente em cada fotografia, foram realizadas medidas de comprimento, largura e espessura dos testículos (**Figura 19**), e de comprimento, largura e espessura da próstata (**Figura 20**). Com o auxílio do paquímetro digital, mediram-se comprimento e largura da raiz do pênis (mm) (**Figura 21**), conforme protocolo estabelecido (**anexo C**). O comprimento total do pênis foi calculado somando-se o comprimento da porção livre com o comprimento da raiz do pênis. Além disso, os volumes (mm^3) dos testículos e da próstata foram calculados por meio da fórmula da elipsóide [$\text{Volume} = (\text{comprimento} \times \text{largura} \times \text{espessura}) \times \pi/6$] (35).

Figura 19 - Medida de testículo com aplicativo ImageJ®



Legenda: Medição da largura do testículo direito.

Fonte: Pires, R. S., 2017.

Figura 20 - Medida de próstata com aplicativo ImageJ®



Legenda: Medição da espessura da próstata no bloco bexiga, próstata e pênis.

Fonte: Pires, R. S., 2017.

Figura 21 - Medidas de comprimento do pênis com paquímetro digital



Legenda: A - medida do comprimento da raiz do pênis; B - medida do comprimento da porção livre do pênis.

Fonte: Pires, R. S., 2017.

2.1 - Análises Estatísticas

Todos os parâmetros foram processados estatisticamente e descritos graficamente. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi realizado para verificar a distribuição gaussiana. Os testes de Kruskal-Wallis (para dados de próstata) e ANOVA (para os dados de testículos e pênis) foram empregados para verificar a normalidade dos dados e para comparar dados dos grupos controle, anencéfalo e prune belly. Regressões lineares simples (RL) foram calculadas para o comprimento total do pênis, volume prostático e volume dos testículos, em relação a idade fetal, peso, comprimento vértice-cóccix (CVC) e comprimento total do feto (CT). Um p valor $\leq 0,05$ foi considerado significativo. A análise estatística foi realizada com o software Graphpad Prism (versão 6.01).

3 - RESULTADOS

Os fetos apresentaram idade entre 11 e 31 semanas pós concepção (SPC), peso entre 16 e 525 g, comprimento vértice-cóccix entre 6,5 e 20,5 cm e comprimento total entre 9,5 e 30 cm. O resumo dos achados referentes à idade fetal, peso, comprimento vértice-cóccix, comprimento total e medidas de testículos, próstata, e pênis é mostrado nos **Apêndices A, B e C**. Os cálculos da média e do desvio padrão dos dados de idade, volumes testiculares direito e esquerdo, comprimento total do pênis, e volume da próstata, foram resumidos na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Dados de mínimo, máximo, média e desvio padrão

	Controle	Anencéfalos	Prune belly
<i>Idade</i>	10,8 - 22 (15,89; DP 2,9)	13,3 - 18,8 (15,45; DP 1,51)	12,9 - 15,6 (13,58; DP 1,35)
<i>VTD</i>	0,39 - 63,94 (21,16; DP 17,54)	1,85 - 17,43 (9,42; DP 4,25)	2,56 - 23,41 (8,69; DP 9,87)
<i>VTE</i>	0,52 - 55,37 (18,2; DP 13,91)	1,17 - 16,74 (9,38; DP 4,53)	0,86 - 20,54 (7,06; DP 9,15)
<i>CTP</i>	4,69 - 29,77 (16,2; DP 6,34)	7,49 - 18,46 (11,36; DP 3,18)	12,23 - 23 (16,16; DP 4,99)
<i>VP</i>	6,1 - 313,81 (70,85; DP 71,43)	5,1 - 159,11 (42,94; DP 40,11)	10,89 - 148,71 (55,4; DP 63,64)

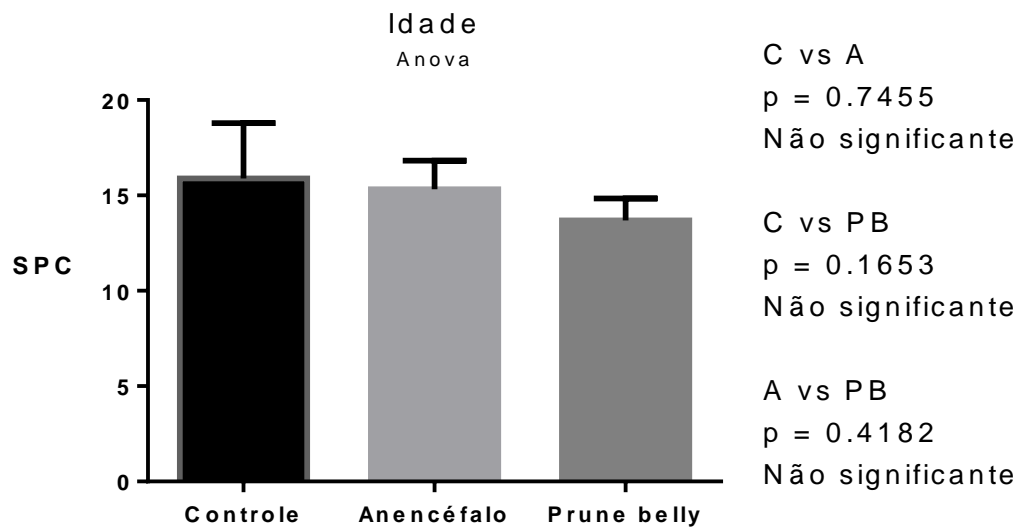
Legenda: Idade (SPC); VTD – volume testicular direito (mm³); VTE – volume testicular esquerdo (mm³); CTP – comprimento total do pênis (mm); VP – volume da próstata (mm³); DP – desvio padrão.

Os 35 fetos do grupo controle apresentaram idade entre 11-22 SPC, os 15 anencéfalos, idade entre 13-19 SPC e os 4 fetos restantes com síndrome de prune belly tinham idade entre 13-16 SPC.

Todos os 106 testículos (um dos fetos já encontrava-se com próstata e testículos removidos) estavam localizados em topografia abdominal.

Apesar da dispersão dos dados mencionada na tabela anterior, fizemos o teste estatístico ANOVA e não houve diferença significativamente estatística em relação a idade na comparação entre os 3 grupos (**Gráfico 1**).

Gráfico 1 - Comparação da idade entre os três grupos analisados



Legenda: C – grupo controle; A – grupo anencéfalo; PB – grupo prune belly.

3.1 - Testículos

O volume testicular direito ($p = 0,0310$) e o volume testicular esquerdo ($p = 0,0470$) foram significativamente menores nos fetos anencefálicos (testículo direito: 1,85 a 17,43 mm^3 ; média = 21,16 mm^3 , DP = 17,54; testículo esquerdo: 1,17 a 16,74 mm^3 , média = 9,38 mm^3 , DP = 4,53) comparados ao grupo controle (testículo direito: 0,39 a 63,94 mm^3 ; média = 21,16 mm^3 , DP = 17,54; testículo esquerdo: 0,52 a 55,37 mm^3 , média = 18,2 mm^3 , DP = 13,91). Entretanto, não observamos diferenças significativas entre os volumes testiculares em fetos com SPB (testículos direitos: 2,56 a 23,41 mm^3 ; média = 8,69 mm^3 ; DP = 9,87; testículos esquerdos: 0,86 a 20,54 mm^3 ; média = 7,06 mm^3 ; DP = 9,15) quando comparados ao grupo controle e ao grupo anencefalo (**Gráfico 2**).

Gráfico 2 - Comparação de volume testicular entre grupos controle versus anencefalo, controle versus SPB, e anencefalo versus SPB

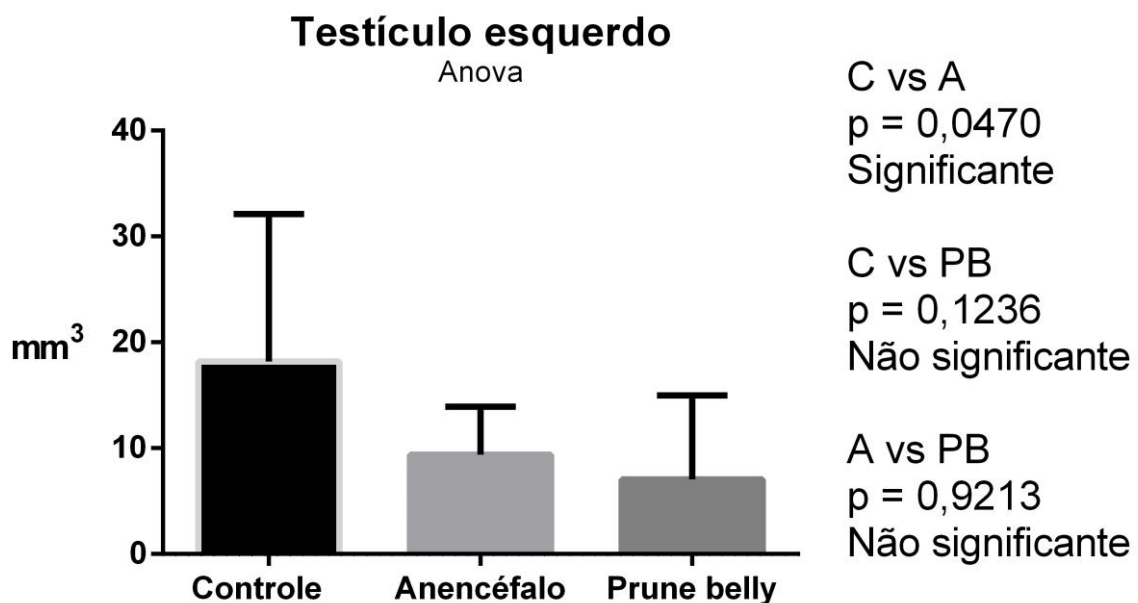
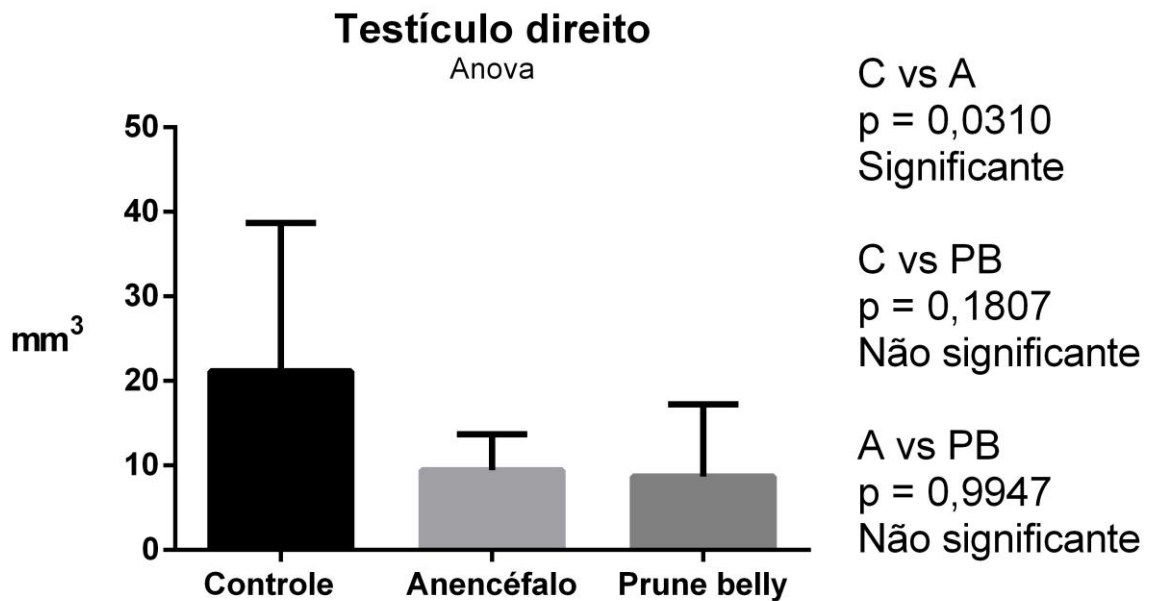


Gráfico 2 (continuação) – Comparação de volume testicular entre grupos controle versus anencéfalo, controle versus SPB, e anencéfalo versus SPB

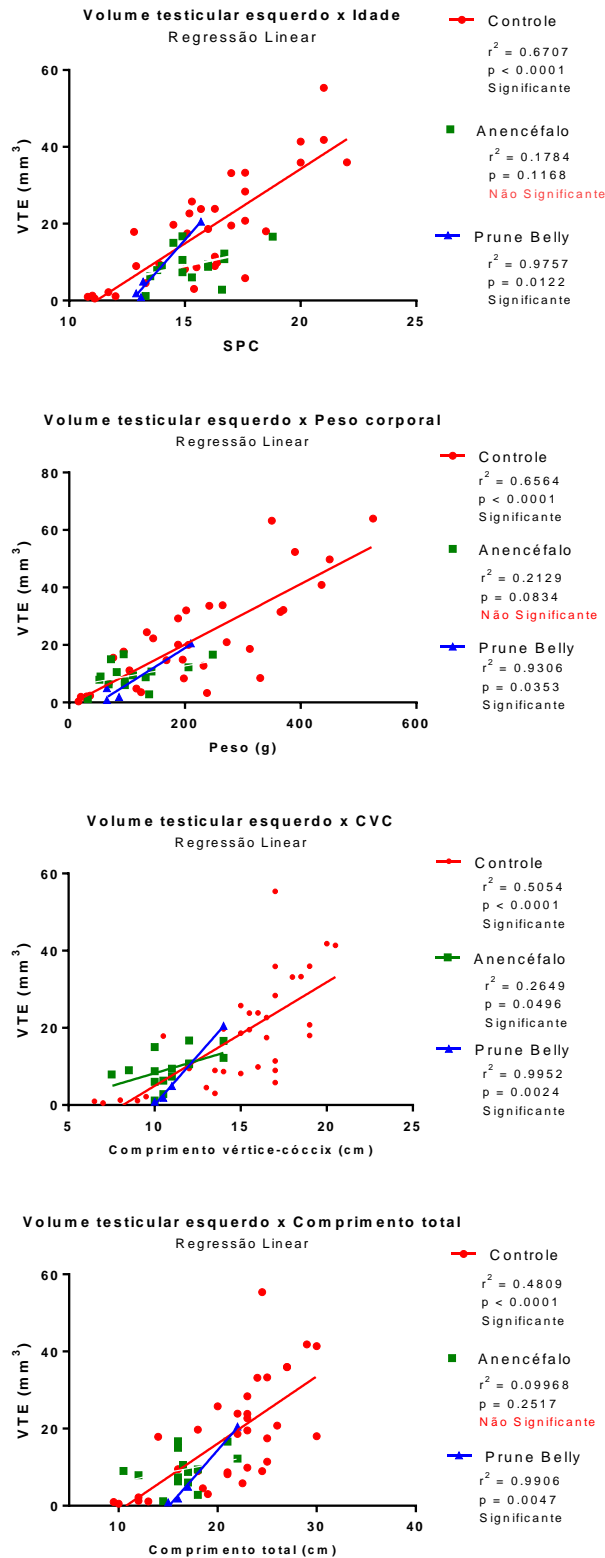


Legenda: C – grupo controle; A – grupo anencéfalo; PB – grupo prune belly.

A regressão linear que correlaciona os dados do volume testicular com a antropometria fetal é relatada no **Gráfico 3** e no **Gráfico 4**.

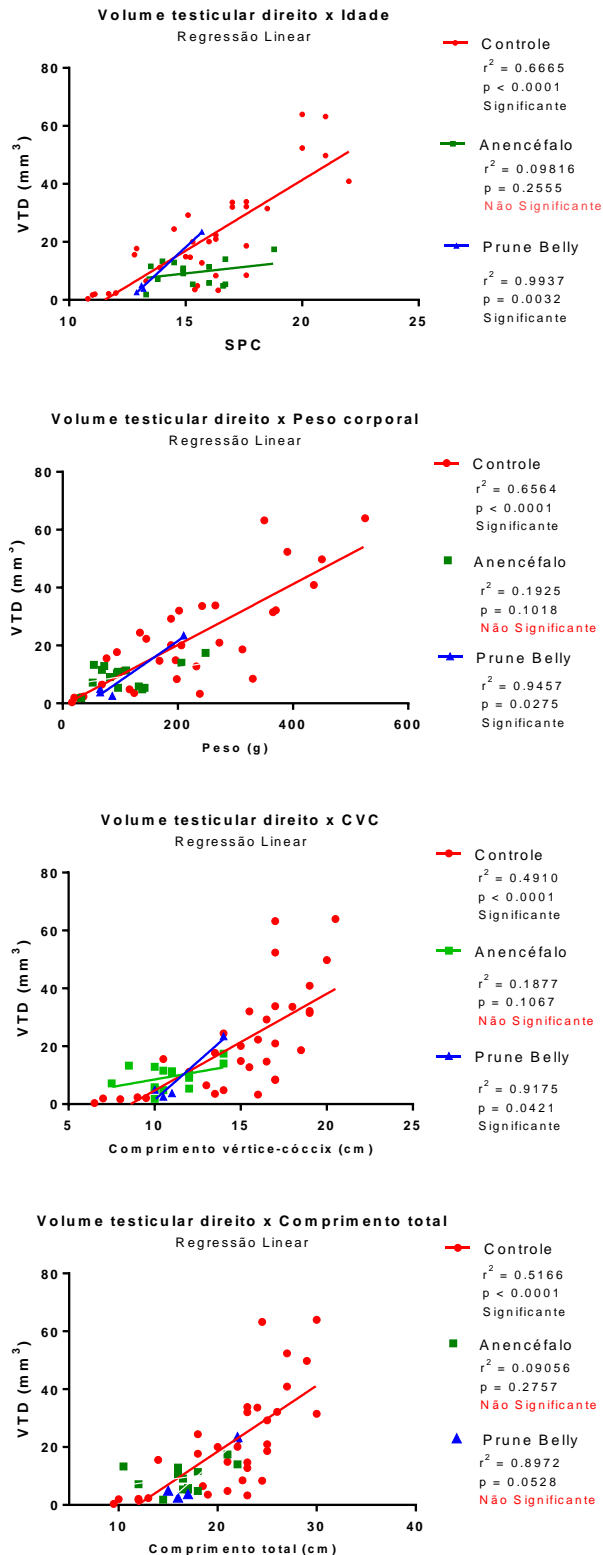
Apesar de todas as correlações serem positivas, nem todas foram fortes: valores de r^2 inferiores a 0,4 refletem correlação muito fraca, enquanto r^2 entre 0,4 e 0,7 refletem correlação moderada e r^2 maior que 0,7 indica correlação forte.

Gráfico 3 - Regressão linear do testículo esquerdo



Legenda: Volume testicular esquerdo (VTE) em mm^3 correlacionado com idade fetal em semanas pós concepção (SPC), peso (g), comprimento vértice-cóccix (cm) e comprimento total (cm).

Gráfico 4 - Regressão linear do testículo direito



Legenda: Volume testicular direito (VTD) em mm^3 correlacionado com idade fetal em semanas pós concepção (SPC), peso (g), comprimento vértice-cóccix (cm) e comprimento total (cm).

A análise de regressão linear indicou que o volume dos testículos direito e esquerdo nos grupo controle (direita: $r^2 = 0,6665$; $p < 0,0001$ e esquerda: $r^2 = 0,6707$; $p < 0,0001$) e grupo SPB (direita: $r^2 = 0,9937$; $p < 0,0001$ e Esquerda: $r^2 = 0,9757$; $p < 0,0001$) aumentou significativamente e positivamente com a idade fetal ($p < 0,0001$). Entretanto, indicou que o volume testicular nos fetos anencefálicos não aumentou significativamente com a idade fetal (Direita: $r^2 = 0,009816$; $p = 0,2555$ e Esquerda: $r^2 = 0,07643$; $p = 0,1168$).

Essa análise indicou ainda que os volumes dos testículos direito e esquerdo no grupo controle (direita: $r^2 = 0,6564$; $p < 0,0001$ e esquerda: $r^2 = 0,6564$; $p < 0,0001$) e grupo SPB (direita: $r^2 = 0,9457$; $p < 0,0001$ e Esquerda: $r^2 = 0,9306$; $p < 0,0001$) aumentaram significativamente e positivamente com o peso fetal. No entanto, o volume testicular nos fetos anencefálicos não aumentou significativamente com o peso fetal (direita: $r^2 = 0,1925$; $p = 0,1018$ e esquerda: $r^2 = 0,2129$; $p = 0,0834$).

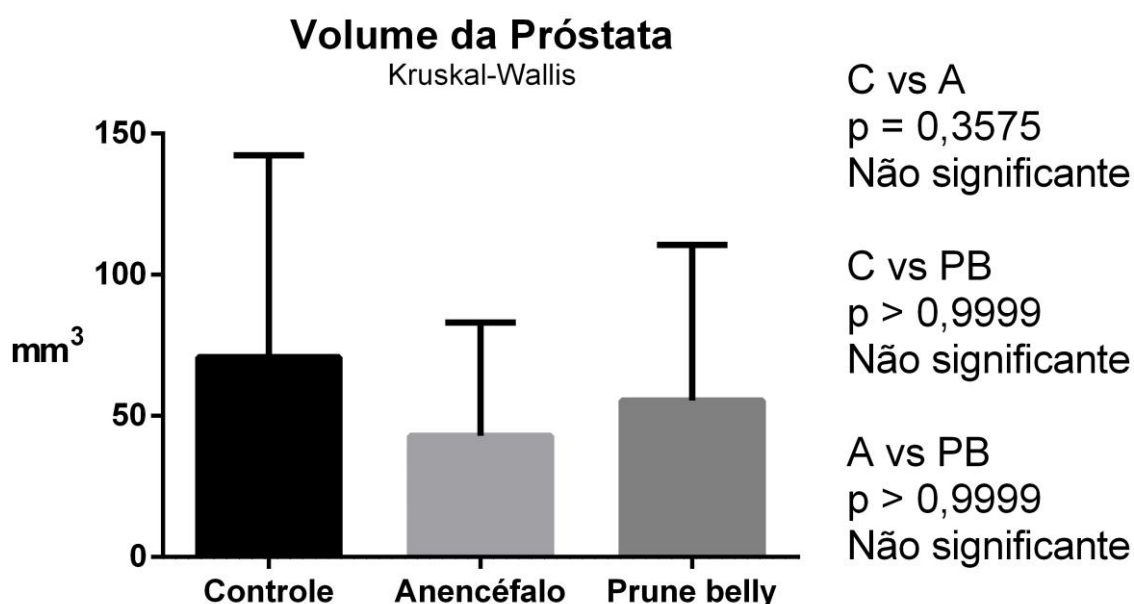
Os volumes do testículo esquerdo no grupo controle (esquerda: $r^2 = 0,5054$; $p < 0,0001$); grupo SPB (Esquerda: $r^2 = 0,9952$; $p < 0,0001$) e grupo anencéfalos (Esquerda: $r^2 = 0,2649$; $p < 0,0001$) aumentaram significativamente e positivamente com comprimento vértice-cóccix ($p < 0,0001$), e o volume testicular direito no grupo controle (Direita: $r^2 = 0,4910$; $p < 0,0001$) e no grupo PBS (Direita: $r^2 = 0,9175$; $p < 0,0001$) também aumentou significativamente e positivamente com o comprimento vértice-cóccix ($p < 0,0001$). Contudo, o volume testicular direito nos fetos anencefálicos não aumentou significativamente com o comprimento vértice-cóccix (direita: $r^2 = 0,1877$; $p = 0,1067$).

O volume do testículo esquerdo no grupo controle ($r^2 = 0,4809$; $p < 0,0001$) e no grupo PBS ($r^2 = 0,9906$; $p < 0,0001$) aumentou significativamente e positivamente com o comprimento total ($p < 0,0001$). O volume testicular esquerdo nos fetos anencefálicos não aumentou significativamente com o comprimento total ($r^2 = 0,09968$; $p = 0,2517$), enquanto o volume do testículo direito no grupo controle (direita: $r^2 = 0,5166$; $p < 0,0001$) aumentou significativamente e positivamente com comprimento total ($p < 0,0001$). Finalmente, o volume testicular direito nos fetos anencéfalos ($r^2 = 0,09056$; $p = 0,2757$) e no grupo SPB ($r^2 = 0,8972$; $p = 0,0528$) não aumentou significativamente com o comprimento total.

3.2 - Próstata

Não observamos diferenças significativas entre os volumes das próstatas quando comparamos o grupo controle (VP: 6,1 a 313,81 mm³, média = 70,85 mm³; DP = 71,43) com anencéfalos: $p = 0,3575$ (VP: 5,1 a 159,11 mm³, média = 42,94 mm³; DP = 40,11) e com SPB: $p > 0,999$ (VP: 10,89 a 148,71 mm³, média = 55,4 mm³; DP = 63,64) (**Gráfico 5**).

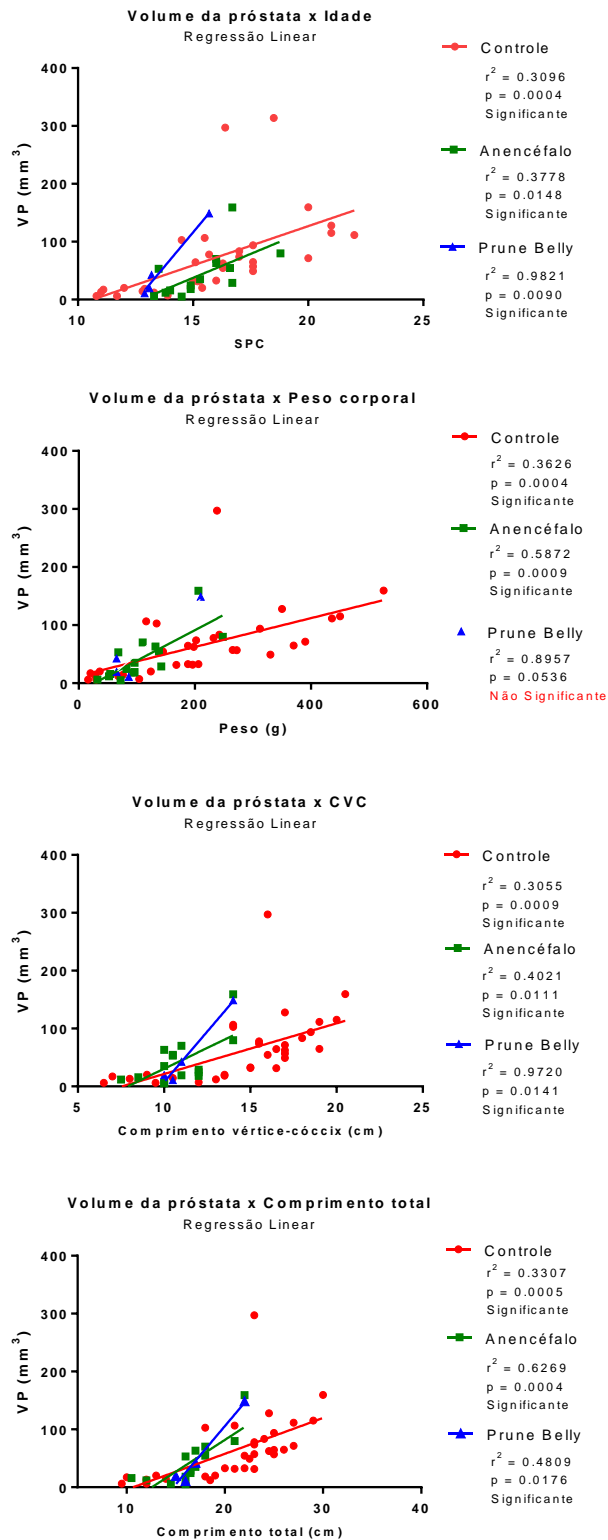
Gráfico 5 - Comparação de volume prostático entre grupos controle versus anencéfalo, controle versus SPB, e anencéfalo versus SPB



Legenda: C – grupo controle; A – grupo anencéfalo; PB – grupo prune belly.

A correlação linear comparando dados de VP e antropometria fetal foi avaliada (**Gráfico 6**). Apesar de todas as correlações serem positivas, pode-se dizer que valores de r^2 inferiores a 0,4 refletem correlação muito fraca, enquanto r^2 entre 0,4 e 0,7 reflete correlação moderada e r^2 maior que 0,7 indica correlação forte.

Gráfico 6 - Regressão linear da próstata



Legenda: Volume prostático (VP) em mm^3 correlacionado com idade fetal em semanas pós concepção (SPC), peso (g), comprimento vértice-cóccix (cm) e comprimento total (cm).

A análise de regressão linear indicou que o VP nos grupos controle ($r^2 = 0,3096$; $p = 0,0004$), anencéfalos ($r^2 = 0,3778$; $p = 0,0148$) e SPB ($r^2 = 0,9821$; $p < 0,009$) aumentaram de forma significativa e positiva com a idade fetal.

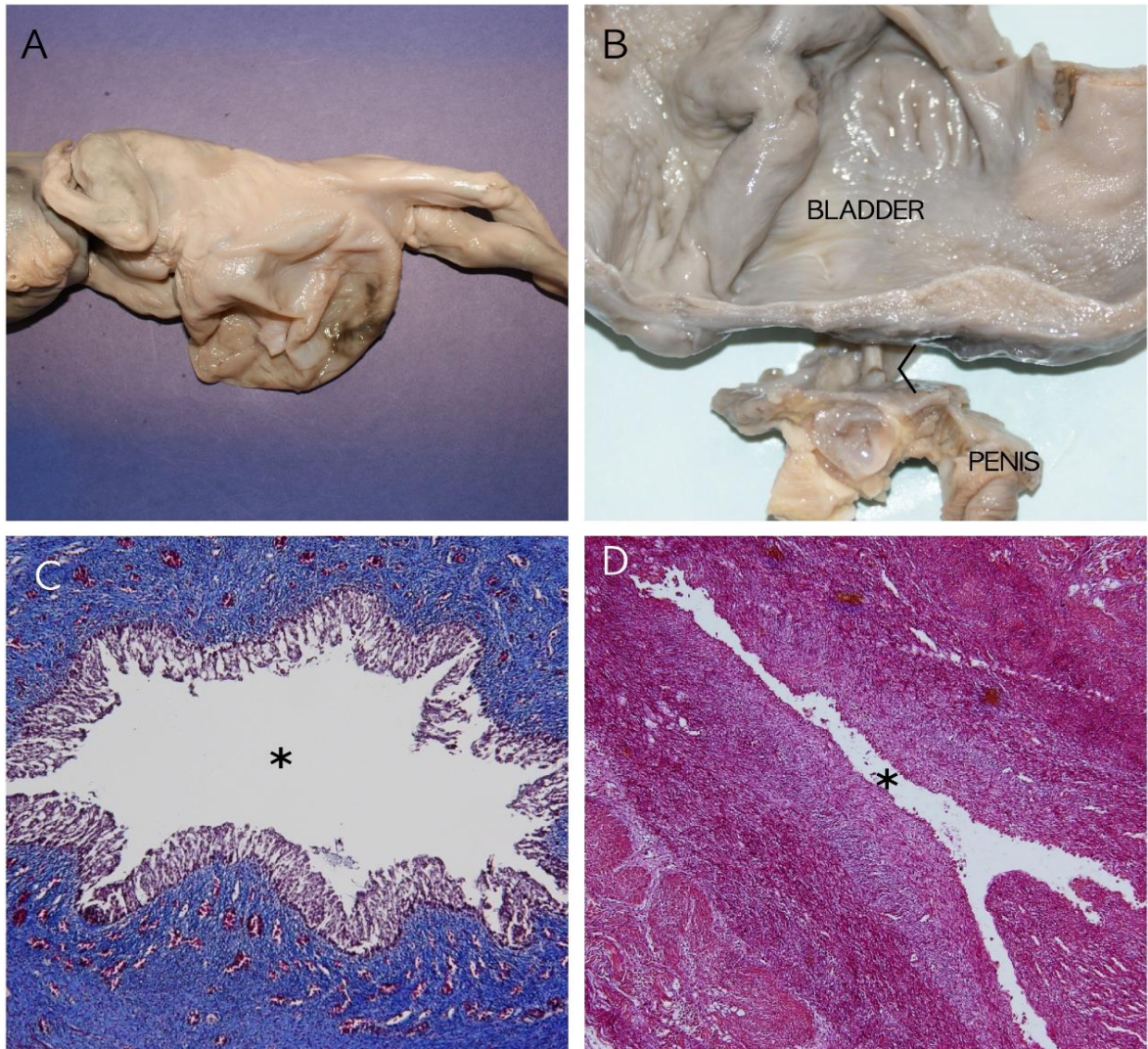
A análise de regressão linear indicou que o VP nos grupos controle ($r^2 = 0,3626$; $p < 0,0004$) e anencéfalos ($r^2 = 0,5872$; $p < 0,0009$) aumentou significativamente e positivamente com o peso fetal. Entretanto, indicou que o VP no grupo SPB não aumentou significativamente com o peso fetal ($r^2 = 0,8957$; $p = 0,0536$).

A análise de regressão linear também indicou que o VP nos grupos controle ($r^2 = 0,3055$; $p = 0,0009$), anencéfalos ($r^2 = 0,4021$; $p = 0,0111$) e SPB ($r^2 = 0,9720$; $p = 0,0141$) aumentou significativamente e positivamente com comprimento vértice-coccix ($p < 0,0001$).

Finalmente, a análise de regressão linear indicou que o VP nos grupos controle ($r^2 = 0,3307$; $p = 0,0005$), anencéfalos ($r^2 = 0,6269$; $p = 0,0004$) e SPB ($r^2 = 0,4809$; $p = 0,0176$) aumentou significativamente e positivamente com comprimento total ($p < 0,0001$).

Nos dois fetos com SPB e atresia prostática, observamos que a uretra prostática tinha uma luz significativamente menor (**Figura 22**). Devido a dificuldade de se delimitar macroscopicamente os limites prostáticos, esses fetos foram excluídos das medições e das análises estatísticas.

Figura 22 - Atresia prostática em feto com SPB



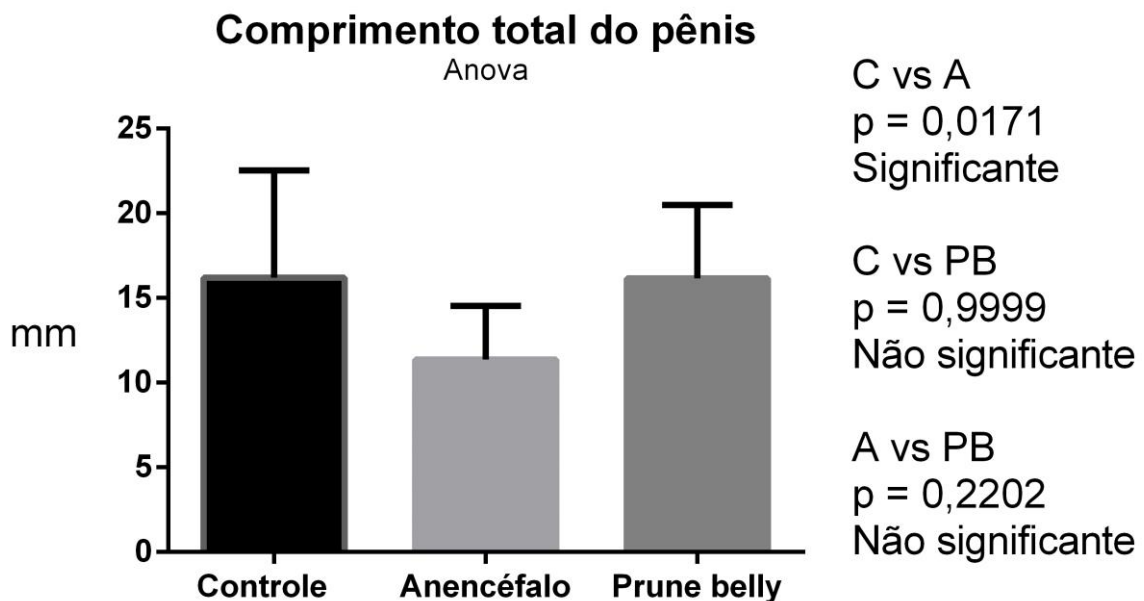
Legenda: A- feto com síndrome de prune belly com 21 SPC; B- bexiga, pênis e próstata (<); C- corte transversal da uretra com atresia; D- corte longitudinal da uretra com atresia.

Fonte: Favorito, L.A., 2017.

3.3 - Pênis

Verificamos que o comprimento total do pênis do grupo anencefálico (CTP: 7,49 a 18,46 mm, média = 11,36; DP = 3,18) foi significativamente menor que o encontrado no grupo controle (CTP: 4,69 a 29,77 mm, média = 16,2 mm; DP = 6,34 mm). No entanto, não observamos uma diferença estatisticamente significativa no comprimento total do pênis quando comparamos o grupo controle com o grupo SPB (CTP 12,23 a 23 mm, média = 16,16; DP 4,99), e quando comparamos o grupo anencefálico com o grupo SPB (**Gráfico 7**).

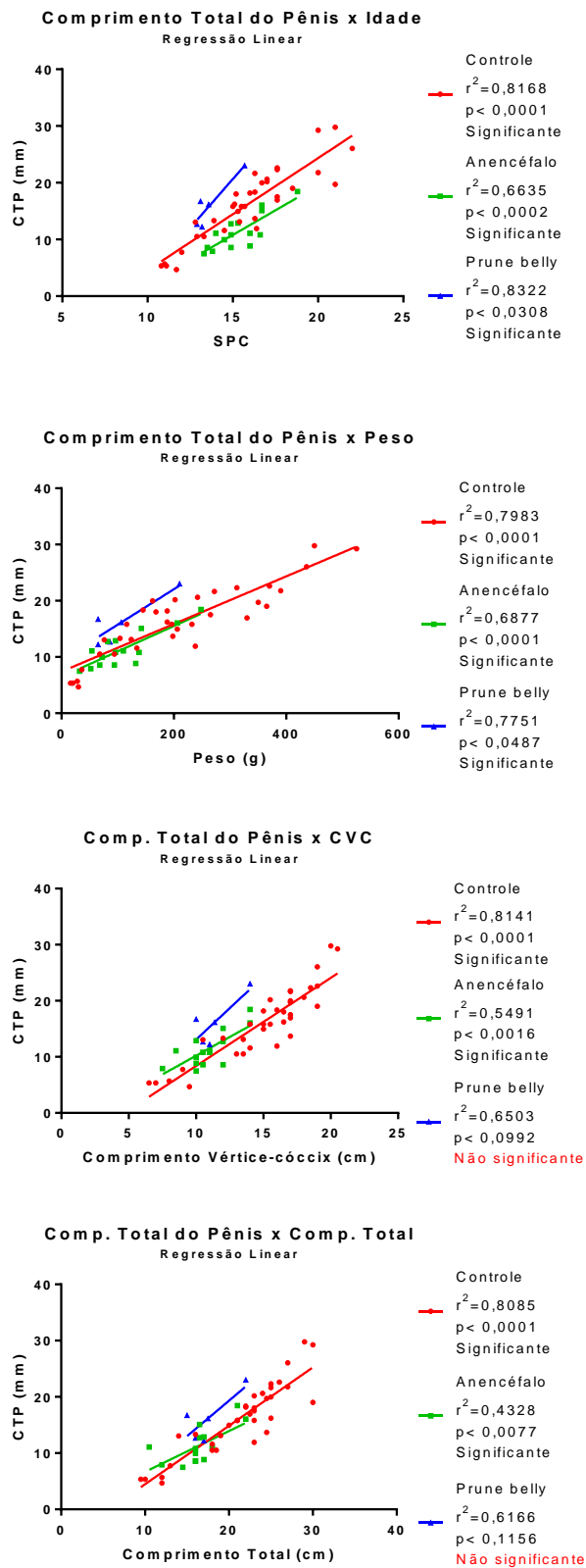
Gráfico 7 - Comparação de comprimento peniano total entre grupos controle versus anencefalo, controle versus SPB, e anencefalo versus SPB



Legenda: C – grupo controle; A – grupo anencefalo; PB – grupo prune belly

A regressão linear comparando o CTP com os dados das medidas antropométricas fetais foi realizada (**Gráfico 8**), e constatou-se que todas as correlações foram positivas. Lembrando que valores de r^2 inferiores a 0,4 refletem correlação muito fraca, enquanto r^2 entre 0,4 e 0,7 reflete correlação moderada e r^2 maior que 0,7 indica correlação forte.

Gráfico 8 - Regressão linear do pênis



Legenda: Comprimento total do pênis (CTP) em mm correlacionado com idade fetal em semanas pós concepção (SPC), peso (g), comprimento vértice-cóccix (cm) e comprimento total (cm).

Nesse sentido, a análise de regressão linear indicou que o CTP nos grupo controle ($r^2 = 0,8168$; $p < 0,0001$), fetos anencefálicos ($r^2 = 0,6635$; $p < 0,0002$) e grupo SPB ($r^2 = 0,8322$; $p < 0,0308$) aumentou significativamente e positivamente com a idade fetal ($p < 0,0001$).

A análise de regressão linear indicou que CTP no grupo controle ($r^2 = 0,7983$; $p < 0,0001$), grupo anencefalo ($r^2 = 0,6877$; $p < 0,0001$) e grupo SPB ($r^2 = 0,7751$; $p < 0,0487$) aumentou significativa e positivamente com o peso fetal ($p < 0,0001$).

Essa análise também indicou que no grupo controle ($r^2 = 0,8141$; $p < 0,0001$) e no grupo anencefálico ($r^2 = 0,5491$; $p < 0,0016$) houve aumento significativo e positivo do CTP com o comprimento vértice-cóccix ($p < 0,0001$), mas no grupo SPB ($r^2 = 0,6503$; $p < 0,0992$), não houve significância estatística.

Finalmente, a análise de regressão linear indicou que o CTP no grupo controle ($r^2 = 0,8085$; $p < 0,0001$) e no grupo anencefálico ($r^2 = 0,4328$; $p < 0,0077$) aumentou significativamente e positivamente com o comprimento total do feto ($p < 0,0001$), mas no grupo SPB ($r^2 = 0,6503$; $p < 0,0992$) não teve aumento significativo.

4 - DISCUSSÃO

4.1 - Testículos

A migração testicular é um processo complexo importante para a compreensão da criptorquidia. A primeira fase, ou fase abdominal, de descida testicular em fetos humanos, começa em torno da 8ª SPC e dura até a 15ª SPC (22), e a segunda fase, ou fase inguinoscrotal, começa em torno da 25ª SPC e dura até a 35ª SPC (36). Os testículos iniciam sua migração do abdômen durante o segundo trimestre de gestação após a 17ª SPC (37). Na primeira fase dessa migração, o gubernáculo se amplia para manter o testículo próximo ao anel interno, regulado pelo hormônio semelhante à insulina 3 (INLS-3) (21, 23, 38, 39). O INSL-3 é secretado pelas células de Leydig e controla o inchaço do genuvênio via seu receptor, um processo que resulta em espessamento do gubernaculum devido ao aumento da água, glicosaminoglicano e conteúdo de ácido hialurônico (23, 39). Estudos em ratos demonstraram que a falta do gene INSL-3 causou criptorquidia sem outras alterações nos órgãos reprodutores, e que com o potencial de fertilidade desses ratos foi resgatado, quando se realizou uma cirurgia precoce de correção da criptorquidia (40).

A criptorquidia bilateral é característica da síndrome de prune belly (18, 41). As teorias mais importantes para explicar a criptorquidia bilateral nessa síndrome são: a) diminuição da contração dos músculos da parede abdominal; b) obstrução mecânica devido à distensão da bexiga; c) alteração estrutural do canal inguinal, o que dificulta a passagem do testículo; e d) alterações estruturais no gubernaculum testis (18, 41). Recentemente, Costa (42) estudou a estrutura do gubernaculum testis em fetos humanos com SPB e encontrou alterações nas concentrações de fibras colágenas e elásticas, observando uma pequena quantidade de nervos tanto no gubernaculum do grupo controle quanto no grupo SPB.

A segunda fase de descida testicular é regulada por androgênios e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), liberados do núcleo sensitivo do nervo genitofemoral (NGF) (23, 39). Em roedores, a proliferação ativa da ponta gubernacular e do músculo cremaster, a contração rítmica desse músculo, e o gradiente quimiotático proporcionado pelo CGRP, resultam na migração dos testículos para o escroto (23, 39). A transecção do nervo genitofemoral (NGF), cujo núcleo localiza-se em L1-L2, produz criptorquidia. Isso porque, o

NGF inerva as porções posterior e caudal do gubernáculo, e sua transecção, causa desnervação desta estrutura (40).

Malas (43), em um elegante estudo com fetos humanos entre 14 e 40 SPC, onde a posição testicular e as dimensões testiculares foram correlacionadas com parâmetros fetais, não observou diferenças significativas entre as dimensões dos testículos direito e esquerdo, e encontrou correlações positivas entre idade gestacional e todas as dimensões e pares entre as variáveis testiculares. Nós não observamos diferenças significantes nos volumes testiculares direito e esquerdo nos grupos controle, SPB e anencéfalos. Além disso, não identificamos alterações no crescimento testicular do grupo SPB em relação ao controle. Entretanto, os testículos direito e esquerdo nos fetos anencefálicos foram significativamente menores que no grupo controle. Observamos também, que o volume testicular se correlacionou de forma significativa e positiva com a idade fetal, comprimento total, peso e comprimento vértice-cóccix, nos lados direito e esquerdo, em fetos com SPB. Esses achados sugerem que a criptorquidia bilateral na SPB não altera o desenvolvimento testicular e o seu crescimento durante o período fetal estudado.

Observamos alterações significativas no crescimento testicular do grupo anencefálico comparado ao grupo controle. Por outro lado, o volume testicular não apresentou correlação significativa com a idade fetal, peso, comprimento total, comprimento vértice-cóccix, para o lado direito ou esquerdo na RL. Este fato pode ser explicado pelas graves lesões cerebrais dos anencéfalos, que como consequência, poderiam comprometer o controle cerebral dos nervos envolvidos no suprimento e na migração testicular, assim como observado para bexiga e ureter em estudos prévios (44, 45). O suprimento nervoso do testículo tem origem no segmento espinhal T10. Além disso, o ramo genital (L2) do NGF (L1, L2) do plexo lombar fornece inervação sensitiva à túnica vaginal dos testículos (46). O NGF está envolvido na regulação do gubernaculum pelo CGRP e também na inervação do cremaster (23, 47).

Este trabalho é o primeiro a relatar correlações de volume testicular com parâmetros fetais em fetos anencéfalos e SPB, e seus resultados foram publicados recentemente em 2019 (48). A anencefalia é o DTN fetal mais grave e esta condição pode ser usada como modelo para o estudo do desenvolvimento testicular, migração testicular e desenvolvimento de órgãos urogenitais para as outras DTNs, como mielomeningoceles.

4.2 - Próstata

O desenvolvimento da próstata durante o segundo trimestre gestacional está fortemente associado à produção de testosterona e diidrotestosterona (DHT) (49-51). O brotamento ductal da próstata inicia-se na 10ª semana de gestação e continua, pelo menos, até a 14ª semana, quando múltiplos crescimentos epiteliais externos invadem o mesênquima circundante (30). O crescimento da próstata durante o segundo trimestre gestacional, levando à ocorrência de uma obstrução transitória abaixo da bexiga, foi observado em estudos prévios (52, 53).

A etiologia da SPB é controversa. Alguns autores sugerem que a síndrome pode surgir de obstruções anatômicas de vários tipos ou obstrução funcional por megacisto (24). Volmar (54) analisou 11 casos de SPB e observou obstrução mecânica em 8 casos. Stephens (24) descreveu uma amostra significativa de 21 bebês com SPB e observou alterações importantes na próstata e na uretra posterior. Nessa amostra, os autores observaram que a próstata era indistinguível macroscopicamente da parede uretral circundante em 19 dos 21 fetos, enquanto que em nossa amostra, em 4 dos 6 fetos com SPB (66,6%), foi possível identificar claramente parede uretral. Stephens (24) relatou que a próstata era predominantemente fibrosa em 8 dos 21 fetos estudados.

Em estudos prévios sobre bexiga e ureter (45, 55) em fetos anencéfalos, foram demonstradas alterações significativas na estrutura desses órgãos. Lesões no sistema nervoso com conseqüente alteração na regulação nervosa poderiam ser uma hipótese plausível para explicar mudanças estruturais na bexiga e no ureter de fetos com defeitos do tubo neural. O estroma da próstata possui vários componentes, como vasos sanguíneos, linfáticos e nervos (51). O crescimento do parênquima prostático durante o desenvolvimento fetal humano é induzido por células neuroendócrinas, componentes neurais e fibroblastos da próstata (51).

Os nervos da próstata nos fetos anencefálicos podem ser modificados devido a lesões cerebrais, com conseqüente dano no controle do cérebro nos nervos pélvicos. Entretanto, no presente estudo, macroscopicamente, não observamos diferenças significativas na próstata dos fetos anencéfalos em comparação com o grupo controle. Mais pesquisas com a investigação da distribuição dos nervos prostáticos em fetos anencéfalos serão necessárias para confirmar ou refutar a existência de alteração estrutural prostática nessas anomalias graves.

Da mesma forma, não observamos alterações significativas no crescimento da próstata nos grupos anencéfalos e SPB quando comparado ao grupo controle. O volume da próstata apresentou correlações significativas com a idade fetal, peso, comprimento total e comprimento

vértice-coccix em fetos anencéfalos. Nos fetos com SPB, o volume da próstata teve uma correlação significativa com todas as medições fetais, com exceção do peso. No grupo SPB, não observamos alterações significativas no crescimento da próstata, mas em dois fetos observamos atresia prostática. De acordo com Stephens (24), cerca de 1/3 dos fetos com SPB apresentavam atresia uretral ou prostática. Em nossa pequena amostra, observamos a mesma razão desse fator obstrutivo. Os fetos com SPB podem ter vários perfis de anatomia uretral e prostática (56). Nossas observações confirmam este achado: fetos com atresia uretral prostática têm um mau prognóstico, que impede o desenvolvimento. Nos casos em que a próstata não apresenta alterações significativas, as chances de alcançar o termo são provavelmente maiores.

Este trabalho é o primeiro da literatura a relatar as correlações do VP com parâmetros fetais em fetos anencéfalos e com SPB.

4.3 - Pênis

A diferenciação sexual da genitália externa ocorre entre a 7ª e a 17ª semana de gestação. O tubérculo genital se forma a partir do mesênquima mesodérmico e as dobras urogenitais se formam a partir da membrana cloacal composta de endoderme e ectoderme. Essas estruturas são os precursores da genitália externa em homens e mulheres. Sob influência de androgênios, o mesoderma do tubérculo genital se torna corpo cavernoso e glândula, enquanto que o endoderma forma a uretra. O ectoderma se desenvolve em pele e prepúcio (1, 57, 58).

Em 2013, Gallo e colaboradores (59), concluíram em um estudo com fetos normais, que o crescimento peniano se correlaciona com o aumento da área de corpos cavernosos e esponjosos entre 13 e 36 SPC, e que o ritmo de crescimento, foi mais intenso durante o segundo trimestre gestacional. Isso corrobora com achado do nosso grupo controle, que demonstrou que o pênis aumentou significativamente com a idade gestacional nos achados de regressão linear.

De Carvalho (15) estudou corpos cavernosos e corpo esponjoso de fetos anencéfalos, comparando-os a um grupo controle, e não observou alterações significativas entre seus tecidos conectivos e músculo liso. Em nosso estudo, encontramos com significância estatística um déficit de desenvolvimento do comprimento do pênis de anencéfalos quando comparado ao grupo controle. Isso pode significar dados conflitantes, ou ainda, sugerir que o desenvolvimento do comprimento total do pênis dependa também de outros fatores envolvidos.

Todas as correlações de medidas antropométricas com comprimento do pênis foram positivas, sendo significativas em todas as correlações do grupo anencéfalo com as medidas antropométricas, o que simpatiza com o estudo de Gallo (59, 60), que observou forte correlação positiva entre idade fetal e quantidade de colágeno, e músculo liso nos corpos cavernosos e esponjoso. Constatou também, que esse crescimento é mais intenso durante o segundo trimestre de gestação (entre 13 e 24 SPC), período esse, considerado em nosso estudo.

A ultrassonografia tem sido utilizada para determinação de sexo fetal no segundo trimestre gestacional após a 12^a SPC (57, 61), e também é utilizada em conjunto com a Ressonância Magnética (MRI) para avaliação da morfometria e caracterização do crescimento das estruturas penianas (62). O comprimento do pênis aumenta com a idade gestacional de aproximadamente 6 mm com 16 SPC até 26,6 mm com 38 SPC, em estudos realizados com Ultrassom (59, 63, 64). Nosso trabalho, mostrou que não houve alteração no comprimento total do pênis do grupo SPB comparado ao controle. Esse resultado, pode ter ocorrido pois os 4 fetos de nossa amostra de fetos com SPB possuíam idade inferior a 16 SPC, e nesta fase observa-se um pequeno crescimento absoluto.

Na década de 70, observou-se má formações na uretra bulbar e nos corpos penianos em bebês e crianças do sexo masculino com SPB (65, 66). Há raras descrições de megalouretras associadas a SPB na literatura, sendo observado em alguns casos um pênis distendido, com uretra distal alargada e até mesmo ausência de corpos cavernosos ao exame de ultrassonografia (67, 68). Em nosso estudo, não houve alteração do comprimento total do pênis em relação ao grupo controle, tampouco foram encontradas alterações macroscópicas nas uretras penianas, talvez por tais casos serem difíceis de se encontrar em uma síndrome que, por si só, já é rara.

Até onde sabemos, não há trabalhos que contemplem a relação do tamanho do pênis de grupos de fetos normais, comparados com anencéfalos e SPB.

4.4 – Limitações

Devemos realizar algumas considerações à respeito das limitações deste estudo: a) embora tenhamos um pequeno tamanho da amostra, a SPB e a anencefalia são raros, então observações em uma pequena amostra podem ser importantes; b) há uma distribuição desigual de SPC entre os fetos dos três grupos, porém observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa na comparação da idade nos três grupos; c) as medidas foram realizadas apenas em fetos durante o segundo trimestre gestacional devido à grande dificuldade em obter fetos com mais de 500 g em nosso país. Esta é uma limitação, mas este período é considerado o mais importante para o desenvolvimento de testículos, pênis e próstata; d) a análise histológica das estruturas estudadas, por razões técnicas, não foi realizada. Porém este assunto está sendo abordado na próxima etapa deste programa de pesquisa.

CONCLUSÃO

Até onde sabemos, este trabalho é o primeiro a relatar correlações de volumes testiculares, próstata e comprimento do pênis com parâmetros fetais.

Esses dados podem ser usados como modelo para o estudo da migração testicular e desenvolvimento de órgãos urogenitais para outros DTNs.

Nos fetos com anencefalia há uma baixa taxa de crescimento testicular e peniano, sugerindo que esses órgãos não seriam apropriados para utilização em transplantes e enxertos. Por outro lado, não há diferenças em relação ao tamanho da próstata nesse grupo, durante o período fetal estudado.

Nos fetos com síndrome de prune belly não há alteração no crescimento dos testículos, do pênis e de 2/3 das próstatas desses fetos. Em 1/3 deste grupo, a próstata apresenta atresia importante, assim como descrito na literatura mundial.

REFERÊNCIAS

1. Sadler TW. Embryology of neural tube development. American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics. 2005;135c(1):2-8.
2. Copp AJ, Greene ND. Neural tube defects-disorders of neurulation and related embryonic processes. Wiley interdisciplinary reviews Developmental biology. 2013;2(2):213-27.
3. Heyns CF, Hutson JM. Pediatric urology: review article: historical review of theories on testicular descent. The Journal of urology. 1995;153(3):754-67.
4. Backhouse K. Development and descent of the testis. European journal of pediatrics. 1982;139(4):249-52.
5. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The Developing Human - Clinically Oriented Embryology. 10 ed2016.
6. Wein A, Kavoussi L, Partin A, Peters C. Campbell-Walsh Urology. 11th ed, Saunders Elsevier. Philadelphia; 2016.
7. Rozanski TA, Bloom DA. The undescended testis. Theory and management. The Urologic clinics of North America. 1995;22(1):107-18.
8. Noske H-D, Kraus SW, Altinkilic BM, Weidner W. Historical milestones regarding torsion of the scrotal organs. The Journal of urology. 1998;159(1):13-6.
9. Sadler T. Langman's medical embryology. 13th, North American ed. Wolters Kluwer Health; 2015.
10. Sampaio FJ, Favorito LA. Analysis of testicular migration during the fetal period in humans. The Journal of urology. 1998;159(2):540-2.
11. Sadler T. Langman's medical embryology 7th edition Baltimore. Williams and Wilkins. 1995:85-95.
12. Favorito LA, Sampaio FJB. Morfologia urogenital aplicada à urologia pediátrica. 1 ed2014.
13. Baskin LS. Hypospadias and urethral development. The Journal of urology. 2000;163(3):951-6.
14. Baskin LS. Hypospadias, anatomy, embryology and reconstructive techniques. Brazilian Journal of Urology. 2000;26(6):621-9.
15. de Carvalho JP, Costa WS, Sampaio FJ, Favorito LA. Anencephaly does not cause structural alterations in the fetal penis. The journal of sexual medicine. 2012;9(3):735-42.
16. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. The Lancet. 1991;338(8760):131-7.
17. da Rosa EB, Silveira DB, Correia JD, Grapiglia CG, de Moraes SAG, Nunes MR, et al. Periconceptional folic acid supplementation in Southern Brazil: Why are not we doing it right? American journal of medical genetics Part A. 2019;179(1):20-8.
18. Zugor V, Schott GE, Labanaris AP. The Prune Belly syndrome: urological aspects and long-term outcomes of a rare disease. Pediatr Rep. 2012;4(2):e20.
19. Routh JC, Huang L, Retik AB, Nelson CP. Contemporary epidemiology and characterization of newborn males with prune belly syndrome. Urology. 2010;76(1):44-8.
20. Hassett S, Smith GH, Holland AJ. Prune belly syndrome. Pediatr Surg Int. 2012;28(3):219-28.
21. Gill B, Kogan S. Cryptorchidism. Pediatric Clinics of North America. 1997;44(5):1211-27.
22. Hutson JM, Balic A, Nation T, Southwell B. Cryptorchidism. Seminars in pediatric surgery. 2010;19(3):215-24.

23. Hutson JM, Southwell BR, Li R, Lie G, Ismail K, Harisis G, et al. The regulation of testicular descent and the effects of cryptorchidism. *Endocrine reviews*. 2013;34(5):725-52.
24. Stephens F, Smith E, Hutson J. Morphology and embryogenesis of the triad (prune belly) syndrome. *Congenital anomalies of the kidney, urinary and genital tracts: CRC Press, London; 2002.* p. 391-409.
25. Hurtado-Villa P, Puerto AK, Victoria S, Gracia G, Guasmayan L, Arce P, et al. Raised Frequency of Microcephaly Related to Zika Virus Infection in Two Birth Defects Surveillance Systems in Bogota and Cali, Colombia. *The Pediatric infectious disease journal*. 2017;36(10):1017-9.
26. Metsky HC, Matranga CB, Wohl S, Schaffner SF, Freije CA, Winnicki SM, et al. Zika virus evolution and spread in the Americas. *Nature*. 2017;546(7658):411-5.
27. Teixeira MG, Costa Mda C, de Oliveira WK, Nunes ML, Rodrigues LC. The Epidemic of Zika Virus-Related Microcephaly in Brazil: Detection, Control, Etiology, and Future Scenarios. *American journal of public health*. 2016;106(4):601-5.
28. Sampaio FJ, Mannarino IC, Costa WS. [Analysis of prostate growth during human fetal period]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 1998;8(6):1054-7.
29. Radmayr C, Schwentner C, Lunacek A, Karatzas A, Oswald J. Embryology and anatomy of the vesicoureteric junction with special reference to the etiology of vesicoureteral reflux. *Therapeutic advances in urology*. 2009;1(5):243-50.
30. Tang B, de Castro K, Barnes HE, Parks WT, Stewart L, Bottinger EP, et al. Loss of responsiveness to transforming growth factor beta induces malignant transformation of nontumorigenic rat prostate epithelial cells. *Cancer research*. 1999;59(19):4834-42.
31. Favorito LA, Albuquerque LF, Sampaio FJ, Costa WS. Disposition of the striated urethral sphincter and its relation to the prostate in human fetuses. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2007;33(3):414-20.
32. Hern WM. Correlation of fetal age and measurements between 10 and 26 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*. 1984;63(1):26-32.
33. Mercer BM, Sklar S, Shariatmadar A, Gillieson MS, D'Alton ME. Fetal foot length as a predictor of gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156(2):350-5.
34. Platt LD, Medearis AL, DeVore GR, Horenstein JM, Carlson DE, Brar HS. Fetal foot length: relationship to menstrual age and fetal measurements in the second trimester. *Obstet Gynecol*. 1988;71(4):526-31.
35. Haas M, Gunzel K, Miller K, Hamm B, Cash H, Asbach P. Is the Ellipsoid Formula the New Standard for 3-Tesla MRI Prostate Volume Calculation without Endorectal Coil? *Urologia internationalis*. 2017;98(1):49-53.
36. Hutson JM, Hasthorpe S. Abnormalities of testicular descent. *Cell and tissue research*. 2005;322(1):155-8.
37. Sampaio FJB, Favorito LA. Analysis of Testicular Migration during the Fetal Period in Humans. *Journal of Urology*. 1998;159(2):540-2.
38. Attah AA, Hutson JM. The Role of Intra-Abdominal Pressure in Cryptorchidism. *Journal of Urology*. 1993;150(3):994-6.
39. Heyns CF, Hutson JM. Pediatric Urology: Review Article. *Journal of Urology*. 1995;153(3):754-67.
40. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. 11th edition ed 2016.
41. Hassett S, Smith G, Holland A. Prune belly syndrome. *Pediatric surgery international*. 2012;28(3):219-28.

42. Costa SF, Costa WS, Sampaio FJ, Favorito LA. Structural study of gubernaculum testis in fetuses with prune belly syndrome. *J Urol*. 2015;193(5 Suppl):1830-6.
43. Malas, Sulak, Öztürk. The growth of the testes during the fetal period. *BJU international*. 2001;84(6):689-92.
44. Costa S, Carvalho JP, Costa WS, Cardoso LE, Sampaio FJ, Favorito LA. Study of the ureter structure in anencephalic fetuses. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2013;39(6):853-60.
45. Pazos HM, Lobo ML, Costa WS, Sampaio FJ, Cardoso LE, Favorito LA. Do neural tube defects lead to structural alterations in the human bladder? *Histol Histopathol*. 2011;26(5):581-8.
46. Oka S, Shiraiishi K, Matsuyama H. Microsurgical Anatomy of the Spermatic Cord and Spermatic Fascia: Distribution of Lymphatics, and Sensory and Autonomic Nerves. *J Urol*. 2016;195(6):1841-7.
47. Clarnette TD, Hutson JM. The Genitofemoral Nerve May Link Testicular Inguinoscrotal Descent with Congenital Inguinal Hernia. *ANZ Journal of Surgery*. 1996;66(9):612-7.
48. Pires RS, Gallo CM, Sampaio FJ, Favorito LA. Do prune-belly syndrome and neural tube defects change testicular growth? A study on human fetuses. *Journal of pediatric urology*. 2019;15(5):557 e1- e8.
49. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *The Urologic clinics of North America*. 2016;43(3):279-88.
50. Kogan S, Hadziselimovic F, Howards SS, Snyder III H, Huff D. *Pediatric andrology. Adult and Pediatric Urology*; St Louis, Mosby 1996.
51. Toivanen R, Shen MM. Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. *Development (Cambridge, England)*. 2017;144(8):1382-98.
52. Avni EF, Schulman CC. The origin of vesico-ureteric reflux in male newborns: further evidence in favour of a transient fetal urethral obstruction. *British journal of urology*. 1996;78(3):454-9.
53. Lunacek A, Oswald J, Schwentner C, Schlenck B, Horninger W, Fritsch H, et al. Growth curves of the fetal prostate based on three-dimensional reconstructions: a correlation with gestational age and maternal testosterone levels. *BJU international*. 2007;99(1):151-6.
54. Volmar KE, Fritsch MK, Perlman EJ, Hutchins GM. Patterns of congenital lower urinary tract obstructive uropathy: relation to abnormal prostate and bladder development and the prune belly syndrome. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*. 2001;4(5):467-72.
55. Costa S, Carvalho JP, Costa WS, Cardoso LE, Sampaio FJ, Favorito LA. Study of the ureter structure in anencephalic fetuses. *International braz j urol*. 2013;39(6):853-60.
56. Stephens FD, Gupta D. Pathogenesis of the prune belly syndrome. *The Journal of urology*. 1994;152(6):2328-31.
57. Danon D, Ben-Shitrit G, Bardin R, Machiach R, Vardimon D, Meizner I. Reference values for fetal penile length and width from 22 to 36 gestational weeks. *Prenatal diagnosis*. 2012;32(9):829-32.
58. Yiee JH, Baskin LS. Penile embryology and anatomy. *TheScientificWorldJournal*. 2010;10:1174-9.
59. Gallo CB, Costa WS, Furriel A, Bastos AL, Sampaio FJ. Development of the penis during the human fetal period (13 to 36 weeks after conception). *J Urol*. 2013;190(5):1876-83.
60. Gallo CB, Costa WS, Furriel A, Bastos AL, Sampaio FJ. Modifications of erectile tissue components in the penis during the fetal period. *PloS one*. 2014;9(8):e106409.

61. Odeh M, Granin V, Kais M, Ophir E, Bornstein J. Sonographic fetal sex determination. *Obstetrical & gynecological survey*. 2009;64(1):50-7.
62. Nemeč SF, Kasprian G, Brugger PC, Bettelheim D, Nemeč U, Krestan CR, et al. Abnormalities of the penis in utero--hypospadias on fetal MRI. *Journal of perinatal medicine*. 2011;39(4):451-6.
63. Perlitz Y, Keselman L, Haddad S, Mukary M, Izhaki I, Ben-Ami M. Prenatal sonographic evaluation of the penile length. *Prenatal diagnosis*. 2011;31(13):1283-5.
64. Sharony R, Bental YA, Eyal O, Biron-Shental T, Weisbrod M, Shiff Y, et al. Correlation between prenatal and postnatal penile and clitoral measurements. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 2012;40(7):394-8.
65. Kroovand RL, Al-Ansari RM, Perlmutter AD. Urethral and Genital Malformations in Prune Belly Syndrome. *Journal of Urology*. 1982;127(1):94-5.
66. Sellers BB, McNeal R, Smith RV, Griswold WR, Mendoza SA. Congenital Megalourethra Associated with Prune Belly Syndrome. *Journal of Urology*. 1976;116(6):814-5.
67. Rogers S, Sohaey R. Prune belly with megalourethra. *Ultrasound quarterly*. 2013;29(3):235-6.
68. Fisk NM, Dhillon HK, Ellis CE, Nicolini U, Tannirandom Y, Rodeck CH. Antenatal diagnosis of megalourethra in a fetus with the prune belly syndrome. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 1990;18(2):124-8.

APÊNDICE A – Dados dos testículos: a tabela evidencia os dados das medidas realizadas nos testículos fetais

Feto	Idade (SPC)	Anomalia	Peso (g)	CVC (cm)	TD-C (mm)	TD-L (mm)	TD-E (mm)	VTD (mm ³)	TE-C (mm)	TE-L (mm)	TE-E (mm)	VTE (mm ³)
1	21	nenhuma	450	20	8,48	3,63	3,09	49,8	7,91	3,09	3,27	41,85
2	21	nenhuma	350	17	7,49	3,97	4,06	63,21	7,96	3,66	3,63	55,37
3	22	nenhuma	436	19	5,23	3,92	3,81	40,9	6,28	3,21	3,41	35,99
4	20	nenhuma	390	17	7,23	3,92	3,53	52,38	6,67	3,77	2,73	35,94
5	17,6	nenhuma	370	19	6,15	3,53	2,83	32,17	5,81	2,33	2,93	20,77
6	18,5	nenhuma	365	19	6,69	2,79	3,22	31,47	5,52	2,29	2,72	18
7	15,7	nenhuma	232	15,5	6,41	2,22	1,71	12,74	6,56	2,82	2,46	23,73
8	15,3	nenhuma	206	15	5,27	2,63	2,76	20,03	6,71	2,96	2,48	25,79
9	16,3	nenhuma	198	17	3,39	2,15	2,2	8,4	4,58	2,15	1,74	8,97
10	16,4	nenhuma	238	16	4,7	1,46	0,91	3,27	4,52	1,99	2,1	9,89
11	14,5	nenhuma	134	14	5,44	3,19	2,69	24,44	5,26	2,62	2,73	19,7
12	15,5	nenhuma	116	14	3,18	1,46	2	4,86	4,49	2,43	1,52	8,68
13	12,8	nenhuma	76	10,5	4,06	3,09	2,37	15,57	4,88	2,88	2,43	17,88
14	13,9	nenhuma	104	12	4,42	2,12	2,28	11,19	4,07	1,91	2,33	9,48
15	11,7	nenhuma	30	9,5	3	1,1	1,2	2,07	2,99	1,4	1	2,19
16	15,1	nenhuma	188	16,5	6,94	2,96	2,72	29,26	5,4	2,7	2,29	17,48
17	16	nenhuma	188	15	4,47	2,89	2,97	20,09	6,01	3,04	1,95	18,65
18	12	nenhuma	36	9	2,94	1,32	1,15	2,34	1,48	1,01	1,46	1,14
19	11	nenhuma	28	8	2,15	1,28	1,16	1,67	2,51	0,84	1,15	1,27
20	11,1	nenhuma	20	7	2,36	1,31	1,22	1,97	1,78	0,79	0,71	0,52
21	10,8	nenhuma	16	6,5	1,43	0,71	0,73	0,39	1,91	1,07	0,92	0,98
22	16,7	nenhuma	162	17	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
23	15,2	nenhuma	168	16,5	4,65	2,6	2,32	14,69	4,76	4,21	2,16	22,66
24	12,9	nenhuma	94	13,5	5,77	2,72	2,15	17,67	3,17	3,75	1,44	8,96
25	13,3	nenhuma	68	13	4,1	2,22	1,36	6,48	3,37	2,05	1,25	4,52
26	17,6	nenhuma	330	17	3,97	2,11	1,94	8,51	5,02	1,4	1,59	5,85

Feto	Idade (SPC)	Anomalia	Peso (g)	CVC (cm)	TD-C (mm)	TD-L (mm)	TD-E (mm)	VTD (mm ³)	TE-C (mm)	TE-L (mm)	TE-E (mm)	VTE (mm ³)
27	17,6	nenhuma	312	18,5	7,72	1,96	2,35	18,62	5,78	3,07	3,58	33,26
28	20	nenhuma	525	20,5	7,19	3,95	4,3	63,94	6,34	3,36	3,71	41,38
29	17,6	nenhuma	265	17	6,22	3,52	2,95	33,82	5,36	3,09	3,27	28,36
30	16,3	nenhuma	272	17	5,05	3,54	2,24	20,97	4,31	2,26	2,24	11,42
31	15,4	nenhuma	124	13,5	2,65	1,67	1,55	3,59	3,43	1,37	1,24	3,05
32	15	nenhuma	196	15	5,15	2,62	2,11	14,91	5,04	2,48	1,25	8,18
33	17	nenhuma	202	15,5	5,41	3,58	3,16	32,05	5,04	2,81	2,63	19,5
34	17	nenhuma	242	18	6,3	2,56	3,98	33,61	6,98	2,82	3,22	33,19
35	16,3	nenhuma	145	16	7,18	2,94	2,02	22,33	6,02	3,54	2,14	23,88
36	16	Anenc	132	10	5,22	1,4	1,53	5,85	4,58	2,37	1,54	8,75
37	13,5	Anenc	68	10,5	4,67	2,55	1,85	11,54	3,79	1,58	2,01	6,3
38	16,5	Anenc	138	10,5	3,43	1,6	1,68	4,83	2,88	1,29	1,46	2,84
39	16	Anenc	110	11	5,08	2,06	2,08	11,4	4,26	2,22	1,9	9,41
40	16,3	Anenc	206	14	4,77	1,97	2,85	14,02	5,04	2,05	2,26	12,23
41	18,8	Anenc	248	14	5,83	2,42	2,36	17,43	5,25	2,47	2,45	16,63
42	14,8	Anenc	94	12	6,02	1,52	2,16	10,35	5,39	2,88	2,06	16,74
43	14,9	Anenc	96	11	4,91	2,39	1,77	10,88	3,43	2,13	1,93	7,38
44	13,3	Anenc	32	10	2,67	1,5	0,88	1,85	2,37	1,07	0,88	1,17
45	16,7	Anenc	142	12	3,39	1,63	1,86	5,38	4,01	2,39	2,15	10,79
46	14,9	Anenc	82	12	4,5	2,06	1,87	9,08	4,37	2,44	1,89	10,55
47	15,3	Anenc	96	10	4,34	1,67	1,41	5,35	3,9	1,84	1,6	6,01
48	13,8	Anenc	52	7,5	5,03	1,74	1,56	7,15	5,39	1,73	1,62	7,91
49	14,5	Anenc	72	10	2,36	4,2	2,49	12,92	4,41	2,73	2,38	15
50	14	Anenc	54	8,5	4,78	2,59	2,05	13,29	3,72	2,02	2,29	9,01
51	15,7	SPB	210	14	6,38	3,96	1,77	23,41	6,38	2,5	2,46	20,54
52	13,1	SPB	65	10	4,68	1,88	1,08	4,98	2,88	0,92	0,62	0,86
53	13,2	SPB	65	11	3,56	1,22	1,67	3,8	3,42	1,85	1,49	4,94

Feto	Idade (SPC)	Anomalia	Peso (g)	CVC (cm)	TD-C (mm)	TD-L (mm)	TD-E (mm)	VTD (mm ³)	TE-C (mm)	TE-L (mm)	TE-E (mm)	VTE (mm ³)
54	12,9	SPB	86	10,5	4,16	1,09	1,08	2,56	2,9	1,12	1,12	1,9

Legenda: SPC – semanas pós-concepção; CVC – comprimento vértice-coccix; TD-C - comprimento do testículo direito; TD-L – largura do testículo direito; TD-E – espessura do testículo direito; VTD – volume do testículo direito; TE-C – comprimento do testículo esquerdo; TE-L – largura do testículo esquerdo; TE-E – espessura do testículo esquerdo; VTE – volume do testículo esquerdo.

APÊNDICE B – Dados da próstata: a tabela evidencia os dados das medidas realizadas nas próstatas fetais

Feto	Idade (SPC)	Anomalia	Peso (g)	CVC (cm)	C (mm)	L (mm)	E (mm)	Vol (mm ³)
1	21	nenhuma	450	20	6,92	5,12	6,20	115,02
2	21	nenhuma	350	17	6,35	6,12	6,29	127,99
3	22	nenhuma	436	19	6,85	5,31	5,86	111,6
4	20	nenhuma	390	17	6,82	6,15	3,26	71,59
5	17,6	nenhuma	370	19	7,17	3,87	4,46	64,8
6	18,5	nenhuma	365	19	10,26	8,54	6,84	313,81
7	15,7	nenhuma	232	15,5	6,17	4,65	5,19	77,97
8	15,3	nenhuma	206	15	5,41	3,39	3,43	32,94
9	16,3	nenhuma	198	17	5,71	5,2	4,01	62,34
10	16,4	nenhuma	238	16	11,08	9,18	5,58	297,18
11	14,5	nenhuma	134	14	7,38	5,04	5,28	102,83
12	15,5	nenhuma	116	14	6,94	5,65	5,18	106,35
13	12,8	nenhuma	76	10,5	3,89	2,97	2,38	14,4
14	13,9	nenhuma	104	12	2,39	2,36	2,46	7,27
15	11,7	nenhuma	30	9,5	2,51	2,47	1,88	6,1
16	15,1	nenhuma	188	16,5	5,03	4,48	5,48	64,66
17	16	nenhuma	188	15	4,39	3,87	3,68	32,74
18	12	nenhuma	36	9	4,46	2,23	3,85	20,05
19	11	nenhuma	28	8	3,79	1,98	3,31	13,01
20	11,1	nenhuma	20	7	3,91	2,71	3,12	17,31
21	10,8	nenhuma	16	6,5	1,59	2,91	2,59	6,27
22	16,7	nenhuma	162	17	-	-	-	-
23	15,2	nenhuma	168	16,5	5,63	2,88	372	31,58
24	12,9	nenhuma	94	13,5	3,43	3,21	3,23	18,62
25	13,3	nenhuma	68	13	3,28	2,4	2,97	12,24
26	17,6	nenhuma	330	17	4,35	4,73	4,56	49,13
27	17,6	nenhuma	312	18,5	7,52	5,82	4,09	93,73
28	20	nenhuma	525	20,5	6,96	6,47	6,77	159,63
29	17,6	nenhuma	265	17	4,94	4,67	4,74	57,26
30	16,3	nenhuma	272	17	5,84	4,35	4,27	56,8
31	15,4	nenhuma	124	13,5	3,85	2,83	3,54	20,2
32	15	nenhuma	196	15	4,18	3,91	3,71	31,75
33	17	nenhuma	202	15,5	5,13	5,22	5,26	73,75
34	17	nenhuma	242	18	6,36	4,92	5,09	83,39
35	16,3	nenhuma	145	16	6,36	4,48	3,66	54,6
36	16	Anenc	132	10	5,41	4,9	4,55	63,15
37	13,5	Anenc	68	10,5	6,25	4,09	3,96	53,0
38	16,5	Anenc	138	10,5	4,97	4,74	4,42	54,52
39	16	Anenc	110	11	5,47	5,67	4,32	70,15
40	16,3	Anenc	206	14	6,73	8,44	5,35	159,11
41	18,8	Anenc	248	14	5,9	4,82	5,36	79,81

Feto	Idade (SPC)	Anomalia	Peso (g)	CVC (cm)	C (mm)	L (mm)	E (mm)	Vol (mm ³)
42	14,8	Anenc	94	12	3,86	3,03	2,94	18,0
43	14,9	Anenc	96	11	3,6	3,44	2,94	19,06
44	13,3	Anenc	32	10	3,07	1,19	3,15	6,03
45	16,7	Anenc	142	12	5,75	2,87	3,32	28,69
46	14,9	Anenc	82	12	5,82	2,44	3,3	24,54
47	15,3	Anenc	96	10	5,32	3,83	3,3	35,21
48	13,8	Anenc	52	7,5	5,24	1,92	2,27	11,96
49	14,5	Anenc	72	10	2,49	1,77	2,21	5,1
50	14	Anenc	54	8,5	2,87	3,12	3,36	15,75
51	15,7	SPB	210	14	8,31	4,65	7,35	148,71
52	13,1	SPB	65	10	6,1	2,68	2,26	19,35
53	13,2	SPB	65	11	5,17	2,87	5,49	42,65
54	12,9	SPB	86	10,5	3,82	2,58	2,11	10,89

Legenda: SPC – semanas pós-concepção; CVC – comprimento vértice-coccix; C – comprimento; L – largura; E – espessura; Vol – volume da próstata

APÊNDICE C – Dados do pênis: a tabela evidencia os dados das medidas realizadas nos testículos fetais

Feto	Idade (SPC)	Anomalia	Peso (g)	CVC (cm)	CLP (mm)	CRP (mm)	CTP (mm)
1	21	Nenhuma	450	20	13,02	16,75	29,77
2	21	Nenhuma	350	17	9,02	10,71	19,73
3	22	Nenhuma	436	19	11,61	14,43	26,04
4	20	Nenhuma	390	17	10,48	11,29	21,77
5	17,6	Nenhuma	370	19	9,65	12,98	22,63
6	18,5	Nenhuma	365	19	9,25	9,75	19
7	15,7	Nenhuma	232	15,5	3,96	11,85	15,81
8	15,3	Nenhuma	206	15	5,39	9,56	14,95
9	16,3	Nenhuma	198	17	5,59	8,08	13,67
10	16,4	Nenhuma	238	16	5,33	6,6	11,93
11	14,5	Nenhuma	134	14	4,44	7,15	11,59
12	15,5	Nenhuma	116	14	7,02	8,79	15,81
13	12,8	Nenhuma	76	10,5	5,38	7,67	13,05
14	13,9	Nenhuma	104	12	5,21	8,1	13,31
15	11,7	Nenhuma	30	9,5	1,37	3,32	4,69
16	15,1	Nenhuma	188	16,5	8,18	8,05	16,23
17	16	Nenhuma	188	15	8,7	9,48	18,18
18	12	Nenhuma	36	9	2,22	5,54	7,76
19	11	Nenhuma	28	8	1,96	3,73	5,69
20	11,1	Nenhuma	20	7	1,65	3,69	5,34
21	10,8	Nenhuma	16	6,5	3,13	2,22	5,35
22	16,7	Nenhuma	162	17	8,99	10,99	19,98
23	15,2	Nenhuma	168	16,5	8,2	9,82	18,02
24	12,9	Nenhuma	94	13,5	4,54	5,96	10,5
25	13,3	Nenhuma	68	13	4,38	6,12	10,5
26	17,6	Nenhuma	330	17	6,88	10,08	19,96
27	17,6	Nenhuma	312	18,5	6,39	15,93	22,32
28	20	Nenhuma	525	20,5	18,16	11,08	29,24
29	17,6	Nenhuma	265	17	11,36	6,14	17,5
30	16,3	Nenhuma	272	17	8,05	13,61	21,66
31	15,4	Nenhuma	124	13,5	4,57	8,53	13,1
32	15	Nenhuma	196	15	4,88	10,95	15,83
33	17	Nenhuma	202	15,5	6,74	13,48	20,17
34	17	Nenhuma	242	18	9,62	11,01	20,63
35	16,3	Nenhuma	145	16	10,4	7,94	18,34
36	16	Anenc	132	10	4,18	4,68	8,86
37	13,5	Anenc	68	10,5	3,52	5,06	8,58
38	16,5	Anenc	138	10,5	4,74	6,06	10,8
39	16	Anenc	110	11	5,04	6,03	11,07
40	16,3	Anenc	206	14	7,63	8,41	16,04
41	18,8	Anenc	248	14	6,23	12,23	18,46

Feto	Idade (SPC)	Anomalia	Peso (g)	CVC (cm)	CLP (mm)	CRP (mm)	CTP (mm)
42	14,8	Anenc	94	12	3,98	4,59	8,57
43	14,9	Anenc	96	11	4,89	5,92	10,81
44	13,3	Anenc	32	10	3,35	4,14	7,49
45	16,7	Anenc	142	12	4,4	10,68	15,08
46	14,9	Anenc	82	12	3,74	9,01	12,75
47	15,3	Anenc	96	10	3,44	9,44	12,88
48	13,8	Anenc	52	7,5	2,22	5,69	7,91
49	14,5	Anenc	72	10	3,67	6,29	9,96
50	14	Anenc	54	8,5	4,53	6,55	11,08
51	15,7	SPB	210	14	9,97	13,03	23
52	13,1	SPB	65	10	8,71	8,02	16,73
53	13,2	SPB	65	11	3,87	8,36	12,23
54	12,9	SPB	86	10,5	4,43	8,24	12,67

Legenda: SPC – semanas pós-concepção; CVC – comprimento vértice-coccix; CLP – comprimento da porção livre do pênis; CRP – comprimento da raiz do pênis; CTP – comprimento total do pênis.



ELSEVIER

Do prune-belly syndrome and neural tube defects change testicular growth? A study on human fetuses

Urogenital Research Unit, State University of Rio de Janeiro, Brazil

R.S. Pires, C.M. Gallo, F.J. Sampaio, L.A. Favorito *

* Corresponding author. Rua Professor Gabizo, 104/201, Tijuca, Rio de Janeiro RJ, CEP: 20271-320, Brazil. Tel.: +55(21) 22644679; fax: +55(21) 38728802. lufavorito@yahoo.com.br (L.A. Favorito)

Keywords

Prune-belly syndrome; Anencephaly; Testis; Testicular migration

Received 30 March 2019
Accepted 28 June 2019
Available online xxx

Summary

Background

There are no reports comparing testicular volume between normal fetuses, fetuses with prune-belly syndrome (PBS), and fetuses with anencephaly. The study hypothesis was that PBS and especially anencephaly alter the testicular volume during the human fetal period.

Aim

The objective of the study was to compare the testicular growth in fetuses with anencephaly, with PBS, and without anomalies.

Study design

This is a morphometric study of human fetuses. Seventy testes from fetuses without anomalies aged 11–22 weeks post-conception (WPC), 30 testes from fetuses with anencephaly aged 13–19 WPC, and eight testes from fetuses with PBS aged 13–16 WPC were studied. Testicular length, width, and thickness were evaluated with the aid of computer programs (Image Pro and ImageJ) (Figure). The fetal testicular volume was calculated using the ellipsoid formula: Testicular volume (TV) = $[\text{length} \times \text{thickness} \times \text{width}] \times 0.523$. The Shapiro-Wilk test was used to ascertain the normality of the data and to compare quantitative data between normal fetuses vs. fetuses with anencephaly, while the Kruskal-Wallis test was used to assess gender and laterality differences. Simple linear correlations (LCs) were calculated for testicular volume according to fetal age, weight, and crown-rump length.

Results

All 108 testes studied were abdominal. The right ($p = 0.0310$) and left (0.0470) testicular volumes were significantly smaller in fetuses with anencephaly than those in the control group. The linear regression analysis indicated that the right and the left testis volume in the control group (right: $r^2 = 0.6665$; left: $r^2 = 0.6707$) and PBS group (right: $r^2 = 0.9937$; left: $r^2 = 0.9757$) increased with fetal age ($p < 0.0001$). This analysis also indicated that the testicular volume in fetuses with anencephaly did not increase with fetal age (right: $r^2 = 0.09816$; left: $r^2 = 0.07643$).

Discussion

This article is the first to report testicular volume correlations with fetal parameters in fetuses with anencephalic and fetuses with PBS. Significant alterations were observed in testicular growth in the anencephalic group compared with the control group, and it was also observed that the bilateral cryptorchidism in PBS does not alter the testicular development and growth during the fetal period. The unequal WPC distribution between fetuses with PBS, fetuses with anencephaly, and controls and the small sample size are limitations of this study. Further studies should be performed to confirm this study's findings.

Conclusions

Testicular growth is slower and does not show significant correlations with fetal parameters in fetuses with anencephalic. Significant differences in testicular development in fetuses with PBS was not observed.

<https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2019.06.023>

1477-5131/© 2019 Journal of Pediatric Urology Company. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Please cite this article as: Pires RS et al., Do prune-belly syndrome and neural tube defects change testicular growth? A study on human fetuses, Journal of Pediatric Urology, <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2019.06.023>



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Pediatric Surgery

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jped surg

Study of Prostate Growth in Prune Belly Syndrome and Anencephalic Fetuses

Luciano A. Favorito*, Rodrigo S. Pires, Carla M. Gallo, Francisco J.B. Sampaio

Urogenital Research Unit, State University of Rio de Janeiro, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 August 2019

Received in revised form 10 October 2019

Accepted 23 October 2019

Available online xxxx

Key words:

Prostate

Prune belly syndrome

Anencephaly

Human fetuses

ABSTRACT

Background: To compare the growth of the prostate in anencephalic, prune belly syndrome (PBS) and control fetuses.

Methods: We studied 35 prostates from normal human fetuses aged 11–22 weeks postconception (WPC); 15 from anencephalic fetuses aged 13–19 WPC; and 6 from PBS fetuses aged 13–31 WPC. After prostate dissection, we evaluated the prostate length, width and thickness with the aid of a computer program (Image Pro and Image J). The fetal prostate volume (PV) was calculated using the ellipsoid formula: $PV = \frac{1}{6} \times [\text{length} \times \text{thickness} \times \text{width}] \times 0.523$. The prostates were dissected and the PV was measured with the aid of the same computer program. Means were statistically compared using the unpaired t-test and linear regression was performed.

Results: In 2 PBS fetuses we observed prostatic atresia. We did not observe significant differences in PV when comparing the control group (PV: 6.1 to 313.81 mm, mean = 70.85 mm; SD = 71.43 mm) with anencephalic fetuses: $p = 0.3575$ (PV: 5.1 to 159.11 mm, mean = 42.94 mm; SD = 40.11 mm) and PBS fetuses: $p > 0.999$ (PV: 10.89 to 148.71 mm, mean = 55.4 mm; SD = 63.64 mm). The linear regression analysis indicated that the PV in the control group ($r^2 = 0.3096$; $p = 0.0004$), anencephalic group ($r^2 = 0.3778$; $p = 0.0148$) and PBS group ($r^2 = 0.9821$; $p < 0.0009$) increased significantly and positively with fetal age ($p < 0.0001$).

Conclusions: We did not observe significant differences in development of the prostate in fetuses with anencephaly and in 2/3 of fetuses with PBS during the fetal period studied. In 1/3 of the PBS fetuses, the prostate had important atresia.

Level of evidence: Level III.

© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

The prostate develops from the urogenital sinus in response to testosterone stimulation by the fetal testis production, which starts at 8 weeks of gestation [1,2]. The growth of the prostate begins in the 10th gestational week and accelerates starting in the second trimester, associated with the fetal testosterone production during this period [2,3].

Anencephaly and prune belly syndrome (PBS) are rare and severe anomalies. Anencephaly is the most severe fetal NTD, resulting from failure of the neural tube to close at the base of the skull in the third or fourth week (day 26 to 28) after conception, leaving the skull bones that usually surround the head unformed [4]. Anencephaly is observed in 0.03% of all births. It occurs at a rate three to four times higher in female fetuses compared to males [5]. PBS is a disorder characterized by deficiency or hypoplasia of the abdominal muscles and malformations of the urinary tract, such as large and hypotonic bladders, dilated and tortuous ureters and bilateral cryptorchidism [6,7].

Urethral obstruction occurs in one-third of patients with PBS and can be the primary cause of the bladder alterations in this syndrome [8]. Studies of the development of the prostate during the human fetal

period in PBS and anencephalic fetuses are rare. Previous studies have shown the growth of the prostate during the human fetal period [9]; the ontogeny of the extracellular matrix of fetal prostate [10]; the prostatic ductal budding [11]; and the arrangement of the muscle fibers of the striated urethral sphincter and its relationship with the prostate during the fetal period in humans [12]. But to our knowledge, there are no reports comparing the prostate volume development among normal, PBS and anencephalic fetuses during the human fetal period.

Our hypothesis was that the PBS and anencephaly alter the volume of the human fetal prostate. The aim of this paper is to compare the growth of the prostate from anencephalic and PBS fetuses and compare it to the parameters of controls during the second gestational trimester.

1. Methods

1.1. Study population

This study was carried out in accordance with the ethical standards of the hospital's institutional committee on human experimentation. (IRB: 2.475.334, CAAE: 78881317.4.0000.5259).

We studied 35 normal human fetuses aged 11–22 weeks postconception (WPC); 15 anencephalic fetuses aged 13–19 WPC; and 6 PBS

* Corresponding author at: 104/201, - Tijuca, - Rio de Janeiro, -RJ - Brazil, CEP: 20271-320. Tel.: +55 21 22644679; fax number: +55 21 38728802.
E-mail address: lufavorito@yahoo.com.br (L.A. Favorito).

ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Os distúrbios do tubo neural alteram a estrutura dos órgãos genitais? Estudo em fetos humanos, anencéfalos e na Síndrome de Prune Belly.

Pesquisador: RODRIGO DA SILVA PIRES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 78881317.4.0000.5259

Instituição Proponente: Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

Patrocinador Principal: Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.475.334

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_981202.pdf	06/09/2017 13:57:54		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Doutorado_Rodrigo_Pires_Fetos_CEP.pdf	06/09/2017 13:51:17	RODRIGO DA SILVA PIRES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Rodrigo_Pires_Vinculo_Pesquisador.pdf	06/09/2017 13:40:32	RODRIGO DA SILVA PIRES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Rodrigo_Pires_TCLE.pdf	06/09/2017 13:38:06	RODRIGO DA SILVA PIRES	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	24/08/2017 11:38:36	RODRIGO DA SILVA PIRES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 26 de Janeiro de 2018

Assinado por:
DENIZAR VIANNA ARAÚJO
(Coordenador)

ANEXO B – Documento de solicitação de doação de fetos

Governo do Estado do Rio de Janeiro
Secretaria de Estado de Ciência e Tecnologia
Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Instituto de Biologia – Departamento de Anatomia

OF/UERJ/IBRAG/01.2017

RIO DE JANEIRO, 07 DE FEVEREIRO DE 2017.

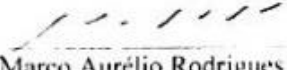
Ao Diretor do Instituto Fernandes Figueira,

O Departamento de Anatomia do Instituto de Biologia Roberto de Alcântara Gomes da UERJ solicita a cessão do seguinte material anatômico para nossos projetos de pesquisa científica:

Fetos com menos de 500gramas

Nosso departamento providenciará o transporte do material anatômico.

Atenciosamente,


Prof. Marco Aurélio Rodrigues F. Passos
Chefe do Departamento de Anatomia
ID Funcional 2556258

Prof. Marco Aurélio R. F. Passos
UERJ/Centro Biomédico/IBRAG
Chefe do Departamento de Anatomia
ID. 2556258

ANEXO C – Protocolo de pesquisa

Protocolo de Pesquisa (Medidas no Feto)

Nº do feto: Sexo: Peso (g):
 Pé direito (mm): Pé esquerdo (mm):
 Compr. Vértice-cóccix (cm): Compr. Total (cm):
 Idade em semanas Pós-concepção (SPC):

Análise do Testículo

	Direito	Esquerdo
Localização		
Comprimento (mm):		
Largura (mm):		
Espessura (mm):		
Volume teórico:		
$C \times L \times E \times 0,5236$ (mm ³):		
Volume Real (mm ³):		

Análise do Pênis:

	Porção livre	Raiz	Total
Comprimento (mm)			
Largura (mm)			

Análise da Próstata

Comprimento (mm)	
Largura (mm)	
Espessura (mm)	

Nome da Mãe:

Observações:

Data da dissecação: