

COMPORTAMENTO DAS GONADOTROFINAS EM PACIENTES PRÉ-PÚBERES COM SÍNDROME DE TURNER



Stela Carpini (Bolsista PIBIC/CNPq), Antonia Paula, Marques de Faria, Sofia Helena Valente de Lemos Marini, Gil Guerra Júnior e Profa. Dra. Andréa Trevas Maciel-Guerra (Orientadora)



Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, CEP 13083-887, Campinas, SP, Brasil.

I. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Turner (ST), caracterizada pela presença de um cromossomo X normal e ausência ou perda parcial do outro cromossomo sexual, X ou Y, tem incidência de 1:2130 nativas. Os principais sinais dessa síndrome são baixa estatura e falta de desenvolvimento puberal, decorrente da presença de gônadas disgenéticas, e que se traduz por elevação nas concentrações das gonadotrofinas, FSH (hormônio foliculo-estimulante) e LH (hormônio luteinizante), e baixas concentrações de estrógenos.

I.1 Estudos recentes sobre o padrão de elevação das gonadotrofinas na ST

Estudo realizado por Conte *et al.* (1970)¹ mostrou que na ST os níveis plasmáticos de LH e FSH têm um padrão bifásico: são altos até 2 a 5 anos e declinam gradualmente até valores normais; por volta dos 10 a 14 anos tornam a se elevar, atingindo níveis característicos da menopausa. Nesse trabalho, concluiu-se também que a função gonadal não seria o principal determinante do padrão de secreção de gonadotrofinas entre a infância e o início da puberdade. A determinação das concentrações de gonadotrofinas nesse trabalho foi feita por meio de radioimunoensaios (RIE), de baixa sensibilidade, com limiar de detecção mais alto que os níveis pré-puberis.

Mais recentemente, outros pesquisadores mensuraram as gonadotrofinas de meninas de 0 a 15 anos com falência ovariana primária tanto por meio de RIE quanto de ensaio imunofluorométrico² e em todas elas a concentração de LH, que era normal quando mensurada por RIE, mostrou-se elevada quando era utilizado ensaio imunofluorométrico; o mesmo ocorreu, em todas exceto uma paciente, em relação ao FSH. Esses autores concluíram que em casos de falência ovariana primária as concentrações elevadas de gonadotrofinas poderiam ser detectadas no período pré-puberal e sugeriram que essas mensurações poderiam auxiliar no diagnóstico precoce de falência gonadal primária. Sugeriram, ainda, diferentemente de Conte *et al.*, que nessa época da vida, as gônadas contribuiriam de fato para a regulação dos níveis de gonadotrofinas por meio de *feed-back* negativo.

Em trabalho publicado em 2006 foram mensuradas as concentrações de LH e FSH de meninas com ST com idades variando de 4 meses a 18,8 anos e de meninas saudáveis utilizadas como controles³. Nesse estudo as concentrações de FSH e LH de meninas com ST e idades entre 0 e 5 anos estavam normais em 9% e 23,5% dos casos, respectivamente; entre cinco e dez anos, estavam normais em 41% e 74%, respectivamente. Os autores concluíram que as concentrações de gonadotrofinas, mesmo quando mensuradas por métodos ultra-sensíveis, não seriam uma boa ferramenta de *screening* da ST, particularmente entre cinco e dez anos de idade.

Assim sendo, os trabalhos que já investigaram o padrão de gonadotrofinas na ST têm resultados divergentes. Esses estudos são basicamente transversais, incluindo tanto meninas que futuramente terão atraso puberal devido a gônadas disgenéticas quanto aquelas com função ovariana residual. Assim, não está claro se realmente há, entre as meninas com ST e gônadas disgenéticas desde o nascimento, queda das concentrações de gonadotrofinas para níveis pré-puberis entre os cinco e dez anos de idade, semelhante à que ocorre nas meninas com função ovariana normal. Essa questão poderia ser respondida a partir de um estudo longitudinal de pacientes diagnosticadas precocemente.

II. OBJETIVOS

Contribuir para o conhecimento acerca do espectro de apresentação hormonal da ST e verificar o comportamento dos hormônios hipofisários (FSH e LH) no período pré-puberal em pacientes diagnosticadas precocemente.

III. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram analisados os prontuários de 20 pacientes com ST diagnosticadas no ambulatório do GIEDDS de 1989 a 2009 com idade inferior a 5 anos no momento da primeira consulta nesse ambulatório, e acompanhadas a seguir no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do HC. A idade ao diagnóstico variou de 0,8 a 4,92 anos (média: 1,58 anos), e a distribuição dessas pacientes de acordo com o cariótipo encontra-se na Tabela 1.

Foram obtidos, de cada paciente, as concentrações séricas de gonadotrofinas, determinadas por ensaio imunofluorométrico ou imunoluminométrico, em todas as consultas subsequentes ao diagnóstico até o início da terapia hormonal de reposição (TRH) ou até o final do desenvolvimento puberal espontâneo (quando presente).

As idades em que foram colhidos os exames para determinação das concentrações de FSH e LH foram agrupadas em: 0 a 5 anos, 5 a 10 anos e acima de 10 anos. Os valores das gonadotrofinas foram considerados:

- pré-puberis quando FSH <3,8mUI/mL e LH <1,4, UI/mL;
- pós-menopausa quando FSH > 25,8mUI/mL e LH >7,7mUI/mL;
- e púberes quando os valores eram intermediários.

Os dados foram incluídos em planilha Microsoft Excel, posteriormente convertida para análise pelo software SPSS versão 11.0 para análise estatística. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM UNICAMP (931/2008).

Tabela 1 - Distribuição das 20 pacientes que constituem a casuística de acordo com o cariótipo.

Cariótipo	N
45,X	14
45,X/46,XX	2
45,X/46,X,+ mar	3
46, X, i(Xq)	1

IV. RESULTADOS

A média de idade no momento da coleta dos dados foi de 13,59 anos, variando de 2,13 a 21,68 anos. Algumas, porém, haviam interrompido o acompanhamento, de modo que a idade na última consulta realizada no serviço de endocrinologia pediátrica variou de 0,39 a 17,08 anos (média: 9,39). Duas pacientes apresentaram puberdade espontânea, nove não apresentaram desenvolvimento puberal, e outras nove ainda não eram informativas a esse respeito no momento da coleta dos dados.

O número de medidas de LH e de FSH variou de 1 (duas pacientes) a 21 (uma paciente); a mediana foi de 7 medidas nos dois casos. A Figura 1 mostra a distribuição do número de medidas de FSH e LH por paciente.

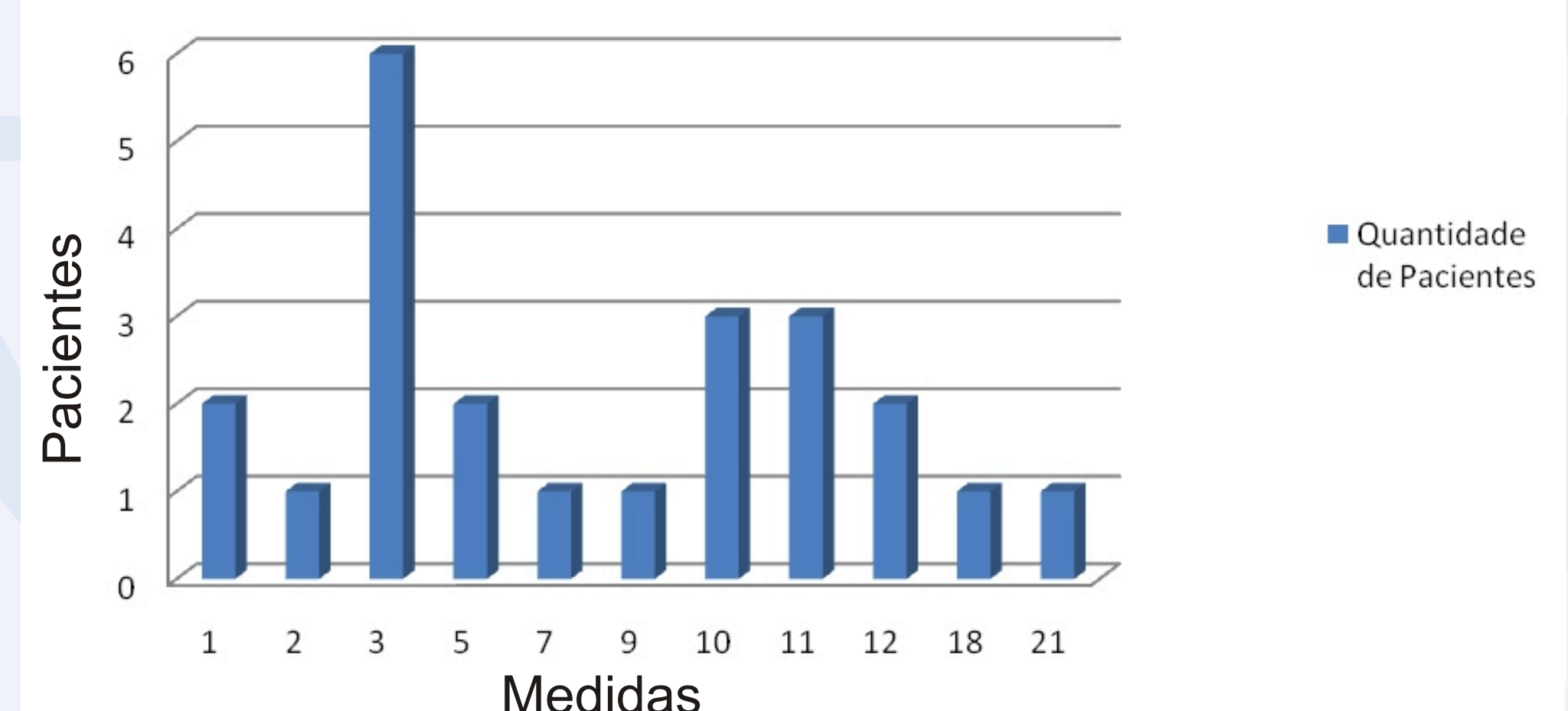


Figura 1 - Número de medidas de FSH e LH por paciente durante o acompanhamento no serviço de Endocrinologia Pediátrica do HC.

Das 20 pacientes estudadas, foi possível analisar as concentrações de FSH e LH em 16 meninas na idade de zero a cinco anos, em 16 entre cinco e dez anos e em 11 após os dez anos, já que:

- 4 só tiveram medidas de FSH e LH realizadas de 0 a 5 anos de idade;
- 4 só tiveram medidas de FSH e LH realizadas após os 5 anos;
- Após os 10 anos de idade, não houve mensuração de FSH em 9 casos e de LH em 10 casos.

A Tabela 2 resume os achados referentes às medidas de FSH e LH segundo a idade.

Tabela 2 - Distribuição dos achados referentes às concentrações de FSH e de LH segundo a faixa etária que indicam a presença de gônadas disgenéticas.

Idade	Resultados indicativos da presença de gônadas disgenéticas	
	FSH	LH
0-5 anos*	9/16	3/16
5-10 anos#	15/16	9/16
>10 anos*	9/11	10/11

*níveis pós-menopausa; # níveis puberais ou de pós-menopausa

Em sete dos nove casos em que foram detectados valores de FSH característicos de pós-menopausa antes dos cinco anos, indicando falência gonadal precoce, havia também medidas posteriores (entre cinco e dez anos) que permitiram analisar o comportamento das gonadotrofinas na faixa etária seguinte. Em todos os sete casos houve medidas acima dos níveis pré-puberis esperados para meninas dessa faixa etária. Somente em dois casos houve uma única medida em nível pré-puberal (ambas com medidas anteriores e posteriores elevadas); em um deles esta foi observada aos 7,87 anos, e no outro aos 8,49 anos (Figura 2a).

Em cinco dos sete casos em que não foram detectados valores de FSH característicos de pós-menopausa antes dos cinco anos também havia medidas posteriores (entre cinco e dez anos) que permitiram analisar o comportamento das gonadotrofinas na faixa etária seguinte. Só uma dessas pacientes manteve níveis pré-puberis em todas as medidas feitas entre os 5 aos 10 anos. As demais tiveram 50% ou mais de medidas acima dos níveis pré-puberis (Figura 2b).

Em dois dos três casos em que foram detectados valores de LH característicos de pós-menopausa antes dos cinco anos, indicando falência gonadal precoce, havia medidas posteriores (entre cinco e dez anos). Ambos tiveram ao menos uma medida acima dos níveis pré-puberis esperados para meninas dessa faixa etária. Em um deles o LH era normal até 8,44 anos, elevando-se a partir desse momento; no outro era normal até 8,49 anos, elevando-se a seguir (Figura 3a).

Em dez dos 13 casos em que não foram detectados valores de LH característicos de pós-menopausa antes dos cinco anos havia dados referentes à faixa etária seguinte; posteriormente, apenas quatro mantiveram níveis pré-puberis em todas as medidas feitas entre os 5 aos 10 anos. Os demais tiveram proporção variável de medidas acima do nível pré-puberal (Figura 3b).

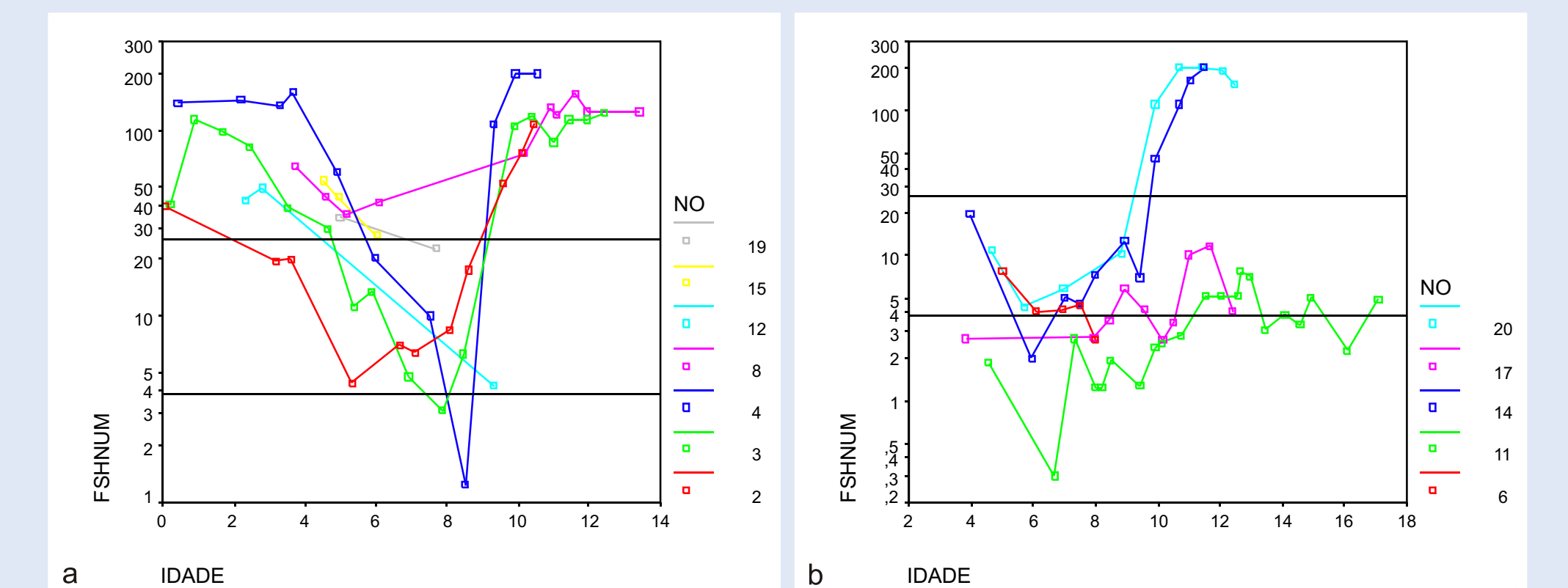


Figura 2 - Níveis de FSH em diferentes idades em meninas com síndrome de Turner. Os valores de FSH estão representados no eixo y e em escala logarítmica. As linhas de referência representam os limites de valores pré-puberis (<3,8mUI/mL) e pós-menopausa (>25,8mUI/mL). a) Sete casos com FSH em níveis pós-menopausa entre 0 e 5 anos de idade. b) Cinco casos com FSH abaixo dos níveis pós-menopausa entre 0 e 5 anos de idade.

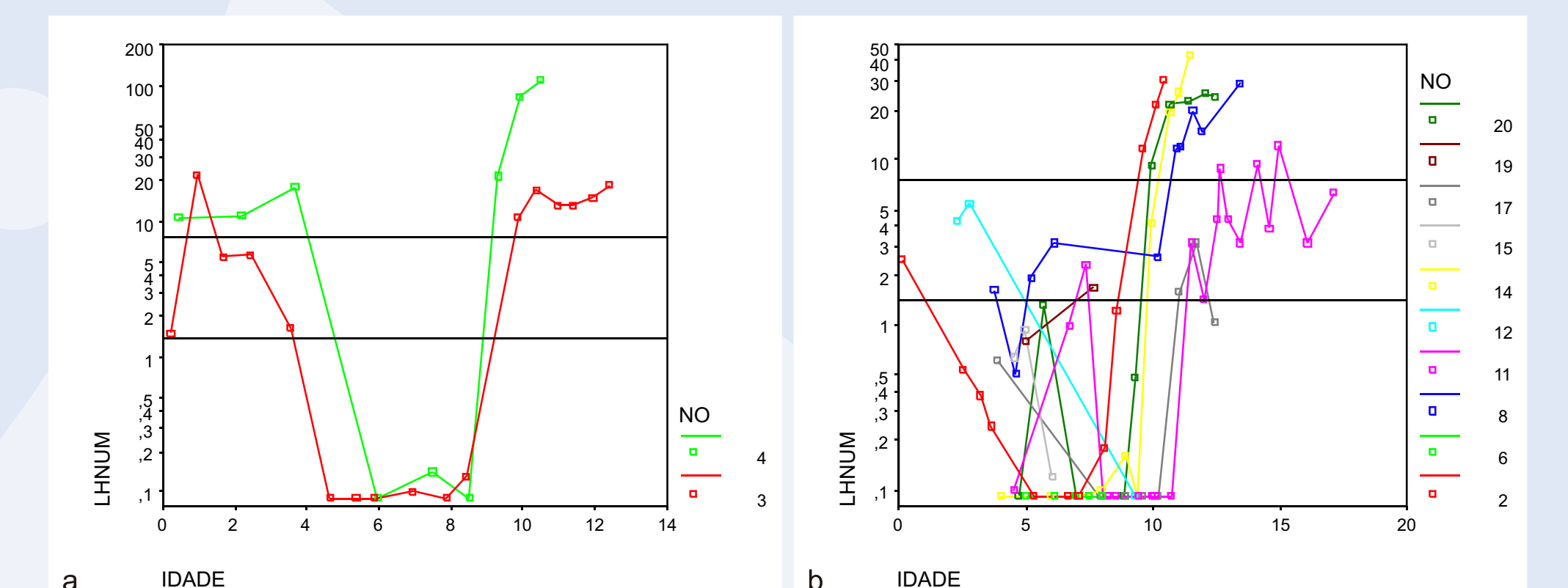


Figura 3 - Níveis de LH em diferentes idades em meninas com síndrome de Turner. Os valores de LH estão representados no eixo y e em escala logarítmica. As linhas de referência representam os limites de valores pré-puberis (<1,4mUI/mL) e pós-menopausa (>7,7mUI/mL). a) Dois casos com LH em níveis pós-menopausa entre 0 e 5 anos de idade. b) Dez casos com LH abaixo dos níveis pós-menopausa entre 0 e 5 anos de idade.

V. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O exame de cariótipo é atualmente o padrão ouro para diagnóstico da ST. Entretanto, tem um custo significativo, não sendo viável sua utilização como triagem em larga escala em casos de baixa estatura no sexo feminino. Como consequência, em muitos casos a hipótese de ST só é aventada quando, além da baixa estatura, manifesta-se o atraso puberal (diagnósticos tardios). Uma alternativa seria a mensuração das gonadotrofinas como método de triagem.

Este estudo permitiu verificar que na quase totalidade dos casos (15/16 ou 94%) não houve queda do FSH para níveis pré-puberis entre cinco e dez anos de idade, e que o mesmo ocorreu na maioria dos casos em relação ao LH (9/16 ou 56%). Analisando o comportamento do FSH e LH apenas nos casos em que já havia evidências de falência ovariana nos primeiros anos de vida, observou-se que todas as pacientes tiveram valores acima do esperado entre cinco e dez anos de idade. Estes resultados indicam, portanto, assim como observado por Ropelato *et al.*², que nessa faixa etária as gônadas contribuem para a regulação dos níveis de gonadotrofinas por meio de *feed-back* negativo.

Indicam, também, que a mensuração das gonadotrofinas no período pré-puberal, especificamente entre cinco e dez anos de idade, pode auxiliar na identificação de pacientes com ST, sendo FSH mais sensível que LH. Em caso de gonadotrofinas elevadas, o exame de cariótipo passa a ser formalmente indicado; caso contrário, e se a suspeita clínica permanecer, novas mensurações com intervalo de um ano poderiam ser realizadas.

A mensuração das gonadotrofinas certamente não é 100% sensível, uma vez que em cerca de 40% dos casos há função ovariana residual, podendo ocorrer DPE completo e menor (cerca de 20% dos casos) e até mesmo fertilidade (1 a 2%)^{4,5}. Por outro lado, as pacientes a serem identificadas por meio das gonadotrofinas serão aquelas com gônadas precocemente disgenéticas, que certamente se beneficiarão não só do diagnóstico precoce de anomalias congênitas e adquiridas, mas também da reposição de hormônios sexuais no momento adequado. Considerando o menor custo e o maior acesso à mensuração das gonadotrofinas, sua utilização permitiria maior número de diagnósticos precoces.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. - A diphasic pattern of gonadotropin secretion in patients with the syndrome of gonadal dysgenesis. J Clin Endocrinol Metab. 40: 670674, 1975.
2. Ropelato MG, Escobar ME, Gottlieb S, Bergada C. - Gonadotropin secretion in prepubertal normal and agonal children evaluated by ultrasensitive time-resolved immunofluorometric assays. Horm Res. 48: 164172, 1997.
3. Chrysis D, Spiliotis BE, Stene M, Cacciari E, Davernport ML. - Gonadotropin Secretion in Girls with Turner Syndrome Measured by an Ultrasensitive Immunochemiluminometric Assay. Horm Res. 65:261266, 2006.
4. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Munichini G, Italian's Study Group for Turner's syndrome. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 82:1810-1813, 1997.
5. Kawagoe, S.; Kaneko, N.; Hiroi, M. - The pregnancy outcome of Turner syndrome: case report and review of the literature. In: Hibi, I. & Takano, K. (Eds.) - Basic and clinical approach to Turners syndrome, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1993. p.101-105.