



FREQÜÊNCIA DE PUBERDADE ESPONTÂNEA EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO PRECOCE DE SÍNDROME DE TURNER



Stela Carpini¹ e Andréa Trevas Maciel-Guerra².

stela.carpini@gmail.com; atmg@fcm.unicamp.br

Agência Financiadora: CNPq

¹Curso de graduação em Medicina; ²Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, CEP 13083-887, Campinas, SP, Brasil.

Palavras-Chave: Síndrome de Turner - Gonadotrofinas - Desenvolvimento Puberal

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Turner (ST), descrita por Henry H. Turner (1938), é caracterizada citogeneticamente pela presença de um cromossomo X normal e ausência ou perda parcial do outro cromossomo sexual, X ou Y. Embora classicamente associada ao cariótipo 45,X, também pode ser decorrente de mosaicismos com linhagens celulares íntegras (como 45,X/46,XX e 45,X/46,XY) e de aberrações estruturais de cromossomos sexuais. Dentre os diversos sinais clínicos da ST, os mais frequentes são baixa estatura e hipogonadismo hipergonadotrófico.

Existem evidências de que as meninas com ST apresentam, até a 18ª semana de gestação, desenvolvimento ovariano idêntico ao de meninas cujos cariótipos são normais. Entretanto, após esta fase inicial de diferenciação, muitas delas desenvolvem acelerado processo de degeneração dos ovócitos que resulta em disgenesia gonadal e perda da capacidade de produzir gametas e hormônios sexuais.

Nas pacientes com ST, os níveis plasmáticos das gonadotrofinas hipofisárias, hormônio luteinizante (LH) e foliculo estimulante (FSH), são altos até 2 a 5 anos de vida e tornam a se elevar a partir da época em que normalmente deveria se iniciar a puberdade, atingindo, em alguns anos, níveis característicos da menopausa.

Inicialmente acreditava-se que o hipogonadismo e a esterilidade estivessem presentes em quase todos os casos, porém no início dos anos 1990 já havia informações de que pelo menos 20% das pacientes apresentam desenvolvimento mamário espontâneo e, destas, 50% apresentam ciclos menstruais até o início da vida adulta. Dentre esses casos, predominam os mosaicos, mas há também pacientes com cariótipo 45,X aparentemente homogêneo. Trabalhos subseqüentes mostraram que ao menos 41% têm algum grau de desenvolvimento puberal espontâneo (DPE) e, dentre elas, cerca de 20% com desenvolvimento puberal completo com menstruação.

Contrariando, portanto, o conceito de hipogonadismo e esterilidade como regra na ST, observa-se aumento gradativo no diagnóstico de meninas que apresentam DPE. A freqüência de DPE na ST era provavelmente subestimada em consequência de distorções na obtenção das amostras de pacientes com ST, privilegiando aquelas com características que a comunidade médica, num dado momento, considerava "típicas", como a ausência de desenvolvimento puberal.

Assim, este trabalho partiu do pressuposto de que a freqüência de DPE seja maior do que aquela observada a partir de pacientes já direcionadas para diagnóstico na adolescência; dados mais precisos a esse respeito poderiam ser obtidos a partir da análise de meninas diagnosticadas em idade inferior, por baixa estatura e(ou) sinais dismórficos.

OBJETIVO

Verificar a freqüência de puberdade espontânea em pacientes com síndrome de Turner diagnosticadas antes da adolescência e compará-la àquela observada entre pacientes diagnosticadas posteriormente.

II. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Analisou-se os prontuários de 76 pacientes com ST diagnosticadas com menos de 12 anos de idade no ambulatório do Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS) no Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) entre 1988 a 2006 e que em seguida foram encaminhadas para acompanhamento no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica (EP) do HC.

Dez casos precisaram ser excluídos da pesquisa por ausência de prontuários disponíveis e de retorno ao serviço para acompanhamento.

A Tabela 1 mostra a constituição cromossômica das 66 pacientes que compuseram a amostra, cujas idades variavam, no momento do diagnóstico, de 0,1 a 11,9 anos.

Tabela 1 - Distribuição das pacientes com ST avaliadas neste trabalho de acordo com o cariótipo.

Cariótipo	N (%)
45,X	29 (43,9)
Mosaicos 45,X/46,XX	15 (22,7)
Aberrações estruturais com ou sem mosaicismos	22 (33,3)
Total	66 (100,0)

Foram obtidos, de cada paciente, os seguintes dados:

Ocorrência ou não de puberdade espontânea (FSH, LH, e estadio puberal); idade da menarca espontânea e regularidade dos ciclos; número de gestações; e idade de início da terapia hormonal de reposição (TRH).

Os dados foram incluídos em planilha Microsoft Excel para análise estatística; em seguida, a freqüência de puberdade espontânea nas pacientes diagnosticadas antes de 12 anos de idade foi comparada por meio do teste do qui-quadrado com aquela observada em pacientes diagnosticadas com 13 anos ou mais no mesmo serviço (Carvalho *et al.*, 2010).

III. RESULTADOS

No momento da coleta dos dados, as idades das 66 pacientes variavam de 2,1 a 29,7 anos. Das 55 pacientes informativas quanto ao desenvolvimento puberal, 19 tiveram puberdade espontânea (34,5%). Em seis dessas 19 pacientes (cerca de 1/3) não houve progressão do desenvolvimento puberal; estas apresentaram apenas desenvolvimento mamário (até o estadio M2 em três casos, M3 em dois e M4 em um) (Tabela 2), e em seguida evidências clínicas e laboratoriais de falência ovariana levaram à instituição de terapia de reposição hormonal (TRH).

A menarca ocorreu em nove das 13 pacientes restantes, em média aos 13,7 anos (de 12,0 a 15,8). As outras quatro pacientes tinham entre 12,4 e 14,0 anos no momento da última avaliação; assim sendo, é possível que um número maior de pacientes venha a ter uma primeira menstruação espontânea. Dentre aquelas que menstruaram espontaneamente, cujas idades no momento da última avaliação no serviço variaram de 14,4 a 23,4 anos (média: 18,7) não houve casos de amenorréia secundária nem de irregularidade menstrual. Duas pacientes foram férteis.

Dentre as 55 pacientes informativas em relação ao desenvolvimento puberal, nenhuma com cariótipo 45,X apresentou DPE; em contraponto, este foi observado em 12/14 meninas com mosaico 45,X/46,XX. Das 19 pacientes com aberrações estruturais, sete apresentaram DPE; quando se considera a presença ou não de linhagem 46,XX em mosaico, nos casos de aberração estrutural, observa-se que houve DPE em 2/2 com essa linhagem normal e apenas 5/17 sem essa linhagem (Figura 1).

Dentre as pacientes que não apresentaram DPE, a TRH foi instituída, em média, aos 12,5 anos.

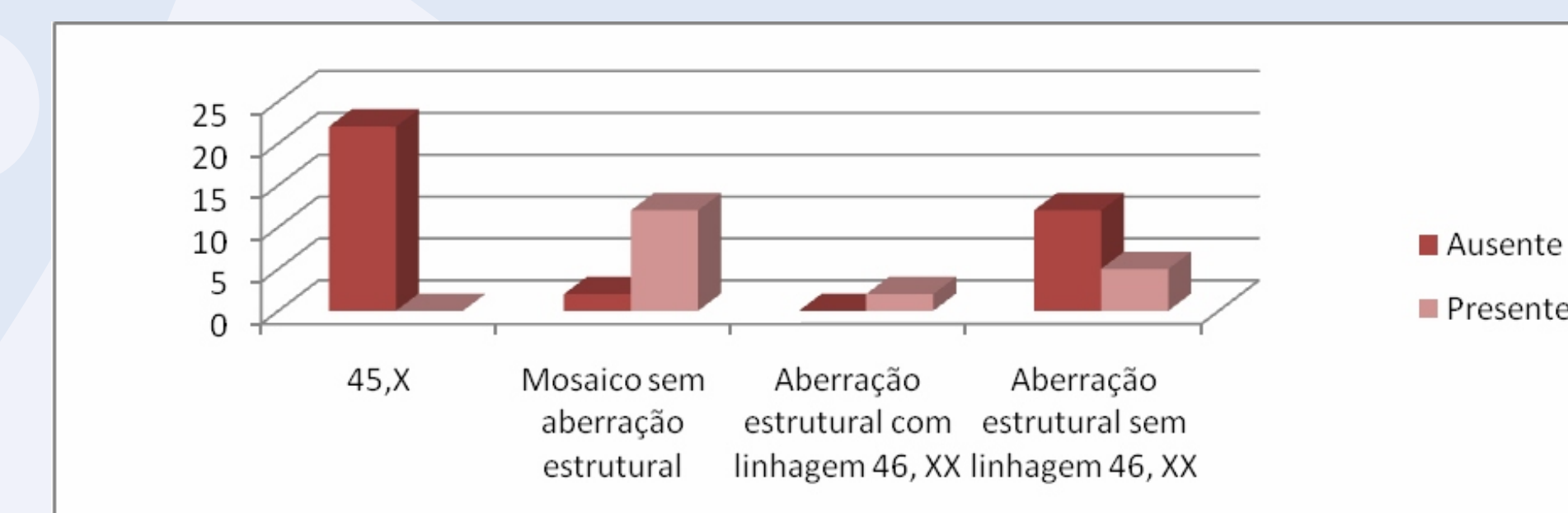
A freqüência de DPE observada neste trabalho entre meninas diagnosticadas com menos de 12 anos (34,5%) foi maior que aquela observada em meninas diagnosticadas com 13 anos ou mais no mesmo serviço (27,4%) (Carvalho *et al.*, 2010), porém a diferença não foi significativa a ponto de corroborar a existência de viés na estimativa feita a partir de diagnósticos mais tardios (p=0,40).

Tabela 2 - Estadiamento mamário máximo espontâneo nas pacientes com ST no momento da realização deste trabalho.

Estadio Mamário	N (%)	Parada de progressão do DPE*
2	3 (16)	3
3	4 (21)	2
4	7 (37)	1
5	5 (26)	-
Total	19 (100)	6

* instituída terapia de reposição hormonal

Figura 1 - Distribuição de puberdade espontânea entre pacientes com diferentes constituições cromossômicas.



IV. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Pôde-se observar que, mesmo não significativa, houve diferença na freqüência de puberdade espontânea entre meninas diagnosticadas antes dos 12 anos (34,5%) e aquelas diagnosticadas mais tardiamente (27,4%), o que não descarta totalmente a hipótese de que nas meninas com diagnóstico tardio, a procura por assistência médica em decorrência de amenorréia primária ou secundária e ausência de desenvolvimento de mamas leve a uma distorção da estimativa da proporção de casos com DPE.

A interrupção do desenvolvimento puberal espontâneo pode ser observada em qualquer etapa, por falta de progressão do desenvolvimento mamário concomitantemente a valores elevados das gonadotrofinas (LH e FSH), como ocorreu com seis das 19 pacientes ou, naquelas que chegaram a menstruar, por amenorréia secundária, o que não ocorreu nesta amostra, possivelmente pelo fato de, na última avaliação em nosso serviço, as pacientes terem no máximo 23,4 anos. Neste trabalho, algumas meninas tiveram o DPE estacionado ainda no estadio mamário 2, outras atingiram o estadio 5 e menstruaram, e até mesmo duas completaram uma gestação sem intercorrências, demonstrando a variabilidade da função ovariana.

Os resultados deste trabalho mostram que a presença de linhagem celular com dois cromossomos X torna mais provável a ocorrência de DPE, dado importante para prognóstico e seguimento das pacientes diagnosticadas precocemente.

A partir da elevação dos níveis de gonadotrofinas (FSH e LH), indicando falência gonadal, preconiza-se o início da TRH. Naquelas que tiveram DPE, a freqüência daquelas que necessitaram de introdução de TRH foi inversamente proporcional ao grau de desenvolvimento mamário atingido.

Conclusão: a freqüência de DPE entre meninas com ST diagnosticadas precocemente é maior que a de pacientes diagnosticadas após a adolescência, embora a diferença não tenha sido significativa a ponto de corroborar a existência de viés na estimativa feita a partir de diagnósticos mais tardios.

V. BIBLIOGRAFIA

Bondy, C.A., Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(1):10-25, 2007.
Carvalho AB, Guerra-Junior G, Baptista MT, Marques-de-Faria AP, Lemos-Marini SH, Maciel-Guerra AT. Turner syndrome: a pediatric diagnosis frequently made by non-pediatricians. *J Pediatr (Rio J)* 86(2):121-125, 2010.
Guedes AD, Vereschi ITN, Grupo de Discussão em Síndrome de Turner. Síndrome de Turner: diagnóstico e tratamento. *Dirtrizes Médicas, Associação Médica Brasileira*, disponível em http://www.projetodiretrizes.org.br/5_volumes/36-Sindr.pdf, acesso em 02 de junho de 2008.
Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Munichi G, Italian's Study Group for Turner's syndrome. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1810-1813, 1997.