

Função Gonadal na Síndrome de Turner



Gonadal Function in Turner Syndrome

Márcia ALVES¹, Margarida BASTOS¹, Teresa ALMEIDA SANTOS², Francisco CARRILHO¹
Acta Med Port 2013 Nov-Dec;26(6):655-663

RESUMO

Introdução: A síndrome de Turner caracteriza-se pela ausência, parcial ou total, de um cromossoma X no sexo feminino, sendo uma das cromossomopatias mais frequentes. O diagnóstico é realizado através do cariótipo e as suas manifestações incluem o hipogonadismo primário, antes ou após a puberdade (disgenesia gonadal). O grau de disfunção e a extensão dos defeitos gonadais são variáveis.

Objectivos: Pretendeu-se avaliar a clínica, cariótipo, função gonadal e características ecográficas do útero e ovários de mulheres com síndrome de Turner.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo de doentes com síndrome de Turner, seguidas nos Serviços de Endocrinologia ou Reprodução Humana dos Hospitais da Universidade de Coimbra - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. Avaliou-se toda a amostra e consideraram-se o grupo 1 (com puberdade e menarca espontânea) e grupo 2 (sem puberdade espontânea). Parâmetros avaliados: idade do estudo inicial, puberdade, cariótipo, FSH, ecografia pélvica inicial e pós-pubertária, celioscopia e indução pubertária. Estudo estatístico: SPSS (20.0).

Resultados: Amostra: 79 doentes, 14,7 ± 6,6 anos. Ausência de sinais pubertários em 57,1%, amenorreia primária 67,1% e secundária 6,6%. Cariótipo: monossomia X-37,2%, mosaico-37,2%, alterações estruturais de X-25,6%. Mediana da FSH 59,5 mUI/mL. Ecografia inicial: útero normal-34,2%, atrófico-65,8%; ovários normais-21,6%, atróficos-78,4%, com folículos-5,1%. Ecografia pós-pubertária: útero normal-67,9%, atrófico-32,1%; ovários normais-36,4%, atróficos-63,6%. A laparoscopia realizada em 16 (20,3%) doentes confirmou os achados ecográficos. Duas mulheres com puberdade induzida engravidaram: uma espontaneamente, sem evolução; outra por doação de ovócitos, evolutiva. Grupo 1 (com puberdade e menarca espontânea): 20 (25,3%) doentes, 16,1 ± 8,9 anos. Puberdade na avaliação inicial: M1-22,2%, M2-33,3%, M3-16,7%, M4-16,7%, M5-11,1%. Cariótipo: mosaico-65%, alterações estruturais de X-20%, monossomia X-15%. Mediana da FSH 7 mUI/mL. Ecografia inicial: útero normal-72,2%, atrófico-27,8%; ovários normais-63,2%, atróficos-36,8%. Ecografia pós-pubertária: útero normal-100%; ovários normais-72,7%, atróficos-27,3%. Grupo 2 (sem puberdade espontânea): 59 (74,7%) doentes, 14,0 ± 5,5 anos. Puberdade na avaliação inicial: M1-69,2%, M2-13,5%, M3-5,8%, M4-3,8%, M5-7,7%. Cariótipo: monossomia X-43,9%, alterações estruturais de X-28,1%, mosaico-28,1%. Mediana da FSH 74 mUI/mL. Ecografia inicial: útero normal-20,4%, atrófico-79,6%; ovários normais-7,4%, atróficos-92,6%. Ecografia pós-pubertária: útero normal-60,0%, atrófico-40,0%; ovários normais-27,3%, atróficos-72,7%. Indução pubertária aos 16,1 ± 4,1 anos com idade óssea 12,7 ± 1,6 anos. Os grupos 1 e 2 diferiram significativamente no cariótipo ($p = 0,010$), FSH ($p < 0,001$), dimensões do útero e ovários ($p < 0,001$).

Conclusões: A maioria das doentes apresentou disfunção gonadal com necessidade de indução pubertária. Ocorreu puberdade e menarca espontâneas em 25,3% das doentes (predomínio de mosaicos). Das doentes com indução pubertária, 43,9% apresentavam monossomia X. A fertilidade destas doentes está comprometida, podendo nalgumas situações recorrer-se a técnicas de procriação medicamente assistida para obter uma gravidez ou preservar a fertilidade.

Palavras-chave: Alterações Gonadais; Distúrbios Menstruais; Síndrome de Turner.

ABSTRACT

Introduction: Turner syndrome is characterized by the absence, total or partial, of one X chromosome in females, being one of the most frequent chromosomal abnormalities. Diagnosis is made by karyotype. Turner syndrome manifestations include primary hypogonadism, before or after puberty (gonadal dysgenesis). The degree and extent of gonadal dysfunction are variable.

Objectives: We intended to assess clinical, karyotype, gonadal function and pelvic ultrasound characteristics in women with Turner syndrome.

Material and Methods: Retrospective study of patients with Turner syndrome followed in Endocrinology and Human Reproduction Departments of Hospitais da Universidade de Coimbra - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. We evaluated the entire sample and considered group 1 (with spontaneous puberty and menarche) and group 2 (without spontaneous puberty). Parameters assessed: age at initial study, puberty (Tanner stages), karyotype, FSH, pelvic ultrasound (initial and after puberty), diagnostic laparoscopy and pubertal induction. Statistical Program: SPSS (20.0).

Results: Global sample: 79 patients, 14.7 ± 6.6 years. No pubertal signs in 57.1%; 67.1% with primary amenorrhea and 6.6% with secondary amenorrhea. Karyotype: X monosomy-37.2%, mosaicism-37.2%, X structural changes-25.6%. Median FSH of 59.5 mIU/mL. Initial ultrasound: normal uterus 34.2%, atrophic uterus 65.8%; normal ovaries 21.6%, atrophic ovaries 78.4%, ovarian follicles in 5.1%. Post-puberty ultrasound: normal uterus 67.9%, atrophic uterus 32.1%; normal ovaries 36.4%, atrophic ovaries 63.6%. Laparoscopy was performed in 16 (20.3%) patients, confirming the sonographic findings. Only two women with induced puberty became pregnant: one spontaneously, interrupted; another by donated oocytes, normal outcome. Group 1 (with spontaneous puberty and menarche): 20 (25.3%) patients, 16.1 ± 8.9 years. Tanner at baseline: M1-22.2%, M2-33.3%, M3-16.7%, M4-16.7%, M5-11.1%. Karyotype: mosaicism-65%, X structural changes-20%, X monosomy-15%. Median FSH of 7 mIU/mL. Initial ultrasound: normal uterus-72.2%,

1. Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE. Coimbra. Portugal.

2. Serviço de Reprodução Humana. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE. Coimbra. Portugal.

Recebido: 26 de Janeiro de 2013 - Aceite: 07 de Outubro de 2013 | Copyright © Ordem dos Médicos 2013

atrophic uterus 27.8%; normal ovaries 63.2%, atrophic ovaries 36.8%. Post-puberty ultrasound: normal uterus 100%; normal ovaries 72.7%, atrophic ovaries 27.3%. Group 2 (without spontaneous puberty): 59 (74.7%) patients, 14.0 ± 5.5 years. Tanner at baseline: M1-69.2%, M2-13.5%, M3-5.8%, M4-3.8%, M5-7.7%. Karyotype: X monosomy-43.9%, X structural changes-28.1% mosaicism-28.1%. Median FSH of 74 mIU/mL. Initial ultrasound: normal uterus 20.4%, atrophic uterus 79.6%; normal ovaries 7.4%, atrophic ovaries 92.6%. Post-puberty ultrasound: normal uterus 60.0%, atrophic uterus 40.0%; normal ovaries 27.3%, atrophic ovaries 72.7%. Pubertal induction at 16.1 ± 4.1 years, with bone age of 12.7 ± 1.6 years. Groups 1 and 2 differ significantly in karyotype ($p = 0.010$), median FSH ($p < 0.001$), and uterine and ovarian dimensions ($p < 0.001$).

Conclusions: Most patients had gonadal dysfunction and needed pubertal induction. Spontaneous puberty with menarche occurred in 25.3% of patients (predominantly mosaics). 43.9% of patients with pubertal induction had X monosomy. These patients fertility is compromised and, in some cases, we should refer to assisted reproductive specialist for pregnancy or fertility preservation.

Keywords: Gonadal Disorders; Menstruation Disturbances; Turner Syndrome.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Turner (ST) caracteriza-se pela ausência, parcial ou total, de um cromossoma X no sexo feminino,¹ sendo uma das cromossomopatias mais frequentes.²

Ocorre em cerca de 1:2500 a 1:4000 nascidos-vivos do sexo feminino.¹ A prevalência pré-natal é mais elevada, o que indica uma taxa maior de concepção de fetos com ST.² No entanto, existe uma elevada mortalidade intra-uterina, especialmente durante o primeiro trimestre (com um pico na 13ª semana) de gestação.³

A ST associa-se a uma enorme variedade de anomalias fenotípicas, a maioria causada por haploinsuficiência de genes normalmente expressos por ambos os cromossomas X.⁴ Os estigmas cardinais incluem atraso de crescimento com baixa estatura, insuficiência gonadal e infertilidade.^{1,4,5}

O diagnóstico é realizado através do cariótipo. Na prática clínica, cerca de metade dos doentes com ST apresenta um cariótipo 45,X (monossomia de X), 20% a 30% apresentam mosaicismo (45,X e, pelo menos, mais uma linha celular), e os restantes têm anomalias estruturais de um cromossoma X.^{1,4}

As manifestações de ST incluem o hipogonadismo primário, quer ocorra antes ou após a puberdade (disgenesia gonadal). O grau de disfunção e a extensão dos defeitos gonadais são variáveis.⁶

Durante a vida fetal, os fetos com síndrome de Turner desenvolvem um número normal de ovócitos, mas a maioria deles sofre atresia acelerada.⁷⁻⁹ A causa é desconhecida, mas supõe-se que os ovócitos sem um segundo cromossoma X normal não sejam viáveis. Caracteristicamente, os ovários na síndrome de Turner estão limitados a pequenas quantidades de tecido conjuntivo sem folículos ou com apenas alguns folículos atrésicos (gónadas 'em fita').

No entanto, até 30% das raparigas com ST apresentam algum grau de puberdade espontânea, cerca de 10% atinge a menarca, e estima-se que 2-5% sejam férteis.¹⁰⁻¹² Estes números estão provavelmente subvalorizados porque muitas das mulheres com ST e com fertilidade preservada não são diagnosticadas.

A terapêutica de substituição hormonal deve começar na idade normal da puberdade, e ser continuada até aos 50 anos de idade.⁴ A dose de estrogénio deve ser suficiente para evitar as manifestações clínicas do hipogonadismo e as sequelas a longo prazo do défice de estrogénio, em particular, a perda de massa óssea.⁶

Pretendeu-se com este estudo avaliar a clínica, cariótipo, função gonadal e características ecográficas do útero e gónadas de mulheres com ST.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo de processos clínicos (manuscritos e informatizados) de doentes com ST, em seguimento nas consultas de Endocrinologia e/ou Ginecologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, HUC-CHUC.

Nestes doentes avaliaram-se os seguintes parâmetros: puberdade espontânea (com ou sem menarca) ou induzida, idade inicial de avaliação em consulta, cariótipo, estádios pubertários de Tanner (à data da primeira avaliação e após puberdade), FSH pré-púbere (doseamento na primeira consulta ou antes da indução pubertária), ecografia ginecológica (inicial e após indução pubertária), realização de celioscopia e/ou cirurgia ginecológica.

Subdividiram-se as doentes em dois grupos: grupo 1, com puberdade espontânea e menarca; e grupo 2, sem puberdade espontânea.

Ambos os grupos foram avaliados e comparados entre si em relação a: idade de avaliação inicial em consulta, cariótipo, estádios pubertários de Tanner (à data da primeira avaliação e após a puberdade), FSH pré-púbere e ecografia ginecológica (inicial e após puberdade).

No grupo 2 foram avaliados ainda a indução pubertária, a idade cronológica e óssea à data dessa indução e o tipo de estrogénios utilizados.

O estudo estatístico foi realizado recorrendo ao programa SPSS 20.0.

RESULTADOS

Avaliaram-se 79 mulheres com diagnóstico de ST. Destas, 30 (38,0%) apresentavam monossomia de X, 29 (36,7%) eram mosaicos com cromossomas X intactos e 20 (25,3%) apresentavam alterações cromossómicas estruturais (Tabela 1).

A idade média da primeira consulta foi aos $14,7 \pm 6,6$ anos. Nessa altura, os sinais pubertários estavam ausentes em 57,1% das meninas, enquanto 18,6% apresentavam botão mamário (estádio M2), 8,6% se encontravam no estágio M3, 7,1% no estágio M4 e 8,6% no estágio pubertário M5; oito meninas (10,1%) apresentavam atrofia dos genitais externos (Tabela 1).

A mediana da FSH pré-puberal foi de 59,50 ($1:29,3 -$

Tabela 1 – Características da amostra total e frequências.

Características da amostra		n	Percentagem (%)
Puberdade	Espontânea (com menarca)	20	25,3
	Induzida	59	74,7
	Total	79	100,0
Cariótipo	Monossomia de X	30	38,0
	Mosaico com X intactos	29	36,7
	Alterações estruturais de X	20	25,3
	Total	79	100,0
Estádio pubertário inicial*	M 1	40	57,1
	M 2	13	18,6
	M 3	6	8,6
	M 4	5	7,1
	M 5	6	8,6
	Total	70	100,0
Atrofia genitais externos		8	10,1
Útero pré-puberdade	Normal	25	34,2
	Atrófico	48	65,8
	Total	73	100,0
Ovários pré-puberdade	Normais	16	21,6
	Atróficos	58	78,4
	Total	74	100,0
Celioscopia – Útero	Normal	3	23,1
	Atrófico	10	76,9
	Total	13	100,0
Celioscopia – Ovários	Normais	1	7,7
	Atróficos	12	92,3
	Total	13	100,0
Gonadectomia bilateral		4	5,1
Histerectomia total		2	2,5
Estádio pubertário final*	M 1	1	1,4
	M 2	3	4,3
	M 3	3	4,3
	M 4	15	21,7
	M 5	47	68,1
	Total	69	100,0
Útero pós-puberdade	Normal	38	67,9
	Atrófico	18	32,1
	Total	56	100,0
Ovários pós-puberdade	Normais	20	36,4
	Atróficos	35	63,6
	Total	55	100,0

*: M 1 – pré-púbere; M 2 – botão mamário; M 3 – mama e aréola maiores; M 4 – aréola e mamilo destacam-se do contorno da mama; M 5 – mama e aréola no mesmo plano; morfologia adulta.

3:104,8) mUI/mL.

Na ecografia ginecológica inicial demonstrou-se útero normal em 34,2% das meninas e atrófico nas restantes 65,8%; os ovários tinham aspecto normal em 21,6% dos casos, sendo atróficos em 78,4% (Tabela 1); quatro meni-

nas apresentavam folículos ováricos ecograficamente visíveis.

Realizada laparoscopia diagnóstica (celioscopia) em 16 meninas com ST. A idade média de realização deste procedimento foi aos $17,1 \pm 4,9$ anos de idade; os achados

laparoscópicos revelaram a presença de útero normal em 23,1% das meninas, atrófico nas restantes (76,9%); os ovários revelaram-se normais em apenas uma destas meninas e atróficos em 12 (92,3%) (Tabela 1).

Foi ainda realizada cirurgia ginecológica em seis doentes (7,6% do total) (Tabela 1), com idade média à data da cirurgia de $19,5 \pm 5,5$ anos. Quatro destas doentes foram submetidas a gonadectomia bilateral por presença de material SRY em mosaicos e outras duas a histerectomia total, também por material SRY em cariótipo com mosaïcismo, mas uma delas com disgerminoma do ovário adicional.

O final da puberdade, determinado por avaliação clínica ou ecográfica, ocorreu, em média aos 19,4 anos de idade. A reavaliação ecográfica de 56 mulheres revelou útero normal em 67,9%, atrófico em 32,1%; ovários normais em 36,4% e atróficos em 63,6% das doentes (Tabela 1).

A média de tempo de seguimento desde a primeira avaliação até ao final da puberdade foi de $6,3 \pm 3,8$ anos.

Ocorreu puberdade espontânea com menarca em 20 meninas (25,3%). Estas foram consideradas o grupo 1 ($n = 20$). As meninas com ST com necessidade de indução pubertária foram 59 (74,7% do total), sendo este considerado o grupo 2 ($n = 59$).

No grupo 1, a maioria era portadora de cariótipo em mosaico com cromossoma X intacto (65%) existindo, no entanto, 20% com alterações estruturais cromossómicas e as restantes 15% com monossomia de X. No grupo 2, a maioria (45,8%) possuía monossomia de X, enquanto 27,1% era portadora de cariótipo com alterações estruturais cromossómicas e outros 27,1% de cariótipo em mosaico com cromossoma X intacto (Tabela 2).

Avaliaram-se as características dos cariótipos com alterações estruturais do cromossoma X e a sua relação com os diferentes grupos (Tabela 3). Verificou-se a ocorrência de menarca espontânea em duas meninas com deleção do braço curto do cromossoma X, em uma com mosaico com deleção do braço longo do cromossoma X e noutra com mosaico com deleção do braço curto do cromossoma X. Não ocorreu menarca espontânea em nenhuma menina com isocromossoma ou deleção do braço longo do cromossoma X ou com cromossoma X em anel.

Comparando os grupos 1 e 2, a frequência de mosaico com isocromossoma do braço longo do X foi significativamente superior no grupo 2 ($p = 0,015$).

Avaliaram-se ainda as diferentes linhas celulares presentes nos cariótipos em mosaico (45,X, 46,XX, 47,XXX

Tabela 2 – Características dos grupos 1 (com puberdade e menarca espontâneas) e 2 (com puberdade induzida)

Características		Grupo 1		Grupo 2	
		n	%	n	%
Cariótipo	Monossomia de X	3	15,0	27	45,8
	Mosaico com X intactos	13	65,0	16	27,1
	Alterações estruturais de X	4	20,0	16	27,1
	Total	20	100	59	100
Estádio pubertário inicial*	M 1	4	22,2	36	69,2
	M 2	6	33,3	7	13,5
	M 3	3	16,7	3	5,8
	M 4	3	16,7	2	3,8
	M 5	2	11,1	4	7,7
	Total	18	100,0	52	100,0
Ecografia inicial – Útero	Normal	13	72,2	11	20,4
	Atrófico	5	27,8	43	79,6
	Total	18	100,0	54	100,0
Ecografia inicial Ovários	Normais	12	63,2	4	7,4
	Atróficos	7	36,8	50	92,6
	Total	19	100	54	100,0
Estádio pubertário final*	M 1	0	0,0	1	1,9
	M 2	1	6,2	2	3,8
	M 3	0	0,0	3	5,7
	M 4	1	6,2	14	26,4
	M 5	14	87,5	33	62,3
	Total	16	100,0	53	100,0
Ecografia pós-puberdade Útero	Normal	11	100,0	27	60,0
	Atrófico	0	0,0	18	40,0
	Total	11	100,0	45	100,0
Ecografia pós-puberdade Ovários	Normais	8	72,7	12	27,3
	Atróficos	3	27,3	32	72,7
	Total	11	100,0	44	100,0

*: M 1 – pré-púbere; M 2 – botão mamário; M 3 – mama e aréola maiores, sem evidência de separação; M 4 – aréola e mamilo destacam-se do contorno da mama; M 5 – mama e aréola no mesmo plano; morfologia adulta.

e 46,XY). Não foi evidenciada diferença significativa entre os grupos relativamente à expressão das diferentes linhas celulares, apesar da linha celular 46,XX ter sido a mais frequente nas meninas do grupo 1.

Dentro dos mosaicos com menarca espontânea (grupo 1) 92,3% possuíam linha celular 46,XX ($n = 12$), 7,7% possuíam linha celular 47,XXX ($n = 1$) e outros 7,7% possuíam linha celular 46,XY ($n = 1$).

Comparando os grupos 1 e 2 em relação à expressão quantitativa das diferentes linhas celulares presentes no sangue periférico, verificou-se uma maior expressão no grupo 1 de 46,XX e uma menor expressão das linhas 45,X, 47,XXX e 46,XY. Verificam-se diferenças na distribuição quantitativa das linhas celulares em mosaicos com menarca espontânea, sendo que a menarca espontânea foi mais frequentemente atingida nos mosaicos com maior expressão da linha celular 46,XX ($p = 0,011$) e menos nos portadores de linhas celulares 45,X ($p = 0,011$) (Tabela 4).

À data da primeira avaliação em consulta a idade média do grupo 1 era de $16,1 \pm 8,9$ anos de idade, enquanto a do grupo 2 era $14,0 \pm 5,5$ anos de idade.

Nesta altura, 22,2% das meninas do grupo 1 apresentavam ausência de sinais pubertários (estádio M1 de Tanner), enquanto 33,3% se apresentava em estágio M2, 16,7% em estágio M3, 16,7% em M4 e 11,1% em M5. Na primeira avaliação do grupo 2, 69,2% apresentavam-se sem sinais de desenvolvimento pubertário (estádio M1), 13,5% no estágio M2, 5,8% no estágio M3, 3,8% no estágio M4 e 7,7% no estágio M5 de Tanner (Tabela 4).

A mediana da FSH pré-púbere ou à data da primeira avaliação (se já tivesse ocorrido a menarca) foi de 7 [1:5-3:31] mUI/mL no grupo 1 e de 74 [1:52-3:110] mUI/mL no

grupo 2.

A avaliação ecográfica pré-pubertária no grupo 1 mostrou útero normal em 72,2% e útero atrófico em 27,8%; os ovários foram visualizados como normais em 63,2%, e como atróficos em 36,8%. No grupo 2 evidenciou-se útero atrófico em 79,6% e útero normal em apenas 20,4%; os ovários eram atróficos em 92,6% e normais em apenas 7,4% (Tabela 4).

No grupo 2, à data da indução pubertária, a média de idade cronológica era de $16,1 \pm 4,1$ anos e a de idade óssea de $12,7 \pm 1,6$ anos.

Em 76,7% dos casos a puberdade foi induzida com estrogénios orais, nos restantes 23,3% com estrogénios transdérmicos. A introdução de progestativos ocorreu, em média, aos $17,2 \pm 1,8$ anos de idade cronológica, com idade óssea média de $13,5 \pm 1,1$ anos (cerca de 1,1 anos após início dos estrogénios).

Após a puberdade, ao exame objectivo, 87,5% das mulheres do grupo 1 apresentavam-se com desenvolvimento completo (estádio M5), enquanto no grupo 2 apenas 62,3% das mulheres se encontravam no mesmo estágio (Tabela 2). Apesar de existirem diferenças entre o grupo 1 e 2, relativamente aos estádios pubertários atingidos, essas diferenças não foram significativas.

A reavaliação ecográfica do grupo 1, no final da puberdade ou à data da última avaliação, mostrou útero normal em todas as doentes e ovários normais em 72,7%, sendo atróficos em 27,3% das meninas. A reavaliação ecográfica do grupo 2 mostrou útero normal em 60,0% destas meninas, atrófico em 40,0%; ovários normais em 27,3%, atróficos em 72,7% das meninas (Tabela 4).

A idade média da primeira avaliação foi mais elevada

Tabela 3 – Distribuição dos cariótipos com alterações estruturais do cromossoma X.

Alterações Estruturais do Cromossoma X	Grupo 1		Grupo 2		Total	
	n	%	n	%	N	%
Mosaico com isocromossoma do braço longo do X (45,X/46,X,i(Xq))	0	0,0	11	55,0	11	55,0
Deleção do braço curto do X (46,X,del(Xp))	2	10,0	1	5,0	3	15,0
Isocromossoma do braço longo do X (46,X,i(Xq))	0	0,0	2	10,0	2	10,0
Mosaico com deleção do braço longo do X (45,X/46,X,del(Xq))	1	5,0	0	0,0	1	5,0
Mosaico com deleção do braço curto do X (45,X/46,X,del(Xp))	1	5,0	0	0,0	1	5,0
Deleção do braço longo do X (46,X,del(Xq))	0	0,0	1	5,0	1	5,0
Mosaico com cromossoma X em anel (45,X/46,X,r(X))	0	0,0	1	5,0	1	5,0
Total	4	20,0	16	80,0	20	100,0

Tabela 4 – Expressão quantitativa das diferentes linhas celulares nos cariótipos em mosaico, com cromossoma X intacto.

Expressão quantitativa das linhas celulares nos mosaicos	Grupo 1 (%)	Grupo 2 (%)
45,X	4,0 [1:1,0-3:99,0]	38,7 [1:1,0-3:99,0]
46,XX	96,4 [1:71,3-3:99,0]	46,7 [1:0,9-3:99]
46,XY	1,0 [1:1,0-3:1,0]	70,0 [1:50,0-3:90,0]
47,XXX	2,0 [1:2,0-3:2,0]	3,8 [1:0,5-3:33,3]

nas jovens do grupo 1 (aos $16,1 \pm 8,9$ anos de idade) do que nas do grupo 2, que se apresentaram em consulta mais cedo (aos $14,0 \pm 5,5$ anos de idade). No entanto, esta diferença não se mostrou significativa no teste Mann-Whitney ($p = 0,587$).

Os grupos 1 e 2 diferiram significativamente no cariótipo ($p = 0,010$), FSH ($p < 0,001$), dimensões do útero e ovários ($p < 0,001$).

Ocorreram duas gestações, ambas em portadoras de ST com puberdade induzida (grupo 2). Uma terá sido numa mulher avaliada por amenorreia aos 33 anos, na altura com útero normal na ecografia inicial, mas com gónadas atroficas; a terapêutica hormonal nesta doente foi iniciada apenas aos 33 anos, quando foi feito o diagnóstico de ST; a gravidez terá sido espontânea aos 31 anos de idade, resultando em morte fetal *in utero* às 30 semanas, de acordo com informação da própria doente. A outra gestação ocorreu numa mulher com diagnóstico de ST desde os 17 anos, na altura com amenorreia primária e ausência de sinais pubertários. Por mosaicismo com cromossoma Y (45,X/46,XY) foi submetida a gonadectomia bilateral aos 18 anos de idade. Realizou fertilização *in vitro* com doação de ovócitos aos 40 anos, em Espanha, que resultou em gravidez gemelar, aparentemente sem complicações maternas ou fetais.

DISCUSSÃO

Nesta amostra de doentes com diagnóstico de ST, verificou-se existir relação entre função gonadal, cariótipo e níveis de gonadotropinas pré-púberes. No entanto, o facto de ser um estudo retrospectivo, através da consulta de processos clínicos, nem sempre completos em relação à informação relevante, limitou a informação e a qualidade dos resultados obtidos.

Sabe-se que o desenvolvimento pubertário espontâneo em meninas com ST deve ser avaliado pelo exame físico e doseamento hormonal da FSH, a partir dos 10 anos de idade.¹³ A idade média da primeira consulta no CHUC das doentes com ST foi aos $14,7 \pm 6,6$ anos, mais tarde do que o recomendável. Contribuiu para esta idade média elevada o facto de se tratar de um hospital, maioritariamente, para seguimento de adultos.

A idade média com que se apresentou o grupo 1 foi aos $16,1 \pm 8,9$ anos de idade, enquanto a do grupo 2 foi aos $14,0 \pm 5,5$ anos de idade. Esta diferença terá ocorrido pela presença de menarca espontânea, o que atrasou o diagnóstico de ST no grupo 1. No entanto, a diferença entre grupos não foi significativa.

O cariótipo demonstrou ser altamente preditivo da função gonadal, apesar de ter sido avaliado em linfócitos do sangue periférico, o que não terá possibilitado a detecção de algumas situações de mosaicismo de baixo grau.

Pelo teste do X^2 verificou-se existir uma diferença significativa ($p = 0,010$) na distribuição dos cariótipos entre os grupos 1 e 2 (com puberdade espontânea e com puberdade induzida, respectivamente). O desenvolvimento pubertário espontâneo foi mais frequentemente observado

em doentes com ST e cariótipo em mosaico, resultados consistentes com relatos anteriores.^{10,14-17} No entanto, alguns doentes com ST e portadores de outros cariótipos, incluindo monossomia de X, também apresentaram puberdade espontânea com menarca, situação também já descrita.^{10,14,15,17-22}

A correlação fenótipo/genótipo na síndrome de Turner com cariótipo em mosaico é fraca, sendo a variabilidade fenotípica dependente dos diferentes graus e padrões tecidulares de mosaicismo. Neste trabalho verificaram-se diferenças na distribuição quantitativa das linhas celulares nos cariótipos em mosaico, sendo a menarca espontânea mais frequente nos mosaicos com maior expressão da linha celular 46,XX ($p = 0,011$) e menos nos portadores de linhas celulares 45,X ($p = 0,011$). Estas diferenças têm relação com o facto de existir uma linhagem de células normais (46,XX).

O gene ZFX no braço curto do cromossoma X é necessário para o desenvolvimento gonadal normal. Mulheres com monossomia de X, isocromossomo do braço longo do X e deleções do braço curto, apresentam frequentemente disgenesia gonadal por haploinsuficiência deste gene. Ainda, algumas regiões do braço longo do cromossoma X relacionam-se com a falência ovárica: a falência ovárica prematura tipo 1, que abrange a região Xq26-qter, e a falência ovárica prematura tipo 2, em Xq13,3 - Xq22. Clinicamente, as doentes com anomalias destas regiões apresentam um quadro de amenorreia primária com infantilismo sexual ou de amenorreia secundária acompanhada de esterilidade. Na nossa amostra, as meninas com isocromossoma do braço longo do X, mesmo nas situações de mosaicismo com outras linhas celulares, não apresentaram menarca espontânea, pertencendo ao grupo 2, o que está de acordo com o descrito anteriormente. A presença de mosaico com isocromossoma do braço longo do X na nossa amostra parece determinar uma menor razão de probabilidades de atingir a menarca de forma espontânea (OR = 0,313; IC 95%: 0,151 – 0,646).

Na nossa amostra apenas existe um caso com cromossoma X em anel, que apresentou necessidade de indução pubertária por disgenesia gonadal.

As deleções do cromossoma X na nossa amostra (do braço longo ou braço curto) apresentaram fenótipos variáveis, quase todas com menarca espontânea, excepto um caso em que houve indução pubertária. Estes resultados são contrários aos descritos na literatura em que, geralmente, as deleções do braço curto, isoladas ou em mosaico, e as do braço longo mais distais apresentam um quadro de disgenesia gonadal. Esta diferença poderá ser devida à ausência, na nossa amostra, de deleção das regiões relacionadas com a disfunção gonadal.

À data da primeira avaliação, as jovens do grupo 1 apresentavam-se, maioritariamente, em estádios pubertários precoces (Tanner 1 em 22,2% e Tanner 2 em 33,3%), apesar de existir uma distribuição equilibrada entre os diferentes estádios. A grande maioria das meninas do grupo 2 encontrava-se no estádio 1 (69,2%). Tal como esperado,

esta diferença na distribuição dos estádios pubertários iniciais foi significativa ($p = 0,001$).

As características iniciais do útero e ovários, avaliados por ecografia, diferiram entre os grupos de forma significativa no teste de Mann-Whitney ($p < 0,001$). A prevalência de útero e ovários normais foi superior no grupo 1, concordante com a clínica.

Níveis normais ou apenas ligeiramente elevados de gonadotropinas pré-pubescentes, nomeadamente da FSH, demonstram forte associação com o desenvolvimento pubertário espontâneo e a existência de folículos ováricos.^{10,12,14,17,23} Doseou-se a FSH antes do início da puberdade (espontânea ou induzida) ou à data da primeira avaliação (se já tivesse ocorrido a menarca) e a mediana na amostra global era de 59,50 [1:29,3 - 3:104,8] mUI/mL. No grupo 1 essa mediana foi significativamente inferior (7 [1:5-3:31] mUI/mL) à do grupo 2 (74 [1:52-3:110] mUI/mL), compatível com as diferenças pubertárias encontradas ($p < 0,001$). Não foram avaliados os doseamentos de inibina B e hormona anti-mülleriana, por estes não serem análise de rotina em doentes com ST e os seus resultados não estarem disponíveis na maioria dos casos.

Quando a FSH está claramente elevada, e os sinais clínicos de puberdade estão ausentes, deve ser iniciada a indução pubertária com estrogénios. O objectivo desta indução é alcançar um desenvolvimento físico e psicológico semelhante àquele que ocorre na puberdade espontânea e estabelecer um pico de massa óssea adequado.²⁴ No entanto, como os estrogénios aceleram a fusão das epífises ósseas, o momento do seu início deve ser coordenado (frequentemente com a terapêutica com hormona de crescimento), visando alcançar o potencial máximo de crescimento, sem atrasar indevidamente o início da puberdade.²⁵

No grupo 2, à data da indução pubertária, a média de idade cronológica era de $16,1 \pm 4,1$ anos e a de idade óssea de $12,7 \pm 1,6$ anos. Evidências recentes mostram que o início do tratamento com estrogénios aos 12 anos possibilita a evolução da puberdade, sem interferir com a altura final.²⁴ Antes do início do tratamento deve ser realizado o doseamento de FSH para avaliar a reserva ovárica, e a ecografia pélvica para determinar o tamanho do útero e anexos.

Em 76,7% dos casos a puberdade foi induzida com estrogénios orais, nos restantes 23,3% com estrogénios transdérmicos. A via ideal de administração de estrogénios no ST é desconhecida. Para a indução pubertária em meninas sem puberdade espontânea, o regime preferencial é com estrogénios transdérmicos (preferencialmente de origem natural como o valerato de estradiol), em baixa dose, com aumento gradual da dose durante cerca de 2-3 anos, até ocorrer feminização.^{4,14} Os estrogénios transdérmicos têm a vantagem teórica de evitar o efeito de primeira passagem hepática, reduzindo o risco de hipertrigliceridémia e hipertensão, mas existem poucos dados comparativos.²⁵

A introdução de progestativos ocorreu, em média, aos $17,2 \pm 1,8$ anos de idade cronológica, com idade óssea média de $13,5 \pm 1,1$ anos (cerca de 1,1 anos após início dos

estrogénios). Estes estão preconizados, em associação aos estrogénios e de forma cíclica, quando ocorrer hemorragia uterina ou após 24 meses de terapêutica com estrogénios, para prevenir a hiperplasia endometrial.

Após a indução pubertária (grupo 2) verificou-se uma evolução favorável dos órgãos reprodutores (útero e ovários), avaliados ecograficamente. A avaliação inicial mostrou um útero de tamanho normal em 20,4% dos casos, atrófico nos restantes (79,6%). Na avaliação ecográfica final a prevalência de útero normal passou para 60,0%, com apenas 40,0% das jovens apresentando útero atrófico. Neste mesmo grupo, a avaliação inicial dos ovários mostrava 92,6% atróficos. Na avaliação final, os ovários de tamanho normal passaram para 27,3% e os atróficos para 72,7%. Assim, no grupo com indução pubertária, houve diferença significativa entre as avaliações ecográficas iniciais e finais, quer em relação ao tamanho do útero ($p < 0,001$), quer em relação ao tamanho dos ovários ($p = 0,004$).

Neste grupo de 79 doentes, ocorreram duas gestações, ambas em portadoras de ST com puberdade induzida (grupo 2). Uma delas terá sido espontânea e não evolutiva, numa mulher com cariótipo 45,X. Existem relatos de casos de anomalias cromossómicas na descendência e incidência aumentada de abortamentos em gravidezes espontâneas de mulheres com ST. Além disso, aquelas com anomalias estruturais de um dos cromossomas X têm risco de transmitir essa anomalia às suas filhas.²⁶

A outra gestação foi resultado de fertilização *in vitro* com doação de ovócitos numa mulher com mosaïcismo (45,X/46,XY), resultando em gravidez gemelar, aparentemente sem complicações maternas ou fetais. A fertilização *in vitro* com doação de ovócitos e a criopreservação de ovócitos ou tecido ovárico são as técnicas de reprodução assistida possíveis nestas doentes, sendo a primeira a mais frequente.²⁷ A doação de ovócitos tem sido usada entre as mulheres com ST desde que o tratamento se tornou disponível em meados dos anos 80.²⁸ No início, os resultados da gravidez não foram tão bons como aqueles obtidos noutras mulheres com insuficiência ovárica,^{29,30} mas pesquisas mais recentes demonstraram taxas de gravidez semelhantes às obtidas noutras mulheres com falência ovárica.³¹⁻³⁵ Também as taxas de aborto foram reduzidas, provavelmente devido a uma terapêutica de substituição hormonal mais adequada, com melhor preparação do útero. As taxas de gravidez por transferência de embriões têm variado entre 30-60%.²⁹⁻³⁵

A hipertensão arterial é um problema em gestações por doação de ovócitos que afecta até 30% dos casos^{36,37} e afecta também as mulheres com ST. As mulheres com ST têm outros factores de risco além da hipertensão. A dissecção da aorta é uma complicação grave, que afecta cerca de 2% destas mulheres por ano.³⁸ Uma gravidez pode aumentar o risco de dissecção em mulheres que têm já dilatação da aorta. Assim, é definitivamente indicado, antes de uma gravidez planeada, o diagnóstico cuidadoso desta comorbilidade utilizando ressonância magnética. Tendo em conta estes dois factores de risco, e um provável risco aumenta-

do de diminuição da tolerância à glicose nestas mulheres, o risco adicional de gestações gemelares não deve ser admitido. Assim, a transferência de um único embrião deverá ser um requisito.

A terapêutica de substituição hormonal adequada, preferencialmente 4 a 6 meses antes da transferência de embriões, é recomendada para optimização do útero para a gravidez.^{33,39}

A criopreservação dos folículos no tecido cortical do ovário é amplamente aplicada em mulheres jovens pré quimio ou radioterapia, com gestações bem-sucedidas após o descongelamento do tecido e do seu transplante posterior.⁴⁰⁻⁴² Tecnicamente, obtêm-se por biópsia laparoscópica pequenos fragmentos de tecido ovárico, tentando não danificar o tecido restante para não reduzir a probabilidade de gravidez espontânea no futuro.

CONCLUSÕES

No presente estudo, a maioria das doentes com Síndrome de Turner não apresentou puberdade espontânea (74,7% vs. 25,3%).

Comparando o grupo 1 (com puberdade espontânea)

com o grupo 2 (sem puberdade espontânea) registam-se diferenças estatisticamente significativas na distribuição dos cariótipos, nos níveis de FSH e nas dimensões do útero e ovários.

AGRADECIMENTOS

A Margarida Marques, do Serviço de Tecnologias e Sistemas de Informação do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, pelo tratamento bioestatístico dos dados.

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram a inexistência de fontes de financiamento. O presente trabalho foi previamente apresentado como comunicação oral no XIV Congresso Português de Endocrinologia e 64ª Reunião Anual da SPEDM, que decorreu no Porto no Centro de Congressos do Hotel Porto Palácio, de 24 a 27 de Janeiro de 2013.

REFERÊNCIAS

- Collett-Solberg P, Gallicchio C, Coelho S, Siqueira R, Alves S, Guimarães M. Endocrine diseases, perspectives and care in Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55:550-8.
- Gravholt C. Clinical practice in Turner syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2005;1:41-52.
- Hook E, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet.* 1983;64:24-7.
- Davenport M. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1487-95.
- Saenger P, Wikland K, Conway G, Davenport M, Gravholt C, Hintz R, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3061-9.
- Saenger P. Clinical manifestations and diagnosis of Turner syndrome (gonadal dysgenesis). Uptodate [Consultado em 2012 Nov 16]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
- Weiss L. Additional evidence of gradual loss of germ cells in the pathogenesis of streak ovaries. *J Med Genet.* 1971;8:540-4.
- Singh R, Carr D. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec.* 1966;155:369-75.
- Verlinde F. Foetal ovarian follicular reserve in Turner syndrome. In: P. Saenger, A.M. Pasquino, editors. *Optimizing Health Care for Turner Patients in the 2001st Century.* International Congress series no. 1212. Amsterdam: Elsevier; 2000. p.323.
- Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Italian Study Group for Turner's Syndrome. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1810-3.
- Tarani L, Lampariello S, Raguso G, Colloridi F, Pucarelli I, Pasquino AM, et al. Pregnancy in patients with Turner's syndrome: six new cases and review of literature. *Gynecol Endocrinol.* 1998;12:83-7.
- Hovatta O. Pregnancies in women with Turner's syndrome. *Ann Med.* 1999;31:106-10.
- Bondy C. Turner syndrome 2008. *Horm Res.* 2009; 71:S52-6.
- Alves S, Gallicchio C, Guimarães M, Santos M. Gonadotropin levels in Turner's syndrome: correlation with breast development and hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol.* 2003;17:295-301.
- Sybert V. Turner's syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE, editors. *Management of genetic syndromes.* 2nd ed. Wilmington: Wiley-Liss; 2005. p.589-605.
- Mazzanti L, Nizzoli G, Tassinari D, Bergamaschi R, Magnani C, Chiumeilo G, et al. Spontaneous growth and pubertal development in Turner's syndrome with different karyotypes. *Acta Paediatr.* 1994;83:299-304.
- Aso K, Koto S, Higuchi A, Ariyasu D, Izawa M, Igaki J, et al. Serum FSH level below 10 mIU/mL at twelve years old is an index of spontaneous and cyclical menstruation in Turner syndrome. *Endocr J.* 2010;57:909-13.
- Gilboa Y, Rosenberg T. Typical Turner's syndrome with 45 XO karyotype and normal menstruation. Cytogenic and histological findings. *Helv Paediatr Acta.* 1975;30:281-8.
- Jacquemun Y, Dumon J, Buytaert P. Ovarian function in the non-mosaic Turner syndrome; a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1989;30:87-191.
- Cools M, Rooman R, Wauters J, Jacquemyn Y, Du Caju M. A nonmosaic 45,X karyotype in a mother with Turner's syndrome and in her daughter. *Fertil Steril.* 2004;82:923-5.
- Styne D, Grumbach M. 45,X Turner's Syndrome. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of endocrinology.* 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p.1055-8.
- Mortensen K, Cleeman L, Hjerrild B, Nexø E, Loc H, Jeppesen EM, et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome-- influence of age. *Clin Exp Immunol.* 2009;156:205-10.
- Borgström B, Hreinsson J, Rasmussen C, Sheikh M, Fried G, Keros V, et al. Fertility preservation in girls with Turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:74-80.
- Cleemann L, Hjerrild B, Lauridsen A, Heickendorff L, Christiansen J, Mosekilde L, et al. Long-term hormone replacement therapy preserves bone mineral density in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:251-7.
- Werther G. Australasian Paediatric Endocrine Group. Turner Syndrome Management Guidelines. [consultado em 2012 Nov 09]. Disponível em: http://www.apeg.org.au/portals/0/documents/turner_posstate.pdf
- Verschraegen-Spae MR, Depypere H, Speleman F, Dhondt M, De Paepe A. A familial Turner syndrome. *Clin Genet.* 1992;41:218-20.
- Kavoussi S, Fisseha S, Smith Y, Smith G, Christman G, Gago L. Oocyte cryopreservation in a woman with mosaic Turner syndrome: a case report. *J Reprod Med.* 2008;53:223-2.
- Gutiérrez Gutierrez AM, Grimalt L, Remohí J, Pellicer A. Twin pregnancy after oocyte donation in a woman with Turner syndrome. *Ginecol Obstet Mex.* 1994;62:82-4.
- Rogers PA, Murphy CR, Leeton J, Hoise MJ, Beaton L. Turner's syndrome patients lack tight junctions between uterine epithelial cells. *Hum Reprod.* 1992;7:883-5.
- Yaron Y, Ochshorn Y, Amit A, Yovel I, Kogosowki A, Lessing JB. Patients with Turner's syndrome may have an inherent endometrial abnormality affecting receptivity in oocyte donation. *Fertil Steril.* 1996;65:1249-52.
- Press F, Shapiro HM, Cowell CA, Oliver GD. Outcome of ovum donation

- in Turner's syndrome patients. *Fertil Steril*. 1995;64:995–8.
32. Khastgir G, Abdalla H, Thomas A, Korea L, Latache L, Studd J. Oocyte donation in Turner's syndrome: an analysis of the factors affecting the outcome. *Hum Reprod*. 1997;12:279–85.
 33. Foudila T, Soderstrom-Anttila V, Hovatta O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. *Hum Reprod*. 1999;14:532–5.
 34. Delbaere A, Englert Y. Turner's syndrome and oocyte donation. *Gynecol Obstet Fertil*. 2002;30:970–8.
 35. Bodri D, Vernaev V, Figueras F, Vidal R, Guillén JJ, Coll O. Oocyte donation in patients with Turner's syndrome: a successful technique but with an accompanying high risk of hypertensive disorders during pregnancy. *Hum Reprod*. 2006;21:829–32.
 36. Söderström-Anttila V, Tiitinen A, Foudila T, Hovatta O. Obstetric and perinatal outcome after oocyte donation: comparison with in-vitro fertilization pregnancies. *Hum Reprod*. 1998;13:483–90.
 37. Wiggins D, Main E. Outcomes of pregnancies achieved by donor egg in vitro fertilization — a comparison with standard in vitro fertilization pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:2002–6.
 38. Karnis MF, Zimon AE, Lalwani SI, Timmreck LS, Klipstein S, Reindollar RH. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey. *Fertil Steril*. 2003;80:498–501.
 39. Hovatta O, Hreinsson JG, Fridström M, Borgström B. Fertility and pregnancy aspects in Turner syndrome. *International Congress Series*. 2006;1298:185–9.
 40. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2004;364:1405–10.
 41. Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2005;353:318–21.
 42. Hovatta O. Methods for cryopreservation of human ovarian tissue. *Reprod Biomed Online*. 2005;10:729–34.

Márcia ALVES, Margarida BASTOS, Teresa ALMEIDA SANTOS, Francisco CARRILHO

Função Gonadal na Síndrome de Turner

Acta Med Port 2013;26:655-663

Publicado pela **Acta Médica Portuguesa**, a Revista Científica da Ordem dos Médicos

Av. Almirante Gago Coutinho, 151

1749-084 Lisboa, Portugal.

Tel: +351 218 428 215

E-mail: submissao@actamedicaportuguesa.com

www.actamedicaportuguesa.com

ISSN:0870-399X | e-ISSN: 1646-0758



ACTA MÉDICA
PORTUGUESA

