

DISGENESIA GONÁDICA

A primeira sistematização de pacientes classificadas como portadoras de disgenesia gonádica foi realizada por Turner, em 1938, descrevendo um grupo de jovens mulheres com amenorréia primária, infantilismo sexual, baixa estatura e malformações somáticas.

Descrições vagas já haviam sido feitas por Federman (1920-1930), que salientava a ausência congênita de ovários em determinado grupo de mulheres.

Em estudos posteriores, foi se observando uma grande variedade de mulheres que apresentavam gônadas em fitas.

Albright, em 1942, demonstrou que estas pacientes após a idade esperada da puberdade, eliminavam pela urina altos teores de gonadotrofinas hipofisárias, fato que responsabilizava a insuficiência gonadal como origem da síndrome, confirmado posteriormente pelo exame anátomo-patológico das gônadas que, microscopicamente, mostravam apenas tecido colágeno do tipo estroma ovariano, desprovidos de elementos germinativos. Excepcionalmente podemos encontrar raros folículos germinativos e, segundo Hauser, restos gonádicos do tipo células hilares,

são observados com maior freqüência.

Segundo Baramki, a disgenesia gonádica é conceituada como uma condição caracterizada por gônadas em fita, com ausência de células germinativas, e desenvolvimento dos órgãos genitais internos e externos no sentido feminino.

O termo disgenesia gonadal é a denominação mais atual, tendo sido anteriormente chamada de aplasia, agenésia ou disgenesia ovariana; essas denominações foram abandonadas, pois as gônadas em fitas não apresentavam características próprias do ovário.

As disgenesias gonadais são classificadas em cinco grandes grupos:

1. Disgenesia gonádica pura — quando apresentam gônadas em fita, estatura normal e ausência de malformações;
2. Síndrome de Turner — pacientes com pequena estatura, gônada em fita e presença de malformações somáticas;
3. Síndrome de Bonnevie-Ullrich — quando apresentam estatura normal, gônadas em fita e presença de malformações;
4. Síndrome de Roessle — pacientes com baixa estatura, gônadas em fita e ausência de malformações;

5. Disgenesia gonádica assimétrica — quando apresentam uma gônada em fita e, contralateralmente, gônada diferenciada precariamente; a estatura variável, bem como a presença ou não de malformações.

Bahner e col. descreveram paciente fértil, com baixa estatura, e cariótipo XO, demonstrando como fora dito anteriormente, a presença em caráter excepcional de elementos germinativos nas fitas.

II. ETIOPATOGENIA

A etiopatogenia é compreendida em dois tópicos principais: a embriologia e a citogenética.

1 Embriologia

De grande importância foi a pesquisa de Jost, que demonstrou, pela remoção dos testículos de coelhos em vários estágios da gestação, sem interrompê-la, que ocorriam as seguintes influências na diferenciação genital:

1 — Castração antes do 19.º dia, mesmo com cariótipo masculino, ocorria a diferenciação feminina, desenvolvimento de útero, tubas, regressão dos ductos de Wolff e desenvolvimento dos genitais externos femininos.

2 — Castração no 21.º dia, época em que já ocorreu a maturação dos ductos de Wolff (vesícula seminal e deferente), não há regressão das estruturas, mas ocorre bloqueio da diferenciação posterior. Os genitais internos são masculinos e os genitais externos são femininos.

3 — Gonadectomia em fases mais tardias, quando já houve diferenciação dos genitais externos, o fenótipo será masculino.

4 — A remoção de ovários de embriões com cariótipo feminino não exerce influência alguma, há desenvolvimento normal dos ductos de Müller.

Com estas observações, ficou clara a influência do testículo fetal para a diferenciação masculina e inibição da dife-

renciação feminina dos ductos e primórdios dos genitais externos. Esta função testicular não pode ser considerada como endocrinológica, pois a hipofisectomia no 19.º dia não exerce influência nos genitais internos, porém, impede a masculinização externa. Esse fenômeno foi demonstrado pelas seguintes experiências: 1.º) A remoção unilateral do testículo promove desenvolvimento homolateral dos ductos de Müller, havendo porém, virilização externa.

2.º) A gonadectomia bilateral e a administração de testosterona exógena ocasiona evolução normal dos ductos de Wolff, mas não impede o desenvolvimento dos ductos de Müller.

3.º) Em cultura de tecidos, os ductos de Müller diferenciam-se no sentido feminino.

Conclui-se desses resultados:

1 O efeito da gônada embrionária é local, e mais do tipo indutor ou organizador do que hormonal; 2. Essa indução tem componentes separados: a estimulação dos ductos de Wolff e inibição dos ductos de Müller, sendo que a testosterona só consegue o primeiro efeito; 3. O desenvolvimento dos ductos de Müller provém de potencial próprio do crescimento dos primórdios genitais e não do efeito do estrógeno materno circulante.

Segundo Berger e col., o distúrbio em fases precoces da embriogênese, que poderia levar à diferenciação anômala das gônadas, poderia ser oriundo de agressão de natureza tóxica, viral ou mesmo de origem desconhecida, mas por esse mecanismo não se poderia explicar o caráter familiar de algumas disgenesias gonádicas.

2. Citogenética

É importante conhecermos o papel dos gonossomos Y e X. Assim, de trabalhos em animais e posteriormente comparados no homem, ficou demonstrada a necessidade do Y para a diferenciação masculina, de tal forma que na literatura ainda não foi descrito nenhum caso de testículo normal na ausência de gonossomo

Y. Mas isso não é tudo, visto que existem pacientes com diferenciação feminina portadoras de disgenesia gonádica e que poderia ser explicada por um Y defeituoso ou por um outro fator local que bloqueie a sua expressão.

Hoje sabe-se que o Y, além de controlar o desenvolvimento da gônada, é importante na manutenção da integridade somática. Como exemplo temos a alta incidência de abortos 45,X, e os elementos assim constituídos que sobrevivem, apresentam inúmeras anomalias somáticas.

A localização dos determinantes masculinos no Y parece ser no seu braço curto.

O gonossomo X tem situação diferente do Y. Conhecem-se cerca de 75 desordens ligadas ao X e, como não são conhecidas as perturbações ligadas ao Y, essas anomalias ligadas ao X são chamadas de ligadas ao sexo.

Devemos ter conhecimento da existência de genes dominantes e de genes recessivos; isto é importante, pois os estigmas de caráter dominante manifestam-se em dose genética única e afetam tanto homem como mulher; já os recessivos manifestam-se apenas em dose dupla, e a maioria deles apenas no homem.

A presença de um gonossomo X é indispensável para a viabilidade do indivíduo. Comparando com os achados da síndrome de Turner, tudo indica que, para o desenvolvimento do ovário normal, é necessária a presença de dois gonossomos X, visto serem as pacientes 45,X portadoras de gônadas em fitas. O braço curto do X exerce maior controle que o braço longo no crescimento e desenvolvimento de anomalias, mas são igualmente importantes no desenvolvimento dos ovários.

Lyon fez a hipótese de que em alguma época da vida fetal, cada célula na mulher, de maneira independente, ao acaso, e permanentemente, inativa um dos gonossomos X. Esse fenômeno, chamado de lyonização do cromossomo X, explica a ausência de consequência fenotípica

maior do segundo X.

Todavia, a hipótese de Lyon deve ser considerada com certas restrições, pois está demonstrado que o número de X é importante, visto serem diferentes os fenótipos nos indivíduos XY, XX, XXY e XXX.

O gonossomo X inativado apresenta-se como a cromatina sexual vista junto à membrana nuclear de células femininas, descrita por Barr em 1949, de grande importância no estudo genético.

De acordo com Federman, as anomalias cromossômicas que podem levar ao aparecimento de disgenesias gonádicas são:

- 1.º) Ausência do segundo cromossomo sexual, que pode ser oriundo da fertilização de um gameta haplóide por um gameta anormal, ou por perda de um cromossomo após a fertilização, durante as divisões mitóticas.

- 2.º) Deleção de parte do gonossomo, ou seja, ocorre perda de parte do cromossomo.

- 3.º) Translocações, que são as trocas de porções dos gonossomos para autosso-mos e vice-versa.

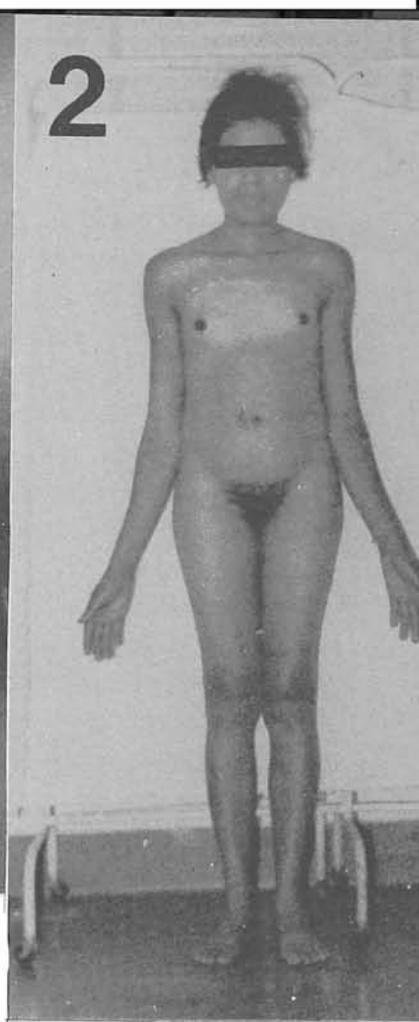
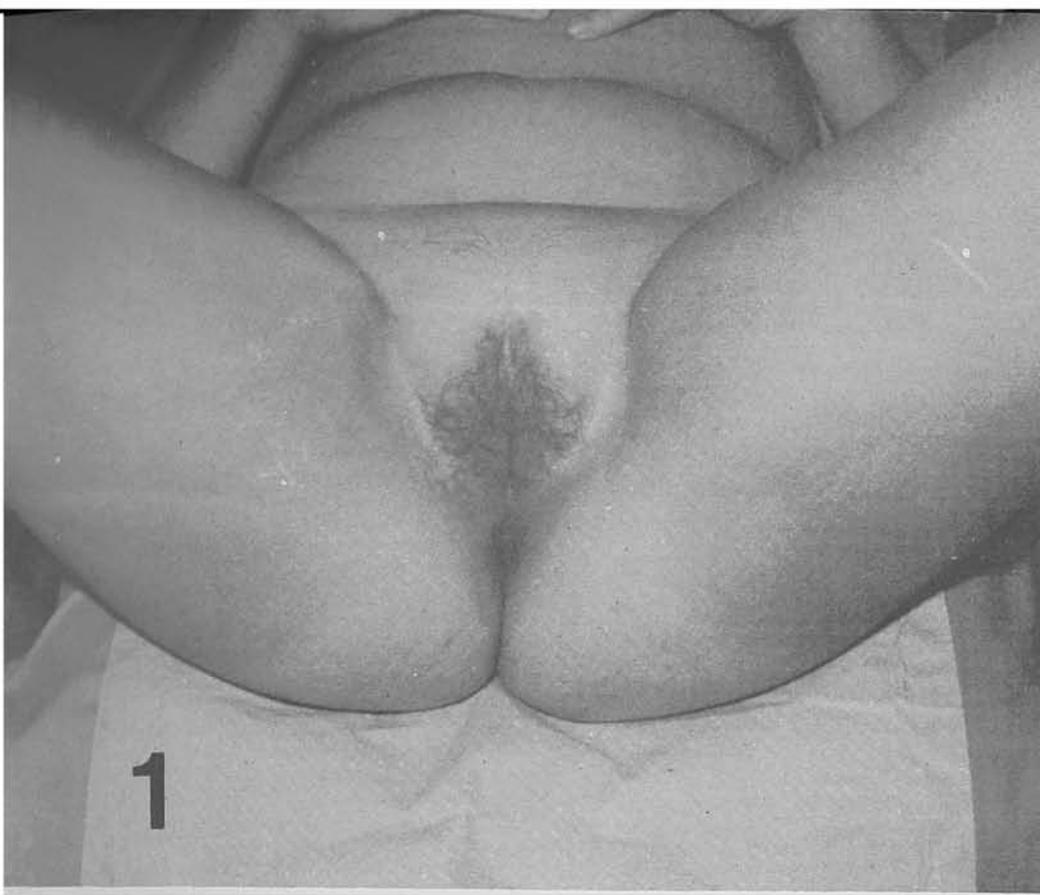
- 4.º) Isocromossomia, para o braço longo ou curto dos gonossomos — resultado de divisão anômala, onde o centrômero divide-se transversalmente, resultando cromossomos com dois braços idênticos.

- 5.º) Mosaicismo, que é a presença de duas ou mais linhagens celulares em um mesmo indivíduo; resulta provavelmente da perda na anáfase de um dos gonossomos ou também pela não disjunção na primeira divisão do zigoto XX ou XY.

De acordo com Berger e col., entre as anomalias gênicas seria freqüente a herança gênica autossômica ou ligada ao sexo. Kinch e col. acreditam ser a anomalia gênica esporádica mais freqüente.

III. QUADRO CLÍNICO

Nas disgenesias gonádicas, a despeito das gônadas indiferenciadas, a diferenciação dos órgãos genitais externos e internos é feminina.

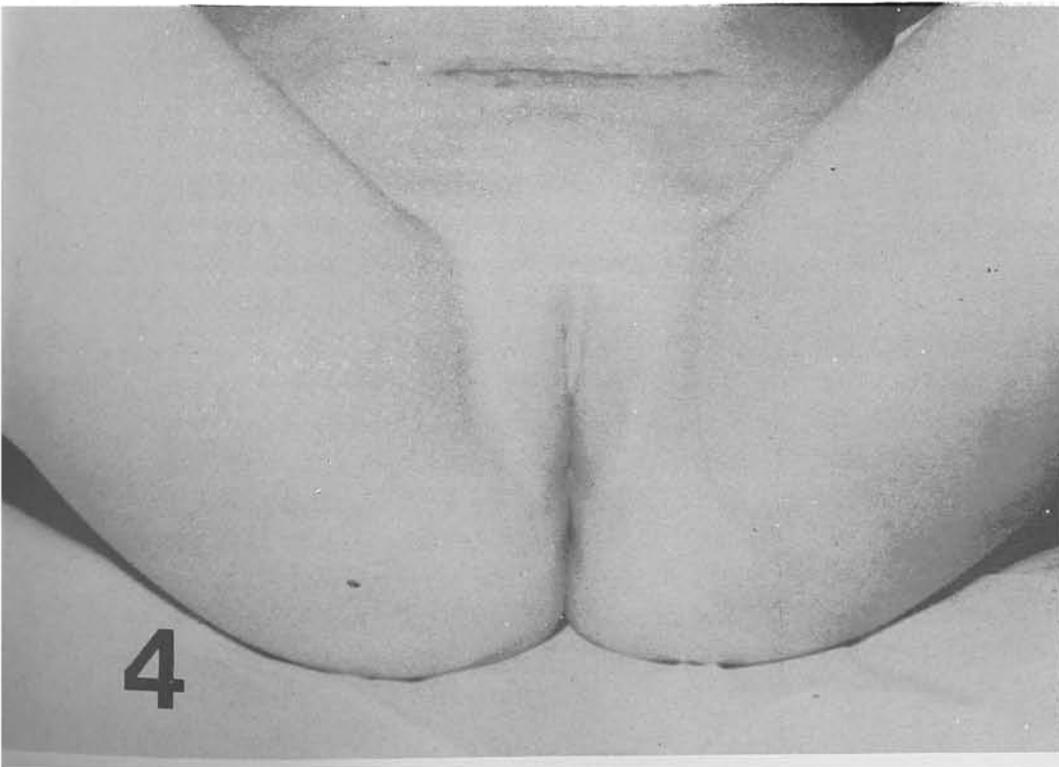
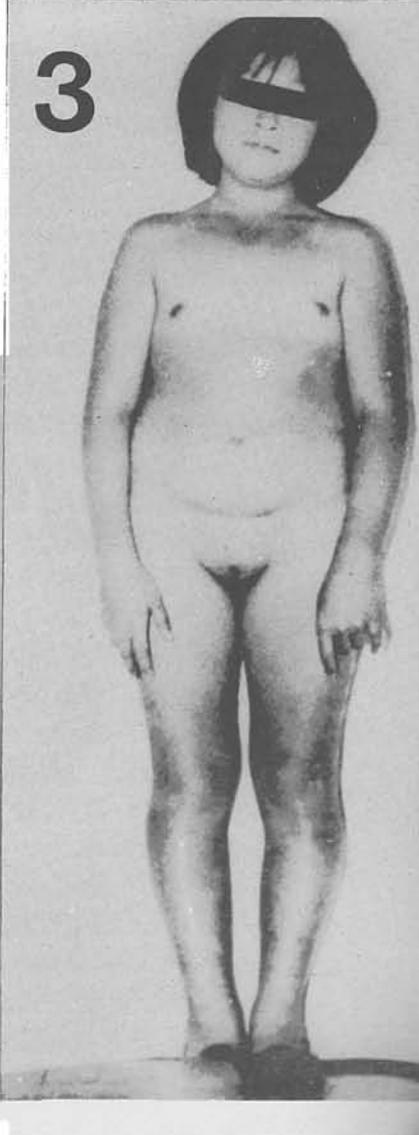


ig. 1 — Disgenesia gonádica. Genitais externos com virização

ig. 2 — Disgenesia gonádica. Fenótipo sem malformações

ig. 3 — Disgenesia gonádica. Fenótipo com malformações.

ig. 4 — Disgenesia gonádica. Aspecto dos genitais externos



Como vimos na introdução, existem quadros com ou sem malformações, bem como estatura normal ou pequena. Nos primeiros anos de vida, poderemos observar nas pacientes portadoras de síndrome de Turner e Bonnevie-Ullrich, anomalias como: linha de implantação baixa dos cabelos na nuca, membranas epicantais internas, palato alto e arqueado e exuberância de pele cervical, chamada de pescoço alado.

A baixa estatura na síndrome de Turner e de Roessle pode ser observada na época do nascimento, mas salienta-se com o desenvolvimento no decorrer dos anos, sendo a estatura final quase sempre inferior a 1,45 m.

Na época da adolescência, independentemente do tipo de disgenesia gonadal, como foi classificada na introdução, todas apresentam sinais e sintomas comuns. Assim, na época esperada da puberdade, acontece amenorréia primária e a falta de sinais oriundos de efeitos estrogênicos. Excepcionalmente essas pacientes poderão menstruar esporadicamente, bem como desenvolverão mamas e pelos. A genitália externa e interna permanecem infantis. Nas disgenesias gonádicas puras, a estatura será normal ou eunucóide.

Em alguns casos poderemos observar a hipertrofia do clítoris e presença de pelos, sendo mais freqüentes nas disgenesias gonadais assimétricas e nas disgenéticas, onde se observa nas fitas elementos semelhantes às células de Leydig; Baramki sugere que esses sinais androgênicos poderiam advir de hiperfunção adrenal.

Comuns às síndromes de Turner e de Bonnevie-Ullrich, são as malformações somáticas denominadas de hábito Turneriano e, entre estas, as mais freqüentes são: pescoço alado (64%), implantação baixa dos cabelos na nuca, rosto senil, cúbito valgo (60%), estenose aórtica (10%), hipertensão arterial (25%), tórax em escudo, anomalias renais, doença tireoideana autoimune (Hashimoto), diabetes, encurtamento do 4.º e 5.º metacarpianos e outras

menos freqüentes.

De acordo com o quadro clínico visto, podemos conceituar as disgenesias gonadais de forma mais ampla: são pacientes com fenótipo feminino, algumas vezes com sinais de virilização, suas gônadas são em fitas, a genitália externa e interna, bem como a diferenciação dos caracteres sexuais conservam as características infantis do tipo feminino, a estatura podendo ser normal ou baixa e, finalmente, apresentam ou não malformações somáticas.

IV DIAGNÓSTICO

A suspeita diagnóstica de disgenesia gonadal poderá ser feita nos primeiros anos de vida ou mesmo na infância, nas pacientes portadoras de anomalias somáticas, conhecidas como de hábito Turneriano, ou então na época esperada da puberdade, quando não acontecem as modificações previstas para esta fase.

Os antecedentes pessoais ou familiares na grande maioria das vezes não nos auxiliam na propedêutica.

O diagnóstico definitivo será obtido com o auxílio de exames laboratoriais.

O estudo citogenético, constando de cromatina sexual e cariótipo leucocitário, nos mostrará pacientes cromatina negativa, cujo cariótipo poderá ser 45,X ou 46,XY, ou então cromatina positiva, com cariótipo 46,XX.

Alguns casos mostrarão percentagens duvidosas de cromatina sexual, que nos fará suspeitar de mosaicos, como: 45,X/46,XX, ou 46,XY/46,XX, ou outras linhagens.

Outro exame importante será a pneumopelvigrafia ou laparoscopia, que nos mostrará a presença de gônadas em fitas, ou gônada em fita, e, contralateralmente, uma gônada rudimentar. Nesses exames podemos ainda observar o acentuado infantilismo dos órgãos genitais internos e, particularmente na Laparoscopia, praticar a biópsia das gônadas.

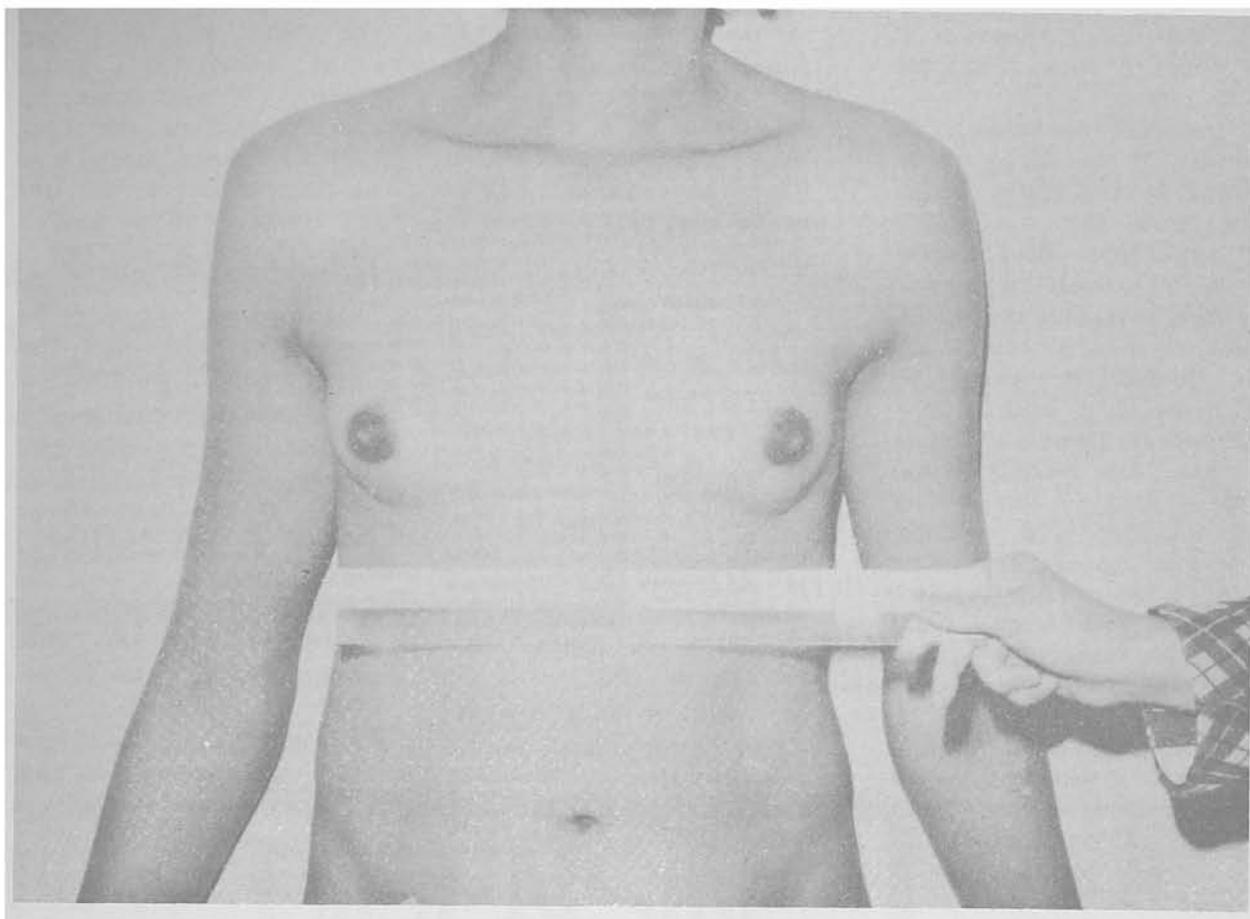


Fig. 5 — Disgenesia gonádica. Aspecto das mamas após tratamento

Raios X de mãos e punhos são importantes para compararmos a idade óssea com a cronológica.

As gonadotrofinas hipofisárias, como foi descrito anteriormente, costumam apresentar-se em níveis elevados após a época da puberdade.

Exames que podem ser realizados, não sendo indispensáveis, são: citologia funcional e dosagem de estrógenos e 17-KS, que mostram níveis baixos.

V. TRATAMENTO

A terapia das disgenesias gonádicas fundamenta-se em apoio psicológico, orientando a paciente quanto às suas restrições e valorizando as suas possibilidades.

O tratamento hormonal é utilizado para conseguir-se o desenvolvimento dos caracteres sexuais, bem como ocasionar menstruações por privação hormonal. Uti-

liza-se de início ciclos de 21 dias com etinil-estradiol 0,1 mg diárias, até conseguir-se bom desenvolvimento, época em que se adicionará 10 mg diárias de medroxiprogesterona, nos últimos 10 dias do ciclo artificial, para prevenir-se hiperestimulação estrogênica.

Nas pacientes com pequena estatura, tentou-se usar hormônios de crescimento, porém não surtiu resultados satisfatórios.

A gonadectomia é uma polêmica. Federman é favorável à extirpação das gônadas em pacientes que possuam Y no seu cariótipo. Baramki refere dúvidas a tal conduta.

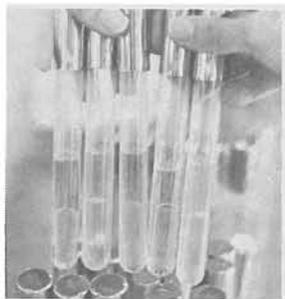
Em nosso serviço preconizamos a gonadectomia bilateral, visto serem desprovidas de funcionamento endócrino e apresentarem tendência a degeneração em 7 a 9% dos casos, independentemente de haver Y ou não no cariótipo.

BIBLIOGRAFIA

1. ALBRIGHT, F.; Smith, P. H. & Fraser, R. *Amer. J. Sc.*, 204: 625, 1942.
2. BAHNER, F.; Schwartz, C.; Harden, D. G.; Jacobs, P. A.; Hiens, H. A. & Walter, K. *Lancet*, 2: 100, 1960.
3. BARTALOS, M. & Baramki, T. A. — *Medical Cytogenetics*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1967.
4. BERGER, R.; Binoux, M.; Chassan, E. & Léjeune, J. — *Dysgénese Gonádica pure familiale*. *Ann. Endocrin. (Paris)*, 33: 35, 1972.
5. BAGNOLI, V. R. — *Estudo da Ação Estrogênica na Mama de Pacientes com Disgenesia Gonádica Pura*. Tese — F.M.U. S.P., São Paulo, 1973.
6. BAGNOLI, V. R.; Fonseca, A. M. da; Santinho, M. J. B.; Halbe, H. W.; Clauset, R. M. B.; Vieira, C. & Gallucci, J. — *Disgenesia Gonádica Pura, Varianete XY*. Apresentação de Quatro Novos Casos, Revisão da Literatura; Etiologia e Conduta. *Mat. e Inf.*, 32 (3): 291, 1973.
7. BAGNOLI, V. R. & Halbe, H. W. — *Disgenesia Gonádica*. In *Ginecologia Endócrina*. São Paulo. Berlimed, 1973.
8. BAGNOLI, V. R. & Vieira, C. — *Tratamento dos Estados Intersexuais*. *Ginecologia Atual*, Agosto: 32, 1974.
9. FEDERMAN, D. D. — *Abnormal Sexual Development*. Philadelphia, W. B. Saunders, 1967.
10. JOST, A. — *Recherches Sur le Controle Hormonal de L'Organogenèse Sexuelle du Lapin et Remarques Sur Certaines Malformations de L'Appareil Génital Humain*. *Gynecol. Obstet.*, 49: 44, 1950.
11. JONES, H. W. & Scott, W. J. — *Hermafroditismo, Anomalias Genitales y Transtornos Endócrinos Afines*. Barcelona, Labor, 1975.
12. KINCH, R. A. H.; Plunkett, E. R.; Smouth, M. S. & Carr, D. H. — *Primary Ovarian Failure*. A *Clinical Pathological and Cytogenetic Study*. *Amer. J. Obst. Gynec.*, 91: 630, 1963.
13. LYON, M. F. — *Amer. J. Hum. Genet.*, 14: 135, 1962.
14. MONEY, J. — *Problemas Intersexuais*. *Textbook of Gynecologic Endocrinology*. New York, Harper & Row, 1973.
15. RODRIGUES De Lima G. — *Funções e disfunções Endócrinas em Ginecologia e Obstetrícia, II*. São Paulo, Manole, 1975.
16. TURNER, H. H. — *A Syndrome of Infantilism, Congenital Webbed Neck, and Cubitus Valgus*. *Endocrinology*, 23: 566, 1938.
17. WARKANY, J. — *Congenital Malformations*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1971.

Poluição é doença. E tem cura.

Essa doença chamada poluição tem cura. E seu remédio é tecnologia de saneamento ambiental. Um remédio que a Cetesb fabrica e receita diariamente. O trabalho da Cetesb é estudar, pesquisar e indicar a melhor maneira de afastar as criaturas humanas de tudo o que esteja sujo, poluído ou contaminado. Hoje, a Cetesb é a maior empresa latino-americana desenvolvendo tecnologia de saneamento ambiental. O ar, o solo e a água estão sob constante vigilância da Cetesb em suas múltiplas atividades de saneamento. Eis alguns dos serviços que a Cetesb lhe oferece, mesmo que seu projeto ainda esteja em fase de planejamento: controle de qualidade do meio ambiente; controle de qualidade de materiais e equipamentos destinados ao saneamento ambiental, por meio de acompanhamento na fábrica, inspeções e ensaios; assistência técnica especializada em exames de projetos, supervisão de serviços e obras, operação e manutenção de sistemas operacionais; treinamento e aperfeiçoamento de pessoal especializado. Você pode utilizar todo o conhecimento da Cetesb em saneamento ambiental. E só nos escrever ou nos visitar.



Cetesb

Cia. Estadual de Tecnologia de Saneamento Básico e de Defesa do Meio Ambiente
Av. Prof. Frederico Hermann Jr., 345 - Tel.: 210-1100 -
Telex: 22-22246 - CEP 05459 - SP

FERNANDO MAURO PIRES ROCHA

CRM 4667 CPF 005288448

OPERAÇÕES - MOLÉSTIAS DAS SENHORAS - VARIZES

CONSULTÓRIOS:

MANHÃ:

HOSPITAL E MAT. ALVORADA
Rua Botafogo, 438 - Fone: 240-4103
Pronto Socorro ALVORADA
Av. Ibirapuera, 1954 - Tels. 70-0000 - 70-0944

TARDE:

Av. Santo Amaro, 502 (Sobrado) - das 13 às 18 horas
Telefone: 282-2104

RESIDÊNCIA:

Rua Jaques Felix, 545 - Telefone: 240-8672
Villa Nova Conceição

DEBEN-AP

medicação
antiemética



DIGENSIN

perturbações
digestivas



EMS

expectorante



EMS - INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA LTDA.
Rua Com. C. Mário Gardano, 450
S. Bernardo do Campo S. Paulo