

DISGENESIA GONADAL

Estudo comparativo entre dois casos

ARNALDO N. FERRARI (*)

O primeiro caso descrito que poderia nos dias de hoje ser tomado como disgenesia gonadal foi descrito por Pich (Cit 11), em 1937. Um ano mais tarde, Turner (Cit 2) descreveu os caso de sete moças que atribui serem portadoras do "Síndrome de Infantilismo Pterigium coli, congênito e cubitus valgus". Entretanto Turner apenas descreveu estes casos; foram Varney e col. (16) e Albright e col. (Cit 11) que associaram este síndrome com níveis altos de gonadotrofinas urina-rias.

Isto representava então que a função ovariana deveria estar seriamente diminuída. Em função deste achado, alguns autores como Wilkins (18), reconhecem que somente a partir desta data foi delimitada como entidade clínica, passando-a chamar síndrome de agenesia ovariana ou de Turner.

Antes desta data tinham sido descritos aproximadamente 20 casos, frutos de achados operatórios ou de autópsia. E, até então, era considerado entidade relativamente rara.

Desde então, a casuística mundial enriqueceu-se enormemente, tendo seguramente, tendo seguramente sido publicados mais de 200 casos, segundo os trabalhos por nós compilados.

Após os trabalhos clínicos de Jost (12), Wells (17) Raynaud (15) que demonstraram o efeito da castração no desenvolvimento do tracto genital de cer-

tos embriões antes da diferenciação do sexo, novos rumos foram tomados.

Para Wilkins (18) sugeriu que nestas espécies, independentemente do aspecto cromossômico, todos os indivíduos sem gonadas se desenvolvem como fêmeas e a diferenciação masculina somente pode ocorrer quando os testículos estão presentes.

A comprovação desta assertiva foi possível após os trabalhos de Barr (1) sobre a determinação cromossômica do sexo, realizada por Décourt (3), em São Paulo e outros (14, 18) que independentemente, demonstraram a alta proporção de pacientes com agenesia ovariana portadoras de sexo cromossômicamente masculino.

Numerosas designações foram aplicadas a este síndrome que inicialmente chamou-se de "Síndrome de Turner", agenesia ovariana, Bonnevie-Ulrich, insuficiência ovariana primitiva com baixa estatura, ovários rudimentares, infantilismo com aumento de excreção de FSH proveniente da aplasia gonadal etc. (2, 6, 13, 18).

Gordon (9), introduziu o termo "disgenesia gonadal", ao passo que Scott e Jones (11) preferem o de "aplasia gonadal". Conforme razões expostas em trabalho anterior (5), preferiremos a designação de DISGENESIA GONADAL, para designar este síndrome.

Clinicamente, os achados mais fre-

(*) Colaborar de Ensino da Cátedra de Clínica Ginecológica; Diretor do Departamento de Endocrinologia e Esterilidade. Serviço do Prof. Fradique Correa Gomes.

qüentes são os seguintes: amenorréia primária, baixa estatura, diferenças de envergadura, retardamento na ossificação, pêlos pubianos presentes, porém escassos, aspecto infantil. mamas sem desenvolvimento, infantilismo genital, cubitus valgus, hipertensão arterial, "pterigium coli".

DIAGNÓSTICO

Relativamente simples quando se tem em mente a entidade em aprêço. O que chama atenção é a baixa estatura e o infantilismo genital em relação à idade da paciente que em geral vem à consulta por amenorréia primária.

O laboratório fornece os seguintes dados: estrógenos baixos, gonadotrofinas elevadas, pregnandioli baixo ou nulo, 17 ceto-esteróides e 11 corticóides normais, metabolismo básico e captação do iodo radioativo pela tireóide, dentro dos limites da normalidade.

Numa apreciável proporção de pacientes, os cromossomos sexuais são do tipo masculino.

A delimitação da idade óssea pode revelar um retardamento na ossificação.

A laparotomia revela dois cordões fibrosos em lugar dos ovários, sendo estes constituídos por um tecido que foi erroneamente tomado por estroma ovariano.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com especial atenção entre os nanismos de origem hipofisária e tireóidea.

TRATAMENTO

Wilkins (18), sugere o uso de metil testosterona (15 a 25 mg diários) para fins de crescimento e provocar junto com os estrógenos, o aparecimento e manutenção dos pêlos pubianos e axilares. Posteriormente, passou a indicar os andrógenos de ação prolongada.

Ultimamente, andrógenos de ação predominantemente antabolizante começam a ser utilizados.

Os estrógenos são utilizados durante três semanas na dose de 1 mg diário, de estilbestrol ou estradiol e a progesterona (ou nor-progesterona), na terceira semana de tratamento na dosagem total de 100/200 mg.

Com este esquema obteremos menstruações regulares e caso a ossificação não estiver consolidada o crescimento linear e nos diversos diâmetros far-se-á numa forma satisfatória.

MATERIAL E MÉTODOS

Como material foram utilizados duas pacientes que vieram à consulta no Ambulatório de Endocrinologia e Esterilidade da Cátedra de Clínica Ginecológica da Faculdade de Medicina de Pôrto Alegre.

Como métodos utilizamos os de rotina neste ambulatório para os exames clínicos. Os exames laboratoriais foram efetuados na Cátedra de Química Biológica da Faculdade de Farmácia de Pôrto Alegre.

As dosagens de gonadotrofinas foram realizadas no Laboratório de Hormonologia da Cátedra de Clínica Ginecológica de P. A. e do Instituto de Ginecologia da Universidade do Brasil.

Os exames anátomo-patológicos na Cátedra de Anatomia e Fisiologia Patológicas.

O metabolismo básico e a captação do Iodo radioativo pela tireóide na Cátedra de Terapêutica Clínica.

Os Exames radiológicos no Gabinete de Radiologia da Santa Casa de Misericórdia de Pôrto Alegre.

A cromatina sexual e os esfregaços vaginais foram apreciados nas Cátedras de Clínica Ginecológica da F.M.P.A. e no Instituto de Ginecologia da Universidade do Brasil.

OBSERVAÇÃO N.º 1

O. B., 31 anos, branca, solteira, natural de Tapes, data da 1.^a consulta, 25 de julho de 1958.

Registro n.º 1533.

Queixa: Relata que nunca menstruou. Desde os 17 anos apresenta em diversos períodos cefaléia frontal. Apresenta ainda fenômenos dispépticos e insônia. Refere que não cresceu satisfatoriamente.

Passado mórbido: Doenças comuns à infância, aos 30 anos foi colecistectomizada por litíase biliar. Sempre teve dificuldade na escola para aprender.

História mórbida familiar: Pai sa-

dio e normal, mãe de estatura pouco superior à sua porém normal; 3 irmãs saudáveis e normais que menstruam normalmente.

Exame geral: Biótipo longilínea estênica, altura 1m38; peso 33,5 kg.; estado geral regular facies lembrando a gerdérmica; pele úmida e elástica; unhas quebradiças; tecido celular sub-cutâneo sem infiltrações; distribuição pilosa escassa na região axilar e pubiana; medidas braço-braço 1m52; Tensão arterial 140x105; pulso 84 b.p.m.; desdobramento da 1.^a bulha no fóco tricuspide, 2.^a bulha hiperfonética no fóco aórtico, sopro sistólico grau II no fóco mitral e sopro sistólico grau III no fóco aórtico; demais órgãos e aparelhos s/p; psiquismo lúcido com certo grau de debilidade mental, "Cubitus valgus".

Exame Ginecológico: Abdomem depressível com cicatriz de colecistectomia; genitais externos do tipo infantil; pelos pubianos escassos; himem íntegro.

Toque retal palpa saliência mediana e dois cordões fibrosos. Mamas sem desenvolvimento.

Com o diagnóstico de Disgenesia gonadal resolvemos efetuar uma laparoto-

mia exploradora, o que foi efetivamente realizado em 27-5-59.

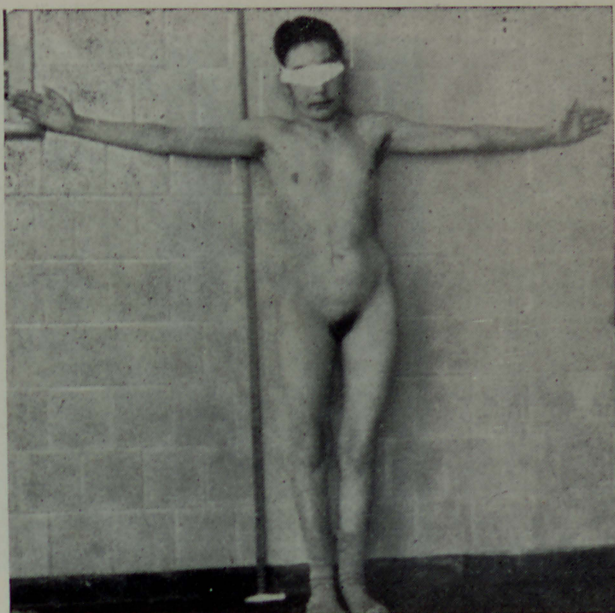
Descrição do ato operatório: Incisão de Pfannestiel, incisão dos diversos planos, abertura do peritoneo. Constatamos um útero e trompas de aspeto infantil (menina de aproximadamente 7 anos) em lugar dos ovários dois cordões fibrosos que retiramos um pequeno fragmento para exame anátomo-patológico.

Fechamento da parede por planos síntese da pele com agrafes.

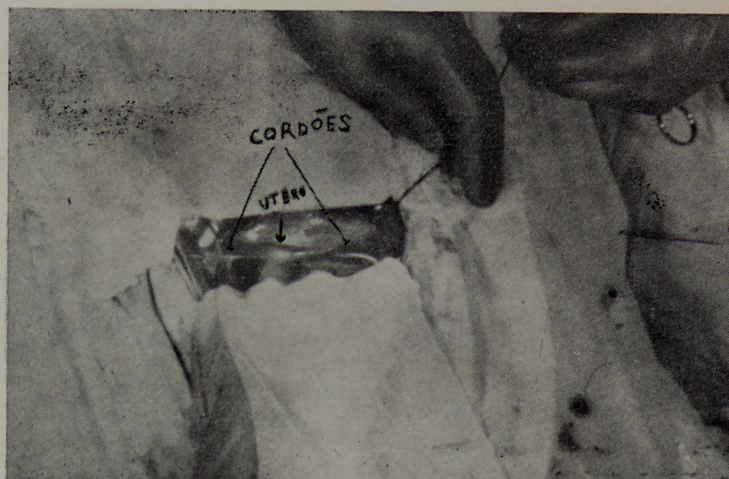
Pós-operatório sem novidades, alta em 3-7-59.

Foi instituída uma terapêutica estrogênica durante 3 semanas com nortrogesterona na 4.^a semana. Em vista da consolidação das epífises ósseas administramos somente em alguns ciclos a metil testosterona mais com o fito de estimular o crescimento dos pêlos tanto axilares como pubianos.

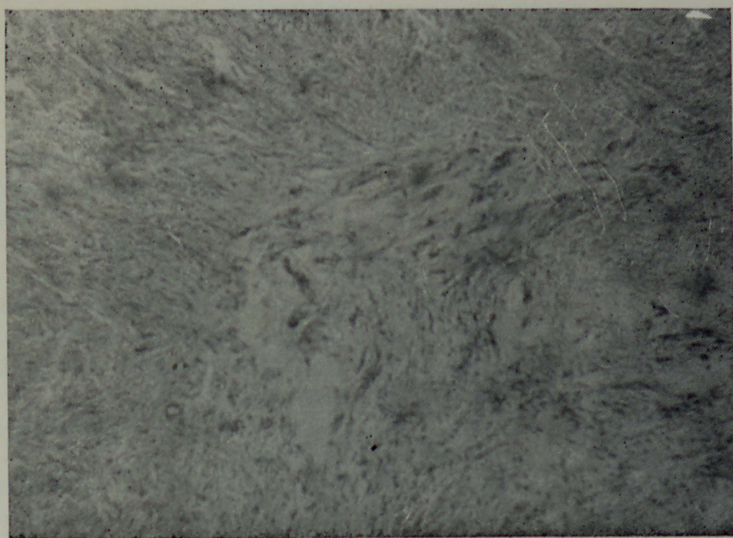
A paciente sob medicação vem menstruando normalmente porém em nada foi afetado o seu crescimento. Tivemos um aumento dos pêlos axilares e pubianos e as mamas começaram a se desenvolver ainda que lentamente.



OBS. N.º 1



Campo operatório podendo se apreciar o útero infantil e os dois cordões em lugar dos ovários.



X 100 aspecto histológico dos cordões.

QUADRO I

EXAMES COMPLEMENTARES
INICIAIS

Sangue

Glicose (mg%)	80
Colesterol total (mg%)	251
Fósforo inorgânico (mg%)	4.2
Cálcio (mg%)	10.4
Fosfatase alcalina (UKA)	7.2
Fosfatase ácida (UKA)	0.6
Nitrogênio uréico (mg%)	10
Teste de tolerância à glicose (ingestão de 75 g de glicose):	
Glicose em jejum (mg%)	75
Glicose aos 30' (mg%)	118
Glicose aos 60' (mg%)	129
Glicose aos 90' (mg%)	
Glicose aos 120' (mg%)	65
Hemograma:	
Eritrócitos/mm ³	5.400.000
Hemoglobina (g%)	16
Leucócitos/mm ³	6.800
Fórmula leucocitária	s.p.
Teste de células falciformes:	negativo
Hemossedimentação (mm.1. ^a)	10

Outros Exames

Urina:	
Proteínas:	traços levíssimos
Eritrócitos:	0
Leucócitos:	alguns
Cilindros:	0
Prova da concentração:	
densidade máxima:	1030
Depuração uréica: máxima: média - 68%	
Urografia excretória:	normal
Radiografia da sela túrgica:	normal
Radiografia da coluna cervical e a articulação occípito-atloideana: estruturas ósseas sem alterações radiológicas; espaços intervertebrais de amplitude normal	
Radiografia do estômago e duodeno:	normal
Radiografia das mãos, punhos, joelho D e tornozelo D: osteoporose difusa, mais evidente nas extremidades; verifica-se fusão epífiso-diafisária com maturação óssea completa	

El etrocardiograma: Ritmo sinusal. Hipertrofia do ventrículo esquerdo. Alterações primárias do processo de repolarização ventricular

Metabolismo básico: + 14%

Captação de NaI¹³¹ pela tireóide em 24 horas: 43%

Fundo de Ôlho: normal

Excreção urinária em 24 horas de:

 Gonadotrofinas: Mais de 52 U.R.

 17-Cetesteroides: 5,32 mg

 Fenolesteróides: 21,3 micg

 Pregnandiol livre: 1,6 mg

Exame cito hormonal:

 Ação estrínica baixa

 Pouca células intermediárias

Estudo da cromatina sexual: Presente em menos de 3% dos núcleos: masculino

Exame Anátomo-Patológico: A. P. — .. 15.435/59 — Diagnóstico: Atrofia bilateral dos ovários. Nota: Os achados histológicos enquadram-se perfeitamente com o diagnóstico clínico de disgenesia gonadal.

OBSERVAÇÃO N.º 2

H. D., 23 anos, branca, solteira, natural de Porto Alegre, data da 1.^a consulta, 14-5-58.

Registro n.º 1531.

Queixa: Relata a paciente que nunca menstruou como deveria ser, acusa uma perda sanguínea escassa há 1 ano atrás porém não precisa corretamente as características.

Informa por outro lado que seu crescimento nunca se fez duma forma satisfatória.

Passado mórbido: Doenças comuns à infância, apendicectomia aos 13 anos. Sempre foi sadia.

História mórbida familiar: Pais vivos e sadios, 8 irmãs do sexo feminino com boa saúde e de aspeto normal.

Exame Geral: Biótipo, normolinea estênica; altura 1m37; peso 35 kg; estado geral bom; facies atípica; pele úmida e elástica; tecido celular sub-cutâneo sem

infiltrações; distribuição pilosa ausente na região pubiana e escassa na região axilar; medidas braço-braço 1m37; Tensão arterial 120-60; pulso 84 b.p.m. rítmico; demais órgãos e aparelhos s/p; psiquismo lúcido.

Exame Ginecológico: Adbodem depressível sem pontos dolorosos; genitas externos do tipo infantil; pêlos pubianos ausentes; hímem íntegro.

Toque retal pala sòmente um pequeno espessamento mediano que se supõe ser o corpo uterino. Mamas sem desenvolvimento.

Afim de visualizarmos o aparelho genital efetuamos uma laparoscopia em 13-6-58 onde pudemos ver um útero pequeno e duas formações brancas que pensávamos serem os ovários.

Em vista dêste resultado e das proporções externas da paciente fizemos o diagnóstico de nanismo de causa hipofisária.

Em 12-10-58 iniciamos a seguinte terapêutica: metil- testosterona durante 4 semanas, na dose de 25/2 mg diários; Estilbestrol 1 mg durante 2 semanas e nor-

progesterona 10 mg diários na 3.^a semana.

Esta medicação foi efetuada durante 5 meses tendo tido menstruações ao cabo das 4 semanas em que efetuava o esquema por nós receitado. Constatou-se nesta ocasião um crescimento de 5 cm, a idade óssea revelou estar ao redor de 14 anos e meio.

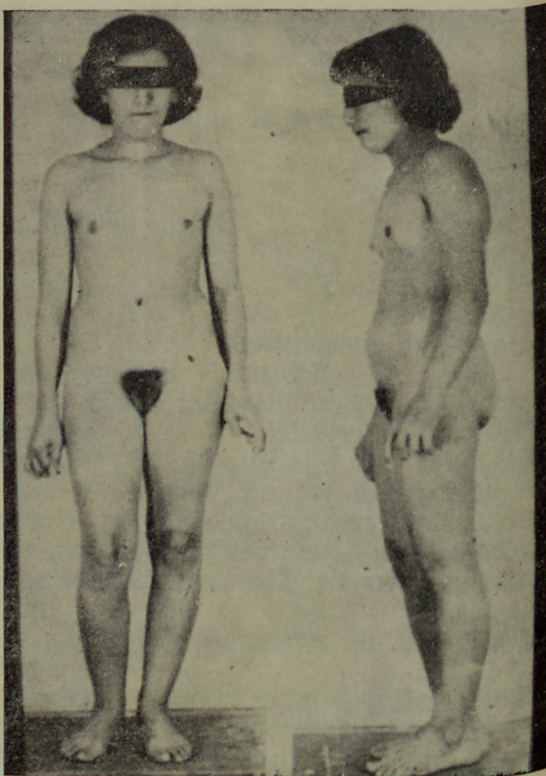
Para completar nosso diagnóstico no sentido duma falha hipofisaria indicamos gonadotrofinas (1.000 U. de gonadotrofina seria em 3 vêzes mais 1.500 U. de gonadotrofina urinária em 3 vêzes) sem resultado quanto à menstruação. Outra série idêntica teve o mesmo insucesso.

Nesta ocasião a paciente teve de viajar para o Rio de Janeiro motivo pelo qual a enviamos ao Serviço do Prof. Arnaldo de Moraes onde fizeram a dosagem de F.S.H. e a contagem da cromatina sexual.

O insucesso da medicação gonadotrópica mais o resultado dêsses últimos exames firmaram o diagnóstico de Disgenesia Gonadal.



OBS. N.º 2



Após 5 meses de tratamento.

EXAMES SUBSIDIÁRIOS

Obsv. 2

- 1) **Metabolismo basal:**
24.05.58 = -11%
07.05.58 = +12%
- 2) **Mensuração radiológica dos membros inferiores:**
Fêmur D: 283mm
Tibia D: 288mm
Membro inf. D: 670mm
Diferença: 6mm
Fêmur E: 386mm
Tibia E: 290mm
Membro inf. E: 676mm
- 3) **Exame radiológico: articulações e crânio — 03.06.58**
Idade óssea situada em 13 anos e 6 meses, segundo a tabela de Todd, Greulich e Pyle. Sela túrcica de contornos e dimensões dentro da normalidade. Ponto ósseo inter-clinoideia (variedade anatômica).
- 4) **Dosagem de uréia:** 532 mg/1
- 5) **Dosagem de glicose:** 870 mg/1
- 6) **Dosagem de creatinina:** 2,03 mg%
- 7) **Dosagem de proteínas (sêro):** 7,12%
- 8) **Sódio** — 272,7 mg em cem ml
- 9) **Potássio** — 16,3 mg em cem ml
- 10) **Cálcio** — 12,1 mg em cem ml
- 11) **Fósforo** — 3,6 mg em cem ml
- 12) **Teste de Thorn — 15.07.58**
Contagem basal de acidócitos: ... 2.232 por mm³ — (injeção intramuscular de 25 mg de ACTH Sanitas).
Contagem de acidócitos 4 horas após: 335 por mm³
- 13) **Contagem de glóbulos — 30.04.58**
Hemácias por mm³: 3.600.000
Leucócitos por mm³: 6.300

- 14) **Determinação química da atividade de estrogênica — 26.05.58**
Fenolesteroídes totais (técnica de Jayle): 68,3 mcg/24 hs.
- 15) **Determinação química da atividade androgênica — 26.05.58**
17 — Cetosteroídes totais (técnica de Holtorff-Koch): 8,17 mg/24 hs.
- 16) **Determinação química da atividade cortical — 26.05.58**
Corticoides totais (técnica de Heard-Sobel): 1,80 mg/24 hs.

Volume urinário — 26.05.58
1.600 cc/24 hs.
- 17) **Dosagem de gonadotrofinas urinárias (F.S.H) — 200 U.C. 21.8.59**
- 18) **Contagem da Cromatina sexual inferior à 10% (material da boca)**
- 19) **Esfregaço vaginal atrófico**

COMENTÁRIOS

A observação atenta destes dois casos mostra claramente quanto a conceituação primitiva deste síndrome deve ser alterada.

Com efeito, outros autores já descreveram aspectos "atípicos" desta entidade.

Na primeira observação, os achados enquadram-se mais ou menos dentro dos perfeitamente, dentro dos moldes anteriormente descritos, entretanto, o mesmo não acontece com a segunda. Assim, os dados fornecidos pelas medidas de envergadura (igualdade de medidas braço-braço com altura) e ausência de pêlos, nos fizeram pensar inicialmente num nanismo de origem hipofisária. Ausência de "cubitus valgus", "pterigium coli" e hipertensão arterial reforçaram a suspeita de tal diagnóstico.

Outros autores detendo-se sobre tal assunto, descreveram aspectos atípicos do síndrome de disgenesia gonadal.

Desta forma, Ehrenngut e Baitsch (4) encontraram uma tendência à virilização e voz do tipo eunicoide; Natoli

(13), após estudar sete casos conclue ser possível a existência de disgenesia gonadal sem os achados clássicos e com aspectos semelhantes ao infantilismo hipofisiário, propondo em vista disto, mudar o nome do síndrome. Hoffenberg e col (7) encontraram um caso de FSH normal, emite uma teoria sobre a origem desta variabilidade, segundo sua opinião a maior parte das amenorréias primárias podem ser enquadradas neste síndrome. Hoffenberg e Jackson (8), numa série de vinte e sete casos apontam três que já tinham menstruado, sendo que uma tinha níveis de FSH baixos.

Estamos portanto, longe ainda de poder impôr uma descrição clássica deste síndrome. A sugestão de outros autores procurando relacioná-lo com outras malformações congênitas torna o quadro mais fascinante e sem dúvida mais complexo.

A diferença de aspecto com pacientes castradas, em época pré puberal, levam a supor não ser somente a ausência de tecido ovariano responsável pelos sinais sintomatológicos apresentados, acreditando-se que faz parte de uma malformação geral, sendo o defeito ovariano apenas um dos aspectos. A presença de tais defeitos que podem ocorrer no síndrome de Laurence-Moon-Biedl, de certa forma comprova esta assertiva, pois sendo o quadro predominantemente uma disfunção hipotalâmica, a disgenesia gonadal seria apenas um dos aspectos do quadro geral.

RESUMO

O autor descreve dois casos de disgenesia gonadal nos quais acentua a diferença de aspectos entre ambos.

RÉSUMÉ

L'auteur décrit deux cas de dysgenésie gonadale essayant de démontrer la différence d'aspects entre'eux.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 — BARR, M. L. — Interin note on application of skin biopsy test of chromosomal sex to hermafroditism — *Surgery, Gynecology and Obstetrics* — 99: 184-186, 1954.
- 2 — BISHOP, P. M. F. — *Recent Advances in Endocrinology* — J. & A, Churchill Ltd. London, 1954.
- 3 — DÉCOURT, L., SASSO, W. da S., CHIOROBOLI, E. e FERNANDES J. M. — Sobre o sexo genético nas pacientes com síndrome de TURNER — *Revista da Associação Médica Brasileira* — 1: 203-206, 1954.
- 4 — EHERENGUT, W. und BAITSCH, H. — Über Körpermasse beim gonadenmangel und ihre bedeutung für die sexuelle differenzierung — *Dtsch. Med. Wschr.* — 82/81: .. 837-841 — 1957 In *Endocrinology — Excerpta Medica* — 13: 262, 1959.
- 5 — FERRARI, A. N., ZELMANOVITZ, W. — Disgenesia gonadal — *Revista da Associação Médica do R. G. do Sul* — 5: Abril de 1951.
- 6 — FREEMAN, Z. S. — Turner's syndrome, twenty years after treatment — *Med. J. Aust.* — 2/13: .. 457-458, 1957 — In *Endocrinology — Excerpta Medica* — 12: 397, . 1959.
- 7 — HOFFEMBERG, R. and JACKSON, W. P. U. and MULLER, W. H. — Gonadal dysgenesis with menstruation: report of two cases — *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* — 17: 902-907, 1957.
- 9 — GORDON, G. S., OVERSTREET, E. W., TRAUT, H. F. and WINCH, G. A. — A syndrome of gonadal dysgenesis; a variety of ovarian agenesis with androgenic manifestations. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* — 15: 1-2, 1955.
- 10 — JACKSON, W. P. U. and HOFFEMBERG, R. Turner syndrome in the male — *S. Afr. Med. J.* 3/10: 226-228, 1957 — In *Endocrinology — Excerpta Medica* 12: 332, 1958.

- 11 — JONES, H. W. and SCOTT, W. W. — Hermaphroditism, Genital Anomalies — The Williams & Wilkins Co — Baltimore — 1958.
- 12 — JOST, A. — Sur le controle hormonal de la différenciation sexuelle du lapin — La différenciation Sexuelle Chez les Vertébrés — Masson Édit.: 395-425, 1951.
- 13 — NATOLI, A. e PEDRINI, P. de — Infantilism con ipergonadostimulinuria, aplasia delle gonadi — Rif. Med. 71/33: 917-929 — In Endocrinology — Excerpta Medica 12: 300, 1958.
- 14 — POLANI, P. E., HUNTER, W. F. and LENNOX, B. — Chromosomal sex in Turner's syndrome with coarctation of aorta. — Lancet — 2: 120-121, 1954.
- 15 — RAYNAUD, A. — Recherches experimentales sur le développement de l'appareil génital et le fonctionnement des glandes endocrines des foetus des souris et des mulôts — La Différenciation sexuelle Chez les Vertébrés — Masson Édit.: 336-394 — Paris — 1951.
- 16 — VARNEY, R. F., KENYON, A. T. and KOCH, F. C. — An asociation of short stature, retarded sexual development and high urinary gonadotropin titers in women; ovarian dwarfism. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism — 2: 137-145, 1942.
- 17 — WELLS, L. J. — Hormones and sexual diferrentiation in placental mammals — La différenciation sexuelle Chez les Vertébrés — Masson Édit.: 317-335 — Paris — 1951.
- 18 — WILKINS, L. — Diagnosis and treatment of endocrine disorders in cildhood and adolescence Charles C. Thomas, Springfield Ill. — 1955.