



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



## **MONOGRAFIA**

**Função Gonadal em Pacientes com Síndrome de Down**

*Guilherme de Araújo Galvão*

Salvador – BA  
2013

**SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira**

Galvão, Guilherme de Araújo

G182 Função gonadal em pacientes com síndrome de Down/ Guilherme de Araújo Galvão.  
Salvador : 2013.  
VII; 21 p.

Orientador: Prof. Dr. Thomaz Rodrigues Porto da Cruz.  
Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de  
Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Down, síndrome. 2. Gônadas - funções. I. Cruz, Thomaz Rodrigues Porto da, II.  
Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU - 616-056.7



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



## **Função Gonadal em Pacientes com Síndrome de Down**

**Guilherme de Araújo Galvão**

Professor Orientador: **THOMAZ RODRIGUES PORTO DA CRUZ**

Monografia de conclusão do componente curricular MED-B60, do currículo médico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da FMB-UFBA.

**Salvador – BA**  
**2013**

**Monografia: Função Gonadal em Pacientes com Síndrome de Down, de Guilherme de Araújo Galvão**

Professor orientador: **Thomaz Cruz**

**COMISSÃO REVISORA**

- **Thomaz Rodrigues Porto da Cruz** (Presidente), Professor Associado do Departamento de Medicina (DEPMD) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura:  \_\_\_\_\_

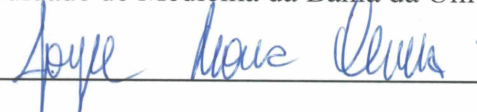
- **Paulo Gilvane Lopes Pena**, Professor associado do Departamento de Medicina Preventiva e Social (DMPS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

Assinatura:  \_\_\_\_\_

- **Maria Betânia Pereira Toralles**, Professor associado do Departamento de Pediatria (DPED) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

Assinatura:  \_\_\_\_\_

- **Joyce Moura Oliveira** Doutoranda do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

Assinatura:  \_\_\_\_\_

Membro suplente

- **Eduardo José Bittencourt Suzart**, Professor do Departamento de Medicina legal (DPML) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IV Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2013.

**Equipe**

---

<b>NOME</b>	
Guilherme de Araújo Galvão	Acadêmico de Medicina da UFBA
Thomaz Rodrigues Porto da Cruz	Professor adjunto IV da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia – UFBA

---

**À minha família.**

## **AGRADECIMENTO**

Ao professor Luís Fernando Adan por todo o apoio pessoal dado à confecção desta monografia.

## SUMÁRIO

### **Índice:**

<i>Índice de Palavras.....</i>	<i>2</i>
<i>1.0 Resumo.....</i>	<i>3</i>
<i>2.0 Introdução.....</i>	<i>4</i>
<i>3.0 Objetivos.....</i>	<i>9</i>
<i>4.0 Metodologia.....</i>	<i>10</i>
<i>5.0 Resultados e Discussão.....</i>	<i>12</i>
<i>6.0 Conclusão.....</i>	<i>18</i>
<i>7.0 Referências.....</i>	<i>19</i>



## ***ÍNDICE DE PALAVRAS***

**SD: Síndrome de Down**

**FSH: Hormônio Folículo Estimulante**

**LH: Hormônio Luteinizante**

## **1.0 Resumo**

Uma das principais cromossomopatias é a trissomia do cromossomo 21, correspondente à Síndrome de Down. Investigações sugerem uma incidência aumentada da deficiência orgânica gonádica nos pacientes com a síndrome, gerando consequências importantes para o organismo.

Há na literatura uma abordagem considerável em relação às consequências anatômicas da síndrome, bem como as do déficit de aprendizagem e de memória. Em relação à função hormonal, o foco dos estudos está na função da tireoide. Mas existe muito pouca literatura a respeito do importante aspecto que é a disfunção gonadal relacionada aos portadores de Down, e aos seus prejuízos consequentes. Esta revisão bibliográfica busca reunir e analisar os trabalhos que abordem a função gonadal nos portadores de Down, visando um maior conhecimento dela e evidenciando a relação da síndrome com as consequências clínicas resultantes da disfunção hormonal das gônadas. Para isso, foram utilizadas publicações datadas a partir de 1960 até 2012 que tratam da síndrome de Down, da função gonadal nesses pacientes ou dos agravos à saúde resultantes da disfunção. Algum grau de disfunção gonadal foi encontrado na maioria das publicações, tendo consequências clínicas como osteoporose, diminuição da libido, hipotonia e diminuição da força muscular, com impacto negativo significativo na qualidade de vida desses pacientes. Apesar do pequeno número de publicações, fica claro a existência da problemática da disfunção gonadal nos pacientes com a trissomia do 21, e esta revisão chama a atenção para a necessidade de outros estudos com técnicas mais modernas para melhorar a qualidade de vida dos portadores da síndrome.

*Palavras-chave:* Down, síndrome. / Gônadas , funções / Desenvolvimento sexual

## **2.0 Introdução**

### **2.1 Causa da Síndrome de Down**

Erros na meiose ou nas divisões iniciais por clivagem ocorrem com uma frequência muito grande. Pelo menos, 10 a 25% das gestações envolvem conceptos com cromossomos anormais, muitos dos quais passam despercebidos. Uma grande proporção deles falece nos primeiros estágios da gravidez. As anomalias mais comuns são as numéricas, que envolvem fetos com cromossomos adicionais (trissomias) ou ausentes (monossômicas). Uma trissomia muito comum é a do cromossomo 21, correspondente à Síndrome de Down, descrita pela primeira vez em 1866, por John Langdon Down, e identificada citogeneticamente por Jérôme Lejeune em 1959.

### **2.2 Epidemiologia e características clínicas gerais da Síndrome de Down**

A Síndrome de Down é a mais comum e mais bem conhecida causa genética da deficiência de desenvolvimento [Angelopolou N. et al. 1999].

Vários estudos têm tentado definir os fatores que predisõem ao aparecimento da síndrome, como a importância da idade materna em determinar a prevalência da não disjunção do cromossomo 21.

Publicações recentes têm indicado que a incidência desta cromossomopatia tende a aumentar nos próximos anos, por causa da tendência da população para procriar em idades mais avançadas em quase todos os países. [Angelopolou N. et al. 1999].

A prevalência da síndrome é de 1 a 2:1000 nascidos vivos. Ambos os sexos são igualmente afetados. Alguns estudos apontam até para um risco de 9:1000 nascidos se as mães engravidarem com mais de 40 anos.

Pela história natural e pelos aspectos fenotípicos bem definidos, é facilmente diagnosticada ao nascimento. O recém-nascido com Síndrome de Down apresenta hipotonia (100% dos casos). Retardo psicomotor e QI são variáveis porém geralmente, apresentam retardamento mental leve (com QI 50-70) ou moderado (QI de 35-50). Possuem fácies extremamente características com occipício achatado, pregas epicânticas e manchas de Brushfield. Orelhas pequenas e de implantação baixa. 50 a 70% dos casos apresentam problemas de audição. 15 a 50% dos casos apresentam problemas de visão. Exibem também ponte nasal baixa, língua protrusa com sulcos marcantes; palato estreito; hipoplasia maxilar, pescoço largo, em geral, alado com alteração na coluna cervical.

No coração dos portadores da síndrome, evidenciam-se lesões cardíacas em 50% dos pacientes, principalmente, defeito congênito do septo ventricular (CIV) e canal átrio-ventricular.

Outros achados nos pacientes com a trissomia do 21 são criptorquidismo ocasional, hipoplasia da falange média do quinto dedo, diástase dos restos abdominais, hérnia umbilical e atresia duodenal, linha simiesca nas palmas (linha que cruza a palma das mãos) ; trirradio axial distal (ângulo *atd* aumentado) ; excesso de alças lunares e distúrbios da tireoide (15%).

As pessoas com Síndrome de Down costumam ter baixa estatura e um desenvolvimento neuropsicomotor mais lento em relação àquelas sem a síndrome. Enquanto as crianças normais costumam caminhar com 12 a 14 meses de idade, as afetadas, geralmente, aprendem a andar com 15 a 36 meses. O desenvolvimento da linguagem igualmente é bastante atrasado.

Alguns tipos de leucemia e a reação leucemóide têm incidência aumentada na Síndrome de Down. Estimativas do risco relativo de leucemia têm variado de 10 a 20 vezes maior do que na população normal; em especial a leucemia megacariocítica aguda, pois ocorre 200 a 400 vezes mais nas pessoas com a trissomia do que na

população cromossomicamente normal. Reações leucemóides transitórias têm sido relatadas repetidamente no período neonatal.

Mudanças neuropatológicas como nódulos neurofibrilares e perda neuronal são encontradas nos cérebros de um grande número de pacientes com síndrome de Down que morrem após os 35 anos de idade. Estes achados sugerem que as anormalidades neurológicas na síndrome podem ser consequência da falta de balanceamento entre um ou mais genes no cromossomo 21.

Entre oitenta e noventa por cento das pessoas com essa anomalia têm algum tipo de perda auditiva, normalmente do tipo de condução. Obesidade e envelhecimento precoce também são apresentados por muitos dos portadores da síndrome.

Koremborg et al (1994) consideram o retardo mental característica patognomônica na síndrome de Down, concordando com Benda (1960) quando argumentam que essa denominação define uma forma específica de deficiência mental associada a certas características físicas. Registros na literatura e a experiência dos autores mostram, entretanto, casos de portadores da trissomia 21 com desenvolvimento intelectual limítrofe ou mesmo normal [Kohn G. et al. 1970, Moreira et al. 2000]. Em relação ao prognóstico, verifica-se que a prevalência da condição tem aumentado na população geral em consequência do aumento de sua sobrevivência. [Baird et al 1989] Tratamentos e terapias, em especial, a estimulação precoce com fisioterapia e fonoterapia, mostram uma inequívoca contribuição para melhor desenvolvimento e desempenho social do indivíduo afetado.

### ***2.3 Disfunção Gonadal***

Dados de literatura apontam uma problemática importante e pouco valorizada: a disfunção gonadal nos pacientes com síndrome de Down. Esta disfunção acarreta em condições clínicas importantes, tendo impacto na qualidade de vida desses indivíduos.

Um dos achados é o atraso do crescimento folicular em pacientes com Down. As mulheres portadoras de Down têm ovários pequenos e com um número reduzido de folículos, que têm uma taxa muito maior de atresia [Hojager B. et al.1978], todavia há capacidade de reprodução. Já os homens são tidos como inférteis. A incapacidade de os homens com Down de reproduzirem pode estar relacionada com a sua impotência sexual, bem como a sua incapacidade para produzir gametas suficientes [Bond et al. 1983]. Testes histológicos realizados em pacientes com Down geralmente, mostram espermatogênese drasticamente diminuída [Johannisson et al. 1983].

Uma disfunção gonadal e, conseqüentemente baixos níveis de hormônios gonádicos (estrogênio, progesterona e testosterona), poderiam estar relacionados à alterações no ciclo menstrual em mulheres e no desenvolvimento sexual e osteoporose tanto em homens quanto mulheres. Outra consequência clínica é a osteoporose, cujas características emergem nestes indivíduos em uma idade muito mais precoce do que nos sem a síndrome. O aparecimento da osteoporose está ligado aos níveis de estrogênio no organismo, que ajudam a manter o equilíbrio entre a perda e ganho de massa óssea. As mulheres são as mais atingidas pela doença, uma vez que, na menopausa os níveis desse hormônio produzido pelas gonadas caem bruscamente. Com isso, os ossos passam a incorporar menos cálcio (fundamental na formação e manutenção do osso), tornando-se mais frágeis. No homem, níveis baixos de testosterona também aumentam o risco de desenvolvimento de osteoporose [Luisetto G. et al. 1995].

Os baixos níveis do hormônio masculino podem interferir no desenvolvimento e na manutenção das características masculinas normais, sendo também importante para a função sexual normal e para o desempenho sexual, com grande perda da libido e impotência. Oligospermia também está presente [Stearns et al. 1960]. Estudos apontam que entre homens adultos com Down, o comprimento peniano esticado médio e o volume testicular médio estão abaixo do valor de média para os normais.

A qualidade de vida de adultos com a síndrome pode ser melhorada através de triagem de rotina e cuidados sistemáticos de saúde para identificar doenças tratáveis que podem ser esquecidas por causa da má comunicação [Margot et al. 1999]. Além disso, a trissomia do 21 é, possivelmente, um modelo útil para estudar o processo de envelhecimento e associações com doenças relacionadas às alterações hormonais.

Apenas alguns poucos estudos foram feitos no sentido de esclarecer a função gonadal em pacientes com Down e, o objetivo dessa revisão, é analisar a literatura existente sobre a baixa função gonadal e as condições clínicas resultantes dela, a fim de chamar a atenção para necessidade de mais estudos e ações que possam melhorar quantitativamente e qualitativamente a vida dos indivíduos com a síndrome.

### **3.0 Objetivos**

#### **3.1 Objetivo primário:**

**3.1.1** realizar revisão sistemática da literatura especializada sobre aspectos da função gonadal em pacientes com síndrome de Down, fazendo análise da mesma.

**3.1.2** realizar uma revisão sistemática da literatura especializada que aborde a deficiência hormonal gonádica em pacientes com síndrome de Down, fazendo análise da mesma



## **4.0 Metodologia**

O presente trabalho consiste em uma Revisão Sistemática baseada na pesquisa e na análise descritiva de publicações coletadas da base de dados eletrônicos Pubmed (Public Medical Literature), LILACS( Literatura Latino Americana e do Caribe) e Scielo (Scientific Eletronic Library Online). O estudo foi realizado com base nas palavras-chave: “Down Syndrome”, “Gonadal Function”, “Gonadal Dysfunction” e “Sexual development” publicados no idioma inglês ou português, com o objetivo de se ter uma boa fonte de informação sobre a Síndrome de Down e ainda a maior base possível de publicações, tratando da relação desta síndrome com a deficiência ou não da função gonadal, e os eventuais agravos decorrentes de possível disfunção.

Embora sem significativa produção bibliográfica, o problema monográfico conta com hipóteses e teorias suficientemente fundamentadas. Em virtude dessa escassa literatura existente sobre o tema, foram pesquisadas e coletadas publicações em um grande corte temporal, com 35 publicações datadas a partir de 1960 até 2012, além do esperado inicialmente para a revisão, mas necessário para o presente trabalho. Um grande número destas publicações não tinha como tema primordial a função gonadal, entretanto tem sua importância ao fazer referência a ela. Apesar de alguns estudos incluídos serem mais antigos, tais publicações por si só constituem-se de estímulo para posteriores investigações da função endócrina das gônadas na síndrome de Down. Essas publicações consistem em artigos e manuais clínicos.

Os estudos foram identificados, selecionados e avaliados criticamente, após leitura intensa. As informações relevantes foram selecionadas, sintetizadas e comparadas de modo a atender ao objetivo proposto.

### *Crítérios de inclusão:*

- Publicações que fazem referência à função gonadal nos indivíduos com síndrome de Down

- Publicações que fazem referência às consequências clínicas da disfunção gonadal em indivíduos com síndrome de Down
- Publicações no idioma inglês ou português
- Publicações em revistas conceituadas no âmbito acadêmico

*Critérios de exclusão:*

- Publicações que não fazem referência à função gonadal em pacientes com síndrome de Down
- Publicações no idioma alemão, mandarim, japonês ou outro que não os utilizados no critério de inclusão.

Foram utilizados percentuais e números absolutos para descrição de algumas análises estatísticas.

## **5.0 Resultados e discussão**

Muitos pesquisadores argumentaram que a disfunção gonadal primária é comum em portadores de Down [Hsiang et al. 1987, Stearns et al 1960, Sasagawa et al. 1993, Hasen et al. 1980, Finch 1994, Hayes et al. 1993].

Um estudo de Angelopoulou N. et al. publicado pelo International Journal of Gynecology & Obstetrics, em 1999, teve como principal objetivo avaliar a função gonadal em mulheres jovens. Treze mulheres (idades entre 19 e 27 anos, com média de 23,65 anos) participaram do estudo, o qual demonstrou que a idade da menarca e os órgãos genitais externos eram similares entre portadoras e não portadoras da trissomia. Este resultado também foi encontrado no trabalho de Hsiang et al. (1987).

Todas também tiveram ciclos menstruais regulares. O desenvolvimento sexual atingiu o estágio V na totalidade dos casos. A posição, a forma e o tamanho dos órgãos genitais internos detectados por ultrassonografia eram normais, em comparação com mulheres da mesma idade sem a síndrome. Os níveis de FSH no soro eram normais, em contraste com Hsiang et al. (1987) no qual os níveis de FSH foram anormalmente elevados. Neste ponto, os resultados são discutíveis, pois a fase do ciclo menstrual é desconhecida no trabalho de Hsiang. O valor médio de LH foi significativamente maior ( $P < 0,05$ ) do que no grupo controle, em concordância com resultados de outras publicações [Hsiang et al. (1987), Hasen et al. (1980)]. Os níveis de testosterona foram significativamente maiores do que no grupo controle, o que, segundo os autores, estão na contramão dos resultados apontados em outros estudos.

As diferenças entre os estudos podem resultar do modo diferente de apuração. No estudo de Angelopoulou N. et al. (1999), os pacientes estavam em comunidade, diferente de outros relatos nos quais os pacientes estavam em instituições. Além disso, os resultados desse trabalho sugerem que a disfunção gonadal pode possivelmente, ser o resultado de outra doença, tal como distúrbio das glândulas

adrenais. Mais testes funcionais específicos devem ser feitos para explorar a interação dos eixos hipotálamo-pituitária –gônadas e hipotálamo-hipófise – pituitária-adrenal nos pacientes com a síndrome de Down.

O Hipogonadismo certamente representa um dos grandes fatores de risco para osteoporose em homens. [Luisetto et al. 1995]. Um estudo igualmente de Angelopoulou N. et al. publicado no International Journal of Gynecology & Obstetrics em 2000, visava correlacionar a função gonadal de homens jovens com síndrome de Down, e suas densidades minerais ósseas e seu desenvolvimento sexual. Para isso, foram utilizados onze homens jovens com a trissomia 21, entre 26 e 45 anos, e 12 universitários saudáveis com a mesma idade. A DMO (Densidade Mineral Óssea) foi medida através de projeção pósterior anterior (PA) das vértebras da coluna lombar. A escolha para a medição se deve ao fato de que os ossos trabeculares parecem ser mais sensíveis à alterações minerais e, a projeção por PA, foi opção escolhida por ser um pouco mais prática para posicionar os pacientes, tendo em vista a dificuldade pelo déficit de atenção deles. Os níveis de FSH e LH foram medidos por radioimunoensaio.

A Densidade Mineral Óssea em pacientes com a trissomia foi significativamente menor ( $P < 0:001$ ) em relação aos seus homólogos de controle. Em concordância com Pueschel et al.(1985), não foram observadas diferenças significativas nas concentrações médias de testosterona e FSH (em contraste com a maioria dos autores que apontam FSH elevado como Hsiang et al.(1987), enquanto que LH foi significativamente maior nos portadores da trissomia se comparado ao grupo controle ( $P < 0:01$ ). Fatores, possivelmente relacionados à baixa massa óssea, apontam algum grau de hipogonadismo, hipotonia e baixa força muscular. Os resultados sugerem ainda a necessidade de investigação sobre a bioquímica e endocrinologia do metabolismo ósseo em pacientes com trissomia 21, assim como mais estudos sobre o eixo hipotálamo – gonâdas na população com síndrome de Down.

Anormalidades no desenvolvimento sexual incluem ainda criptorquidismo [Benda (1969), Smith et al (1976)], testículos pequenos [Hestnes et al.1991], Schmid 1976], contagem de espermatozoides diminuída [Stearn et al 1960], presença de micropênis [Smith et al (1976)] e genitália ambígua [Souza et al. 1974]. Embora a maioria dos pesquisadores tenham encontrado maior incidência de disfunção gonadal em pacientes com Down, outros pesquisadores encontram características sexuais normais e um eixo pituitário-gonadal intacto [Pueschel et al.(1985)] e níveis de testosterona, espermatogênese e morfologia testicular normais [Kjessler B (1971), Zuhlke (1994)].

Grinspon & Rey (2010) explicam bem o conceito de hipogonadismo masculino: diminuição da função testicular envolvendo uma perturbação da produção de gametas e / ou da secreção hormonal pelas células de Leydig e / ou pelas células de Sertoli. Dependendo do nível do eixo hipotálamo-pituitário-testicular, o hipogonadismo pode ser classificado como primário, central ou combinado. O hipogonadismo pode refletir o comprometimento simultâneo de todas as populações de células testiculares ou pode, inicialmente, ser específico de apenas uma população de células dos testículos (células de Sertoli ou células de Leydig) e, posteriormente, induzir disfunção das outras populações de células. As consequências clínicas do hipogonadismo masculino dependem do período de vida em que ele se estabelece e do nível do eixo hipotálamo-pituitária.

Uma grande questão então, é em que período da vida se estabelece esta falha da função gonádica masculina nos pacientes com Síndrome de Down. O estudo da função gonádica em pacientes com a trissomia do 21 em idade pediátrica é bastante limitado, pelo impedimento, por exemplo, de realizar exames com espermatozoides nestes pacientes. Contagens de níveis séricos de testosterona e gonadotrofinas também não são úteis para diagnosticar hipogonadismo em meninos, devido ao declínio fisiológico que ocorre no eixo hipotálamo – hipófise – gônadas.

Nesse quesito, o estudo de Grinspon et al. (2011) visa usar os níveis de AMH (Hormônio Anti-Mülleriano), como uma valiosa ferramenta para avaliar a função do

tecido testicular nos pacientes pediátricos com a trissomia do 21, pois as células de Sertoli estão ativas durante a infância e liberam grandes quantidades de AMH. Foram utilizados no estudo, 117 meninos com a trissomia do 21 com idade de 2 meses a 20 anos. Para comparar com população de controle adequada, foram estabelecidos níveis de referência de AMH em 421 homens normais. O objetivo do estudo era determinar se o hipogonadismo já está estabelecido na infância e afeta as células somáticas do testículo em homens com Síndrome de Down, ou se ocorre durante a puberdade.

A avaliação da função testicular nos meninos e nos adolescentes com trissomia do 21 e em um grande grupo de homens normais, que serviram como grupo de controle no estudo de Grinspon et al. (2011), mostrou que o hipogonadismo primário pode ser detectado ainda na infância, antes da puberdade, e é caracterizado por disfunção das células de Sertoli e de Leydig, em uma grande proporção dos pacientes com a trissomia do 21. Sendo assim, a criança já entra na puberdade com disfunção gonádica. A condição seria, provavelmente, congênita, contudo não se pode garantir esta afirmação, visto que nenhum recém-nascido com a síndrome foi incluído no estudo. Então, a pesquisa leva a busca de novas hipóteses para explicar a fisiopatologia da disfunção gonadal em pacientes com Down.

O baixo volume testicular e a infertilidade bem característicos em homens adultos com a Síndrome de Down, resultam de uma espermatogênese diminuída. No estudo, o volume testicular foi significativamente reduzido nos pacientes com a trissomia a partir de meados da puberdade, indicando insuficiência testicular em coincidência com elevação anormal das gonadotrofinas no soro. AMH baixo reflete diretamente atividade das células de Sertoli prejudicada, e FSH elevado ocorre claramente em decorrência de um feedback negativo ao nível do hipotálamo. A testosterona sérica está geralmente abaixo do normal e LH está elevada, indicativo de disfunção das células de Leydig.

Comparando os resultados encontrados na publicação de Grinspon et al. (2011) com outros estudos, o exagerado aumento de FSH, após a puberdade, tem sido

classicamente interpretado como um sinal de disfunção das células de Sertoli [Hasen et al, 1980; Hsiang et al. 1987]. A utilização do AMH foi bem empregada para avaliar a função testicular, entretanto, foram encontradas na literatura técnicas mais modernas para avaliar a função da célula de Sertoli e das células de Leydig nos pacientes com a trissomia do 21. A inibina B é o principal hormônio testicular envolvido no feedback negativo do FSH para avaliar as células de Sertoli [Bergada et al, 2001], ao passo que a INSL3 provou ser um marcador sensível para avaliar a função das células de Leydig (Bay & Anderson, 2011)

Em estudo de Hsiang et al. publicado pelo *American Journal of Medical Genetics*, em 1987, a função gonadal foi avaliada em 100 pessoas com síndrome de Down (SD), incluindo 53 crianças e homens e 47 crianças e mulheres, a fim de avaliar definitivamente a função nos pacientes com a trissomia do 21. Todos os pacientes com a função tireoidiana anormal foram excluídos da análise do sistema endócrino. Entre os homens, a frequência de hipospádia e criptorquidia foi semelhante à da população em geral. Nos homens e mulheres, as idades para o início e conclusão da puberdade também eram normais. No entanto, entre homens adultos com síndrome de Down (SD), a média do comprimento do pênis esticado e o volume médio dos testículos foram consideravelmente abaixo do valor médio de homens normais. Nos vinte e três homens com SD, os níveis séricos médios de hormônio folículo-estimulante (FSH) e de hormônio luteinizante (LH) foram significativamente elevados, acima da média para os homens normais. Em contraste, a concentração plasmática de testosterona era normal, sugerindo o diagnóstico de deficiência gonadal parcial.

Entre as catorze mulheres do estudo, seis apresentaram disfunção gonadal primária. Em crianças em pré-puberdade, os níveis de FSH no soro de três meninos e cinco meninas foram mais de 2 DP acima da média para crianças normais, enquanto os níveis séricos de LH em três meninos e duas meninas foram anormalmente elevados. Quando a função gonadal foi avaliada em crianças do sexo masculino, os níveis séricos de FSH estavam acima do normal em 6 dos 11

indivíduos. O nível de LH no soro foi anormalmente elevado em três das oito crianças do sexo feminino.

Os dados, então, sugerem que a deficiência gonadal primária é comum na SD, sendo progressiva desde o nascimento até a adolescência, e que é claramente evidente em doentes adultos.

Seguindo a questão da relação da função gonadal em pacientes com osteoporose, no estudo de Sepulveda et al.(1995) publicado pela American Journal on Mental Retardation, a densidade mineral óssea de 15 adultos com síndrome de Down foi comparada com 25 indivíduos controle sem Down. A densidade mineral óssea foi medida por absorciometria de raio-x de dupla com um scanner Lunar DPX, com teste em braços, pernas, pelve e coluna. Análise de covariância foi realizada para cada variável. A síndrome de Down foi a variável independente, e as covariáveis foram: altura, massa magra, massa gorda, idade e sexo. Não houve diferenças significativas entre os grupos encontrados para o braço ou para a perna na densidade mineral óssea. Indivíduos com síndrome de Down tinham significativamente menor densidade mineral óssea da pelve e da coluna vertebral. Sugestões para novas pesquisas foram feitas.

Em estudo publicado por Baptista et al. (2005), cujo objetivo foi comparar a massa mineral óssea ajustada para o tamanho ósseo e do corpo, membros, coluna lombar e do colo do fêmur entre homens e mulheres com e sem a síndrome, a conclusão foi de que a síndrome mostrou ser um fator de risco para baixo conteúdo mineral ósseo na coluna lombar, e para a resistência óssea reduzida em relação às cargas que o colo do fêmur deve suportar.



## **6.0 Conclusão:**

As gônadas, bem como a tireoide, costumam ser afetadas na presença de cromossomopatias. No caso da síndrome de Down, em que a atenção clínica se volta primordialmente para os déficits de aprendizagem e de memória, o hipogonadismo e suas consequências passam despercebidas, pois existe pouquíssima literatura a respeito disso. No entanto, a maior parte dos estudos apontou alguma disfunção gonadal presente nos indivíduos com SD, comprometendo a qualidade de vida deles e estando relacionados a problemas como osteoporose, diminuição da libido, hipotonia e baixa força muscular, entre outros agravos. Os níveis de FSH elevados, e de Estrogênio (no caso das mulheres) diminuídos são alguns dos principais resultados encontrados que apontam para esta conclusão.

A síndrome de Down é um modelo útil para estudar o processo de envelhecimento e sua associação com alterações hormonais. Um diagnóstico precoce de hipogonadismo e tratamento adequado dos pacientes com Down podem melhorar bastante a qualidade de vida desses pacientes. Esta revisão chama a atenção para um aspecto importante e pouco valorizado da SD, que é o hipogonadismo e seus potenciais prejuízos no desenvolvimento tanto na duração quanto na qualidade de vida desses pacientes, de homens e mulheres a longo prazo. Devido à pequena amostra trabalhada pela existência de poucos artigos na literatura especializada, faz-se necessário a realização de mais estudos com uma amostragem de maior poder, correlacionando a função gonadal com a síndrome de Down, a fim de orientar na elucidação de alguns dos aspectos impactantes na vida dos portadores e também auxiliar com uma melhor abordagem, no futuro, o tratamento desses pacientes.

## 7.0 Referências

1. Angelopoulou N. et al. **Gonadal function in young women with Down syndrome.** International Journal of Gynecology & Obstetrics,1999,67:15-21.
2. Ying-Hui H. Hsiang, D. Berkovitz, L. Bland, J. Migeon, C. Warren, M. Opitz, F. Reynolds. **Gonadal function in patients with Down syndrome.** American Journal of Medical Genetics.1987; 27, 449 – 458.
3. Luisetto G, Mastrogiacomo I, Bonani G, Pozzan G, Boteon S, Tizian L, Galuppo P. **Bone mass and mineral metabolism in Klinefelter's syndrome.** Osteoporosis Int 1995;5:455–61.
4. Bergada´ I, Bergada´ C & Campo SM. (2001) **Role of inhibins in childhood and puberty.** J Pediatr Endocrinol Metab 14, 343–353.
5. Baird PA, Sadovick AD. **Life tables for Down syndrome.** Hum Genet 1989;82:291-2.
6. Benda CE. **The Child with Mongolism (Congenital Acromicria).** New York: Grune; 1960.
7. Kohn G, Tayse K, Atkns TE, Mellmon WJ. **Mosaic mongolism. Clinical correlations.** J Pediat 1970;73:874-5.
8. Fishler K, Koch R. **Mental development in Down syndrome mosaicism.** Am J Ment Def Research 1991;96:345-51.
9. Moreira LMA, San Juan A, Pereira PS, Souza CS. **A case of mosaic trisomy 21 with Down's syndrome signs and normal intellectual development.** J Intellect Dis Res 2000;44:91-6.
10. Koremberg JR, Chen XN, Schipper R, Sun Z, Gonsky R, Gerwehr S, et al. **Down syndrome phenotypes: The consequences of chromosomal imbalances.** Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:4997-5001.
11. Bay K & Andersson AM. (2011) **Human testicular insulin-like factor 3: in relation to development, reproductive hormones and andrological disorders.** Int J Androl 34, 97–109
12. Shapiro BL. **Down syndrome: a disruption of homeostasis.** Am J Med Genet 1983;14:241-69.
13. Porto, S.S. **Semiologia Médica – GUANABARA Koogan, 5ª. EDIÇÃO, 2005.**
14. Sepulveda D. ; Allison D. B. ; Gomez J. E. ; Kreibich K. ; Brown R. A. ; Pierson R. N. ; Heymsfield S. B. **Low spinal and pelvic bone mineral density among**

- individuals with Down syndrome.** American Journal on Mental Retardation. 1995. 100. 109-114
15. Margot I. van Allen, Julian Fung, Stania B. Jurenka. **Health supervision and anticipatory guidance in genetic syndromes.** American Journal of Medical Genetics. 1999, 89 : 100–110
16. Baptista F, Varela A and Luis B. Sardinha. **Bone mineral mass in males and females with and without Down syndrome.** Osteoporosis International 2005. 16: 4, 380-388
17. Sakadamisa A., Angelopouloub N.\*, Matziarib C., Papameletiouc V., Souftasb V.. **Bone mass, gonadal function and biochemical assessment in young men with trisomy 21.** European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2002, 100: 208–212
18. Benda CE. **Down's syndrome: mongolism and its management.** Crune and Straton, New York 1969.
19. Smith GF, Berg JM. **Down's anomaly.** 2nd ed. Edinburg: Churchill, Livingstone, 1976. p. 40–1 e 152.
20. Hestnes A, Stovner LJ, Husoy O, Folling I, Fougner KJ, Sjaastad O. **Hormonal and biochemical disturbances in Down's syndrome.** J Ment Defic Res 1991;35:179–93.
21. Schmid F. **Mongolism syndrom.:** Verlag, Hansen and Hansen, 1976.
22. Stearns PE, Droulard KE, Sahhar FH. **Studies bearing on fertility on male and female mongoloids.** Am J Ment Defic 1960;65:37–41.
23. Santos-Mello R, Souza OA, Santos-Mello E, Pimentel EC. Patient with Down syndrome and male pseudohermaphroditism with 47, XY p 21/46 X p 21 karyotype. Clin Genet 1974;5:259–62.
24. Sasagawa I, Nakada T, Hashimoto T, Ishigooka M, Izumiya K, Kubota Y, Tomaru M. **Hormone profiles and contralateral testicular histology in Down's syndrome with unilateral testicular tumor.** Arch Androl 1993;30:93–8.
25. Pueschel SM, Orson JM, Boylan JM, Pezullo JC. **Adolescent development in males with Down syndrome.** American Journal of Diseases of Children 1985;139:236–8
26. Kjessler B, de la Chappelle A. **Meiosis and spermatogenesis in two postpubertal males with Down syndrome: 47, XY, Gp.** Clin Genet 1971;2:50–7.

27. Zuhlke C, Thies U, Braulke I, Reis A, Schirren C. **Down syndrome and male fertility: PCR-derived fingerprinting, serological and andrological investigations.** Clin Genet 1994;46:324–6.
28. Bond DJ, Chandley AC. Aneuploidy. Oxford: Oxford University Press, 1983.
29. Hojager B, Peters H, Byskov AG, Faber M. **Follicular development in ovaries of children with Down's syndrome.** Acta Paediatr Scand 1978;67:637-43.
30. Johannisson R, Gropp A, Winking H, Coerdts W, Rehder H, Schwinger E. Down's syndrome in the male. **Reproductive pathology and meiotic studies.** Hum Genet 1983;63:132-8.
31. Grinspon RP & Rey RA. **Anti-müllerian hormone and Sertoli cell function in paediatric male hypogonadism.** Horm Res Paediatr 2010; 73, 81–92.
32. R. P. Grinspon,\* P. Bedecarrats,\* M. G. Ballerini,\* G. Iniguez, A. Rocha, E. A. Mantovani Rodrigues Resende, V. N. Brito,§ C. Milani,– V. Figueroa Gacitúa,\*\* A. Chiesa,\* A. Keselman,\* S. Gottlieb,\* M. F. Borges, M. G. Ropelato,\* J.-Y. Picard, E. Codner, and R. A. Rey,\* **Early onset of primary hypogonadism revealed by serum anti-Müllerian hormone determination during infancy and childhood in trisomy 21.** International Journal of Andrology. 2011; 34: e487–e498
33. Hasen J, Boyar RM, Shapiro LR. **Gonadal function in trisomy 21.** Horm Res 1980;12:345]350.
34. Finch CE. **The evolution of ovarian oocyte decline with aging and possible relationships to Down syndrome and Alzheimer disease.** Exp Gerontol 1994;29:299] 304.
35. Hayes A, Batshaw ML. **Down syndrome. In: The child with developmental disability.** Pediatr Clin North Am 1993;40:523]536.