

Ana Claudia Latrônico

NESTA APRESENTAÇÃO SERÁ DISCUTIDO um caso raro de puberdade precoce causada por uma mutação ativadora no gene do receptor de LH; inicialmente, serão mostrados os aspectos clínicos e o tratamento instituído, seguindo-se da discussão de seu estudo molecular.

Unitermos: Testotoxicose; Puberdade Precoce; Receptor do LH; Mutações no Receptor do LH

DESCRIÇÃO DO CASO

Menino de 2 anos e 6 meses (na data de seu primeiro atendimento no nosso serviço) que, segundo a mãe, apresentava aumento do pênis, ereções frequentes, crescimento estatural acelerado e engrossamento da voz há 1 ano.

Ao exame físico: altura: 113 cm (DP: +6,2), peso: 24,3 kg (DP para altura: +1,7), pênis de 10,3 cm (DP: >2,5), pelos pubianos Tanner IV, testículos de 2 x 1,4 cm, bilateralmente.

Avaliação laboratorial: testosterona: 392 a 623 ng/dL (normal: <30 ng/dL), LH e FSH basais e após estímulo com GnRH suprimidos (LH <0,6 UI/L e FSH <1UI/L), 17OH-progesterona, composto S e DHEA normais e hCG indetectável.

Avaliação radiológica: idade óssea de 6 anos; tomografia computadorizada de adrenal: normal; ultra-sonografia de testículos: normal.

DISCUSSÃO (DRA. ANA CLAUDIA LATRÔNICO)

O diagnóstico de puberdade precoce isossexual, independente do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, foi estabelecido, uma vez que as gonadotrofinas basais estavam suprimidas e não respondiam ao estímulo com GnRH. Em meninos, essa condição clínica, também chamada de pseudo puberdade precoce, pode ter várias etiologias: pubarca precoce isolada, hiperplasia adrenal congênita virilizante, tumor adrenal ou testicular produtor de andrógenos, tumores do sistema nervoso central ou hepáticos produtores de hCG, testotoxicose ou FMPP (*Familial Male-Limited Precocious Puberty*), síndrome de McCune-Albright e causas iatrogênicas caracterizadas pela administração de testosterona ou hCG.

A possibilidade de pubarca precoce era improvável pela virilização

Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo

Recebido em 07/12/98
Revisado em 18/02/99
Aceito em 05/03/99

Esta seção é parte de um projeto de educação continuada em Endocrinologia e Metabologia e está sendo publicada graças ao patrocínio e a colaboração da

bioBRÁS

Responsável pela Apresentação do Caso e pela Discussão: Ana Claudia Latrônico
Responsável pela Edição: Maria Adelaide Albergaria Pereira

Local e Data da Reunião: Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - 30/7/1998

importante e avanço acentuado da idade óssea. As hipóteses de hiperplasia adrenal, tumor adrenal virilizante e tumores produtores de hCG foram excluídas pelos exames laboratoriais e radiológicos. A síndrome de McCune-Albright também era improvável pela ausência de alterações de pele e ósseas e de outras endocrinopatias. A administração de andrógenos e gonadotrofinas foi excluída pela história clínica.

Desta maneira, ficamos com dois diagnósticos etiológicos principais: tumor testicular oculto produtor de testosterona e testotoxicose. O cateterismo seletivo das veias testiculares evidenciou níveis extremamente elevados de testosterona, bilateralmente: 1.855 ng/dL na veia testicular direita, 152.745 ng/dL na veia testicular esquerda e 975 ng/dL na veia periférica. Apesar da discrepância entre os valores de testosterona, obtidos nas veias testiculares direita e esquerda, produção androgênica bilateral foi identificada, tornando pouco provável o diagnóstico de tumor testicular unilateral. Portanto, essa criança ficou com o diagnóstico de testotoxicose, uma causa rara de pseudo-puberdade precoce, geralmente familiar e com herança autossômica dominante.

Consideramos que o nosso paciente representaria uma forma esporádica dessa patologia. O único dado clínico que não nos pareceu, inicialmente, muito compatível com o diagnóstico de testotoxicose foi o tamanho dos testículos que, na maioria dos pacientes portadores dessa condição, têm um diâmetro >2,5 cm. Rosenthal e cols. (1) descreveram que, além da maturação das células de Leydig - característica dessa doença, ocorre, também, maturação das células germinativas, o que explicaria o discreto aumento testicular apresentado pela maioria dos pacientes. Isto ocorreria de maneira independente do FSH e poderia ser decorrente do alto nível intra-testicular de testosterona.

Para confirmar a hipótese de testotoxicose e investigar o estado das células germinativas neste caso, realizamos biópsia testicular que revelou, além da esperada hiperplasia das células de Leydig, um grau duvidoso de desenvolvimento dos túbulos seminíferos, que não nos permitiu uma conclusão definitiva. Portanto, o nosso paciente era um provável portador de testotoxicose, que não apresentava aumento do volume testicular.

Tratamento da Testotoxicose

O tratamento da testotoxicose pode ser realizado com diferentes drogas. O acetato de medroxiprogesterona tem como principal mecanismo de ação a inibição das gonadotrofinas hipofisárias; entretanto, ganho de peso e aspecto cushingóide são os principais efeitos colaterais

observados com esta medicação. O acetato de ciproterona (Androcur®), na dose de 70-100 mg/m², é uma droga utilizada por via oral, cujo principal mecanismo de ação é o bloqueio competitivo do receptor androgênico. Além disso, a ciproterona tem uma ação central, inibitória da liberação de gonadotrofinas hipofisárias. Seus principais efeitos colaterais são: ganho de peso e insuficiência adrenal. O cetoconazol, um agente anti-fúngico, pode ser usado na dose de 200 mg a cada 8 ou 12 horas; seus efeitos colaterais principais são: hipersensibilidade, hepatotoxicidade e insuficiência adrenal. Outras drogas, como a espironolactona (Aldactone®) e a testolactona (Teslac®, um inibidor da P450 aromatase) podem também ser usadas no tratamento da puberdade precoce independente de gonadotrofinas. Na literatura americana, a terapia combinada com espironolactona e testolactona é a mais preconizada no tratamento da testotoxicose (2).

Nos pacientes com testotoxicose, os níveis elevados de andrógenos levam à maturação hipotalâmica precoce e, não raramente, ocorre uma puberdade precoce verdadeira (1,2). Nessa situação, a puberdade precoce deve ser bloqueada com o uso de agonistas de GnRH.

Nosso paciente foi tratado com acetato de ciproterona (Androcur®) na dose de 100 mg/m². Observamos uma diminuição da frequência de ereções e do quadro de agressividade. Posteriormente, foi associado cetoconazol na dose de 400 a 600 mg/dia. Devido aos riscos de hepatotoxicidade, decidimos suspender o cetoconazol e manter apenas o acetato de ciproterona. Não observamos queda significativa nos níveis de testosterona com cetoconazol e a resposta das gonadotrofinas ao GnRH permaneceu suprimida.

Evolução do Caso

Atualmente, o paciente está com 8 anos e 3 meses, com altura de 155,6 cm e idade óssea de 15 anos. A previsão de estatura final pelo método de Bayle-Pinneau é de 162 cm, valor bem abaixo da sua estatura alvo que é de 178,5 cm. Portanto, os dados sugerem que haverá perda na estatura final. O desvio padrão da altura em relação a idade cronológica é, atualmente, de +4, e de -1 em relação a idade óssea. Houve discreto aumento do volume testicular (3 cm), que não havia sido observado no início do quadro, devendo ter ocorrido, finalmente, algum desenvolvimento dos túbulos seminíferos decorrente dos níveis elevados de testosterona intra-testicular, já que as gonadotrofinas permaneceram suprimidas e sem apresentar resposta ao estímulo agudo com GnRH. A dose de acetato de ciproterona foi aumentada para 150 mg/m².

Um achado, que nos despertou a atenção foi que, após 5 anos de acompanhamento e avanço importante da idade óssea, não houve liberação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Como comentado previamente, a puberdade precoce verdadeira, dependente de gonadotrofinas e secundária ao estado prévio de hiperandrogenismo é, freqüentemente, observada nos pacientes com testotoxicose. No nosso paciente, os níveis de gonadotrofinas basais e após estímulo com GnRH mantiveram-se suprimidos e os níveis de testosterona muito elevados, da ordem de 1.500 ng/dL (os valores mais altos já descritos em paciente com testotoxicose). Acredito que, em função disso, não tenha ocorrido liberação das gonadotrofinas.

Estudos Genético-Moleculares

Em 1993, Shenker e cols. (3) demonstraram, pela primeira vez, que mutações no receptor do LH eram responsáveis pelo aparecimento da puberdade precoce na testotoxicose e estabeleceram, desta forma, a natureza molecular desta doença. Mutações ativadoras do receptor do LH levariam ao quadro clínico de puberdade precoce. As mutações são, geralmente, localizadas na região transmembranosa do receptor e determinam ativação da cascata de eventos intracelulares que, normalmente, ocorre após a ligação do LH ao receptor (4,5). A ativação do receptor torna-se independente do seu estimulador natural.

O gene do receptor do LH localiza-se no braço curto do cromossomo 2 e tem, aproximadamente, 80 kilobases (kb) e 11 exons (4). Os exons 1 a 10 codificam a porção extracelular da proteína, enquanto o exon 11 codifica a porção transmembranosa e intracelular. O exon 11 é o mais extenso, com aproximadamente 1.000 pares de base (bp), e contém todas as mutações ativadoras do gene do LH (4).

Em 1994 iniciamos o estudo molecular deste caso apresentado. Extraímos DNA genômico de linfócitos periféricos e amplificamos o exon 11 do gene do receptor do LH, por meio da reação em cadeia com a enzima polimerase (PCR). O seqüenciamento direto do DNA deste paciente, pelo método de dideoxinucleotídeo, foi realizado no Laboratório de Biologia Molecular da Unidade de Desenvolvimento do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP. Evidenciamos uma substituição do tipo heterozigótica do nucleotídeo Timina (T) por Guanina (G) na posição 1370, resultando na substituição de um aminoácido Leucina (Leu) por Arginina (Arg) no códon 457 (6).

Portanto, uma nova mutação, localizada na terceira hélice transmembranosa, foi identificada (figura 1). A maior parte das mutações, previamente descritas, estão na 5ª e 6ª hélices transmembranosas do receptor do LH. Apenas duas outras mutações foram descritas fora dessa área. A mutação descrita no paciente brasileiro determina a perda de dois sítios para duas

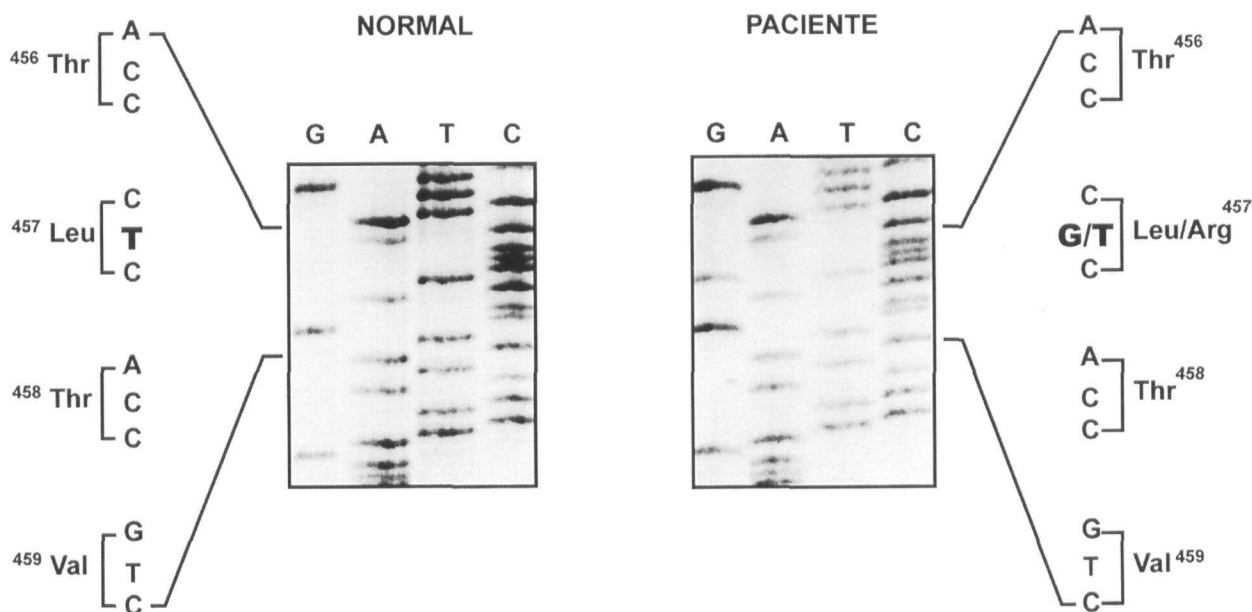


Figura 1. Sequenciamento direto do exon 11 do gene do receptor do LH, demonstrando uma substituição do tipo heterozigótica do nucleotídeo T (timina) por G (guanina) na posição 1370. Esta substituição determina a troca do aminoácido Leu (Leucina) por Arg (Arginina) no códon 457 do receptor do LH.

enzimas de restrição, permitindo um rastreamento rápido desta mutação em outros meninos.

O receptor do LH tem a estrutura típica dos receptores localizados na membrana citoplasmática (4). Uma extensa região extracelular ou amino-terminal, sete hélices transmembranas intercaladas por 3 alças extracelulares e 3 alças intracelulares e uma região intracelular final ou carboxi-terminal (figura 2). Mutações ativadoras estão localizadas preferencialmente na 5^a e 6^a hélices transmembranas, próximas à 3^a alça intracelular do receptor do LH, uma região que apresenta continuidade com a cascata de sinalização intracelular, envolvendo a proteína Gs (5,7-9). Uma mutação na 3^a hélice transmembrana pode alterar a conformação do receptor, permitindo uma maior penetração da proteína no citoplasma e, portanto, uma maior continuidade e intimidade com a proteína Gs. Esta é a mais provável hipótese para explicar uma ativação distante da 3^a alça intracelular.

Uma vez identificada qualquer mutação gênica, é importante saber se a mesma preenche as características de atividade esperada. Em colaboração com o grupo da Dra. Deborah L. Segaloff (de Iowa, USA),

foi realizado o estudo funcional desta nova mutação. Realizamos, inicialmente, mutagênese e transfecção em células embrionárias de rim humano. A seguir, realizamos estudo de ligação do receptor com hCG marcado com iodo radioativo e fizemos a determinação do AMPc gerado, em estado basal e após estímulo. Em todos os estudos feitos foram utilizadas células com receptores normais e mutantes. Em 3 experimentos diferentes, a ligação do hCG marcado não diferiu no mutante 457 e no receptor normal. Em contraste, a produção basal de AMPc, no mutante 457 foi 7 a 14 vezes superior ao receptor normal e não aumentou após estímulo com hCG (figura 3).

Geralmente, pacientes com testotoxicose têm uma produção basal elevada de AMPc com posterior aumento após hCG. Apenas duas mutações foram publicadas previamente com comportamento funcional semelhante ao do nosso caso (5). Esses achados "in vitro", nos levaram a estudar qual seria a resposta dessa criança à administração de hCG. Após consentimento dos pais da criança, realizamos teste de estímulo com hCG em vigência de acetato de ciproterona na dose de 150 mg/m². A resposta "in vivo" mimetizou a resposta observada "in vitro",

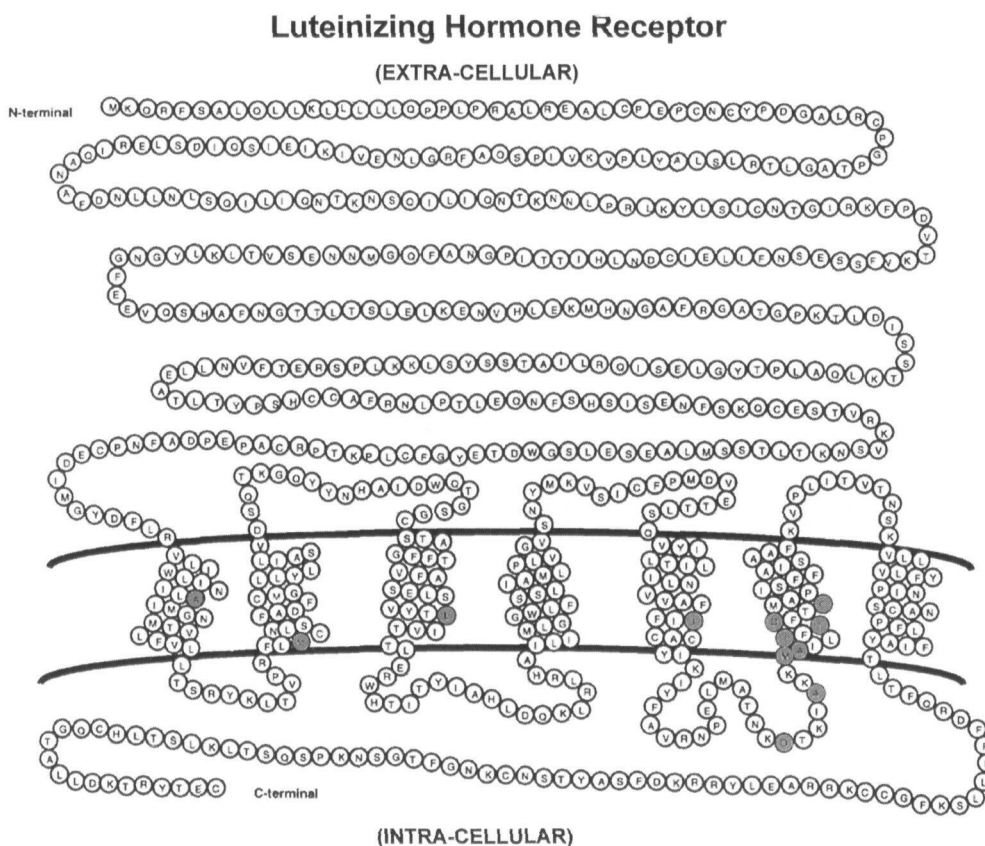


Figura 2. Representação esquemática do receptor do LH. Destacamos os códons com mutações ativadoras que causam testotoxicose.

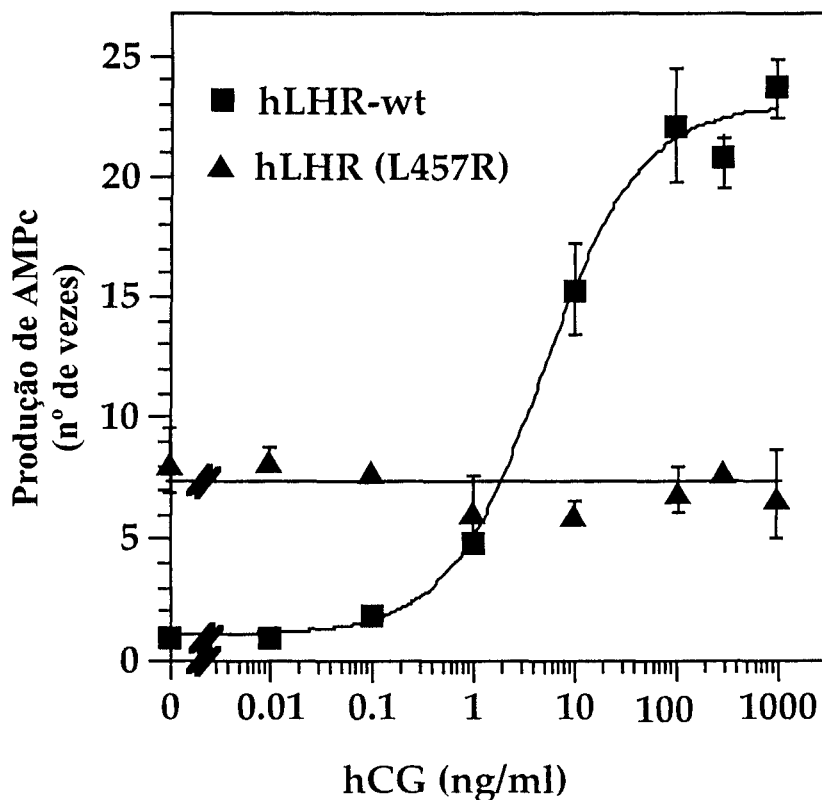


Figura 3. Produção de AMPc nas células transfectadas com o cDNA selvagem (hLHR-wt) e mutante (hLHR (L457R)). Os níveis de AMPc basal foram significativamente maiores nas células transfectadas com o mutante em relação ao receptor selvagem. Porém, os níveis de AMPc nas células transfectadas com o mutante não aumentaram após estímulo com hCG.

TESTE DE ESTÍMULO COM hCG EM UM PACIENTE COM A MUTAÇÃO L457R

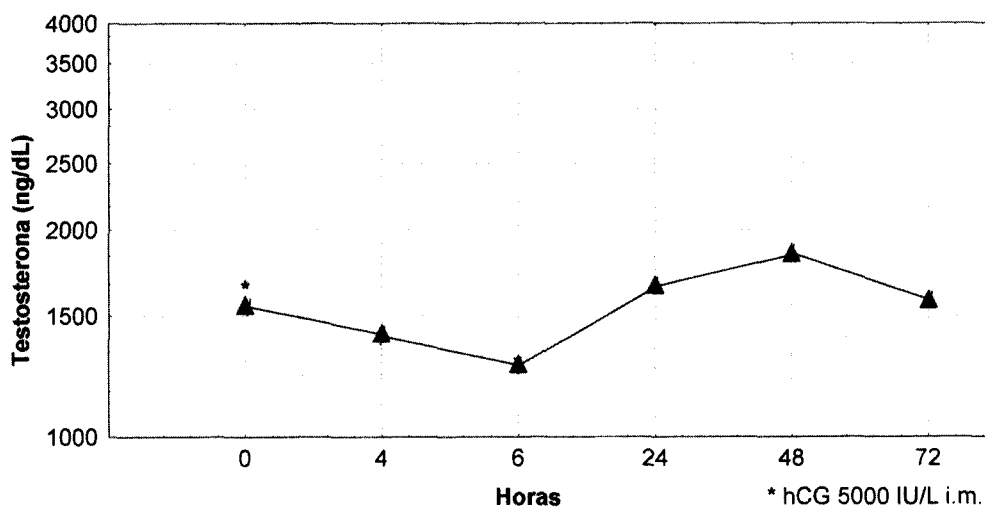


Figura 4. Teste de estímulo com hCG na dose de 5000 UI intra-muscular no paciente com puberdade precoce. Os níveis basais elevados de testosterona não sofrem incremento significativo após estímulo com hCG, mimetizando a resposta observada no estudo "in vitro".

isto é, verificamos níveis de testosterona muito altos que não aumentaram após hCG (figura 4).

Desta maneira, conclui-se que o paciente possui uma mutação ativadora que faz com que seus receptores estejam sempre estimulados, e que embora estejam ativados no seu estado basal não sofrem estímulo adicional pelas gonadotrofinas.

Os pais do paciente foram também analisados, mas a mutação 457 não foi identificada. Em colaboração com a Dr^a. Ana Elisa Billerbeck realizamos o estudo de paternidade por micro-satélites, que confirmou a paternidade e a maternidade biológicas e indicou que este caso é esporádico.

Diante desses resultados, foram formuladas algumas questões clínicas, cujo esclarecimento dependerá do seguimento clínico continuado:

- 1) Será que essa criança terá seu eixo hipotálamo-hipófise-gonadal liberado espontaneamente ou os níveis elevados de testosterona manterão as gonadotrofinas suprimidas?
- 2) Se conseguirmos bloquear a produção de testosterona haverá liberação do eixo?
- 3) Se mantivermos as gonadotrofinas suprimidas, o paciente terá fertilidade normal, independente do estímulo do FSH e dependente apenas do estímulo das células germinativas pela testosterona intra-testicular?
- 4) Caso ele desenvolva puberdade precoce verdadeira, seu testículo responderá ou não ao LH endógeno, como aconteceu no teste de estímulo com hCG?

Caso essa criança tenha o seu eixo hipotálamo-hipófise-gonadal liberado ela, provavelmente, terá fertilidade normal. Como se trata de doença com herança autossômica dominante, 50% da prole masculina será afetada do ponto de vista clínico e molecular. Em contraste, as mulheres com mutações ativadoras do gene do receptor do LH são assintomáticas e não apresentam anormalidades laboratoriais.

Em conclusão, descrevemos uma nova mutação dominante heterozigótica localizada em uma área incomum do receptor do LH (terceira hélice transmembranosa) em um menino com puberdade precoce desde do primeiro ano de vida. Esta mutação é responsável por uma ativação do receptor que determina uma produção basal elevada de AMPc o que conduz ao estado de puberdade precoce.

DISCUSSÃO ABERTA

Prof. Dr. Walter Bloise (Professor Livre Docente do Serviço de Endocrinologia e

Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP HCFMUSP):

A produção de espermatozóides foi pesquisada neste menino?

Dra. Ana Claudia Latrônico (Médica Assistente Doutora do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP):

Sim. Nós colhemos urina matinal para pesquisa de espermatozóides (espermatúria) em 3 ocasiões. O resultado foi negativo nas três amostras analisadas. Tanto essa pesquisa, como a biópsia testicular, que nós referimos anteriormente, não nos permitiu conclusões definitivas acerca do desenvolvimento do setor germinativo.

Prof. Dr. Walter Bloise:

O testículo do paciente aumentou na evolução, sugerindo que os túbulos seminíferos devem ter sido estimulados. A medida da inibina pode ser um marcador da atividade dos túbulos seminíferos?

Dra. Ana Claudia Latrônico:

Acredito que sim, mas não fizemos essa determinação.

Prof. Dr. Ivo Arnhold (Professor Livre Docente do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP):

O tamanho testicular reduzido, neste paciente, foi um complicador no diagnóstico inicial e nos levou a realização do cateterismo e biópsia testicular, que afastou a hipótese de um tumor testicular. Como já foi dito, outros casos de testotoxicose apresentam volume testicular maior. O tamanho do testículo é determinado, basicamente, pelo volume tubular sendo desprezível a influência das células de Leydig. O aumento do volume testicular que ocorre na puberdade se deve ao aumento das gonadotrofinas (LH e FSH) e também ao aumento da testosterona que tem ação parácrina.

Portanto, o nosso paciente é um exemplo de que a testotoxicose pode se apresentar com volume testicular pequeno, e que o aumento discreto dos testículos, tido como um dado característico dessa patologia pode aparecer, apenas na evolução do quadro, quando houve mais tempo de ocorrer estímulo das células germinativas pelo alto nível de testosterona intra-testicular.

Outro ponto que eu gostaria de comentar, é o fato desta mutação ser ativadora e inativadora

simultaneamente, pois ativa o receptor independente da presença do LH e não responde à administração desse hormônio. Portanto é uma alteração estrutural no receptor que ao mesmo tempo permite ativação autônoma, mas não responde ao estimulador natural.

Prof. Dr. Geraldo Medeiros-Neto (Professor Associado da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP):

Gostaria de traçar um paralelismo entre o receptor de LH e o de TSH. Mutações constitutivas ativadoras do receptor do TSH estão também localizadas na sexta hélice transmembranosa. Esta mutação pode determinar o aparecimento de nódulo tiroideano que pode ser diagnosticado ao exame físico quando atinge determinado tamanho. No caso do paciente com testotoxicose, o volume testicular pode não aumentar porque o que se apresenta hiperestimulado, em decorrência da mutação, são as células de Leydig, e essas não são determinantes do volume testicular. O RNA mensageiro da testosterona está na circulação dos pacientes com testotoxicose?

Dra. Ana Claudia Latrônico:

Não há nenhuma descrição de RNA mensageiro circulante nestes casos. Volto a afirmar que a maioria dos pacientes portadores de testotoxicose tem volume testicular um pouco aumentado, ao redor de 2,5cm de diâmetro, devido, provavelmente a ação local, intra-testicular da testosterona. O nosso paciente não apresentou isso no início do quadro, mas posteriormente houve um aumento discreto do volume testicular. Acreditamos que isso se deva aos altos níveis de testosterona, já que as gonadotrofinas permaneciam suprimidas

Prof. Dr. Bernardo Léo Wajchenberg (Professor Emérito da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP):

O cateterismo foi simultâneo ou não ?

Dra. Ana Claudia Latrônico:

Sim, foi simultâneo.

Prof. Dr. Bernardo Léo Wajchenberg:

A dose de cetoconazol que você usou é pequena. Eu tive um caso com testosterona de 700 ng/dL, que sofreu redução desse hormônio com 1200 mg/dia de cetoconazol. Entretanto, esse paciente teve hepatite tóxica e nós sabemos que o grande custo do bloqueio da produção de testosterona com esta droga é a complicação hepática.

O LH desse paciente não liberou com o uso de Androcur®. Se essa droga também bloqueia o receptor de testosterona no hipotálamo, não deveria haver liberação das gonadotrofinas?

Dra. Ana Claudia Latrônico:

O Androcur além de ser um composto antian-drogêncio é, também, um potente progestagênico e, portanto, tem uma ação central de inibir as gonadotrofinas.

Prof. Dr. Bernardo Léo Wajchenberg:

Acredito que você mantenha as gonadotrofinas bloqueadas devido aos níveis extremamente elevados de testosterona.

Dra. Ana Claudia Latrônico:

Em geral, pacientes tratados com Androcur® apresentam puberdade precoce secundária. Embora os níveis de testosterona permaneçam elevados, ocorre liberação do eixo. Isso não aconteceu no nosso paciente, talvez pelos níveis muito elevados de testosterona.

Dr. Marcelo Cidade Batista (Médico Assistente Doutor do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP):

O nível de testosterona no cateterismo é 10 vezes maior em um dos testículos. Isto poderia ser, apenas, questão de posição do cateter ou seria possível que a mutação estivesse presente em um testículo e não no outro, já que é esporádica e não foi herdada?

Dra. Ana Claudia Latrônico:

Essa mutação é esporádica e germinativa, uma vez que ela está presente em todas as células do paciente e não foi herdada dos pais biológicos. No último congresso em New Orleans, Shenker e cols., demonstraram que tumores de Leydig testiculares podem ter mutações ativadoras no gene do receptor do LH. Se nós tivéssemos este dado em 1993, talvez ficássemos em dúvida quanto ao diagnóstico de um tumor unilateral. O nosso paciente não evoluiu com aparecimento de tumor nestes 6 anos de seguimento e, portanto, essa hipótese foi descartada. O posicionamento anômalo do cateter deve ser a causa mais provável dos valores diferentes de testosterona nas veias testiculares.

Dr. Marcelo Cidade Batista:

No teste de estímulo com hCG, "in vivo", o nível de testosterona foi de 1.000 ng/dL?

Dra. Ana Claudia Latrônico:

O nível basal de testosterona era de 1.500 ng/dL e atingiu o máximo de 1.800 ng/dL após o estímulo.

Dr. Marcelo Cidade Batista:

Um homem normal com níveis de testosterona de 1.500 ng/dL responde ao estímulo com hCG?

Prof. Dra. Berenice Bilharinho de Mendonça (Professora Livre Docente do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP):

Nós não temos nenhum paciente masculino com 1.500 ng/dL de testosterona que tenha realizado o estímulo com hCG. Porém, um homem normal com níveis de testosterona de 700 - 800 ng/dL responde ao estímulo com hCG.

Gostaria de chamar a atenção para um estudo clássico que demonstrou que um testículo com tumor de Leydig apresenta maturação tubular mais proeminente que o testículo contralateral normal, sugerindo que a testosterona tem um efeito local sobre a maturação tubular. É provável que o testículo dessa criança não tenha apresentado crescimento desde o início porque seus níveis de FSH não eram normais, mas bastante suprimidos. Entretanto, o crescimento posterior demonstra que pode haver crescimento independente do FSH, decorrente dos níveis intra-testiculares elevados de testosterona.

Gostaria de colocar a seguinte questão: um indivíduo exposto durante toda sua vida a níveis elevados de testosterona pode apresentar, com maior frequência, conseqüências clínicas nefastas como dislipidemia e alterações prostáticas? Se isso for verdadeiro nós deveríamos, obrigatoriamente, bloquear a produção androgênica desse paciente e realizar, periodicamente, dosagens de lipídeos e ultra-sonografia de próstata?

Prof. Dr. Bernardo Léo Wajchenberg:

Dra. Berenice, se você está usando o Androcur®, então os possíveis efeitos maléficos do hiperandrogenismo já estariam sendo combatidos, não é verdade? Esse medicamento é muito utilizado no tratamento do carcinoma de próstata.

Prof. Dr. Bernardo Liberman (Professor Associado da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP):

Você acha que o Androcur® está tendo algum efeito benéfico no seu paciente? Não observamos,

como seria de se esperar, nenhuma queda nos níveis de testosterona e a idade óssea avançou bastante. Quais foram os benefícios desse tratamento?

Dra. Ana Claudia Latrônico:

Embora o paciente tenha perdido estatura final, apesar do tratamento, ele não apresenta ereções, tornou-se menos agressivo e os pêlos pubianos e o pênis não aumentaram.

Dra. Maria Adelaide Albergaria (Médica Assistente Doutora do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP):

Vocês não discutiram a possibilidade de tentar outras medicações?

Dra. Ana Claudia Latrônico:

Sim. Estamos discutindo outras alternativas de tratamento, apesar da idade óssea avançada. Uma possibilidade é a associação do inibidor de aromatase com acetato de ciproterona.

Prof. Dr. Wilian Nicolau (Professor Associado da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP):

Essa mutação ativadora é somática ou germinativa?

Dra. Ana Claudia Latrônico:

Ela é uma mutação germinativa, isto é, está presente em todas as células, incluindo as células germinativas. O gene do receptor do LH é expresso apenas no testículo.

Prof. Dr. Wilian Nicolau:

A expressão testicular poderia ser assimétrica para justificar níveis tão diferentes de testosterona nas veias testiculares?

Dra. Ana Claudia Latrônico:

Não acredito que isso justifique as concentrações diferentes de testosterona. Acho, como já disse anteriormente, que a primeira hipótese é a colocação dos cateteres.

REFERÊNCIAS

1. Rosenthal SM, Grumbach M, Kaplan SL. Gonadotropin-independent familial sexual precocity with premature Leydig and germinal cell maturation (familial testotoxicosis): effects of a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist and medroxyprogesterone acetate therapy in four cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:571-9.

2. Laue L, Jones J, Barnes KM, Cutler GB. Treatment of familial male precocious puberty with spironolactone, testosterone and deslorelin. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;76:151-5.
3. Shenker A, Laue L, Kosugi S, Merendino Jr JJ, Minegishi T, Cutler Jr GB. A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. **Nature** 1993;365:652-4.
4. Minegishi T, Nakamura K, Takamura Y, et al. Cloning and sequencing of human/hCG receptor cDNA. **Biochem Biophys Res Commun** 1990;172:1049-54.
5. Laue L, Chan WY, Hsueh AJW, Kudo M, Hsu SY, Wu SM, et al. Genetic heterogeneity of constitutively activating mutations of the human luteinizing hormone receptor in familial male-limited precocious puberty. **Proc Natl Acad Sci USA** 1995;92:1906-10.
6. Latronico AC, Abell AN, Arnhold IJP, Liu X, Lins TSS, Brito VN, et al. A unique constitutively activating mutation in third transmembrane helix of luteinizing hormone receptor causes sporadic male gonadotropin-independent precocious puberty. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:2435-40.
7. Kosugi S, Dop CV, Geffner ME, Rabl W, Carel JC, Chaussain JL, et al. Characterization of heterogeneous mutations causing constitutive activation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. **Hum Mol Genet** 1995;4:183-8.
8. Latronico AC, Anasti J, Arnhold IJP, Mendonca BB, Domenice S, Albano MC, et al. A novel mutation of the luteinizing hormone receptor gene causing male gonadotropin-independent precocious puberty. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:2490-4.
9. Kraaij R, Post M, Kremer H, Milgrom E, Epping W, Brunner HG, et al. A missense mutation in the second transmembrane segment of the luteinizing hormone receptor causes familial male-limited precocious puberty. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:3168-72.