

Função Gonadal de Sobreviventes de Doença de Hodgkin Tratados na Infância e Adolescência com Quimioterapia

artigo original

RESUMO

Avaliamos a função gonadal de 21 pacientes do sexo masculino com doença de Hodgkin (grupo A), que receberam quimioterapia durante a infância e adolescência, e comparamos com 20 indivíduos adultos jovens saudáveis (grupo B). A mediana da idade dos pacientes no momento do estudo foi de 18 anos (17-23 anos), e do início da quimioterapia 10 anos (6-19 anos). Na época do tratamento, 14 pacientes eram impúberes e 7 já estavam na puberdade. No momento da investigação todos se encontravam no estágio puberal V de Tanner e tinham completado quimioterapia entre 3 e 11 anos previamente. A mediana do volume testicular foi menor no grupo A do que no B, $p = 0,001$. Não houve diferenças significativas da TT, SHBG, PRL e LH entre os grupos. A mediana dos níveis basais do FSH do grupo A foi maior do que no B, $p = 0,0001$. Houve significativa diferença entre as medianas do pico máximo do FSH e do LH após estímulo com GnRH entre os grupos, $p = 0,002$ e $p = 0,0002$ respectivamente. Encontramos uma correlação positiva entre a idade do paciente na época do tratamento e o valor máximo do LH ao estímulo com GnRH ($r = 0,4$; $p = 0,03$) e uma correlação negativa com o tempo decorrido entre o término do tratamento e o estudo ($r = -0,5$; $p = 0,008$). Onze pacientes apresentavam azoospermia, 4 oligospermia e 3 pacientes apresentavam espermograma normal. Um paciente recuperou a fertilidade, com normalização do espermograma, 11 anos após o término do tratamento. Concluímos que pacientes tratados na infância e adolescência com quimioterapia apresentam importante dano no epitélio germinativo, mantendo níveis normais de testosterona às custas do aumento da secreção de LH. A presença de redução do volume testicular nestes pacientes é sugestiva de dano no epitélio germinativo, sendo necessário um longo período de acompanhamento para avaliar possível recuperação da função gonadal. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/1:87-95)

Unitermos: Doença de Hodgkin; Quimioterapia; Função gonadal masculina; Espermograma

ABSTRACT

We studied the gonadal function in 21 male patients with Hodgkin's disease (group A), who had received chemotherapy during childhood and adolescent, and compared them to 20 healthy young men (group B). The median age at the time of the study was 18 years (17-23), and at the time of chemotherapy, 10 years (6-19). At that time, 14 were prepubertal and 7 pubertal; by the time of the study all were Tanner V, and had completed chemotherapy 3 to 11 years previously. The median testicular volume was significantly higher in patients than controls ($p = 0.001$). No significant differences were found in TT, SHBG, PRL and LH concentrations between patients and controls. The median serum FSH concentration was significantly higher in patients than controls ($p = 0.0001$). We detected an appreciable difference in peak FSH and LH levels after a GnRH test

Maria Alice N. Bordallo
Marília M. Guimarães
Maria K. Carriço
Jane Dobbin

Instituto Nacional de Câncer do Rio de Janeiro (INCa-RJ), Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ

Recebido em 06/01/00
Revisado em 18/05/00 e em 10/07/00
Aceito em 08/08/00

in group A and B ($p= 0.002$ and $p= 0.0002$, respectively). We observed a positive correlation between the age of the patients at the time of treatment and peak LH levels ($r= 0.4$; $p= 0.03$), and a negative correlation with the period of time between the end of treatment and the study ($r= -0.5$; $p= 0.008$). Eleven patients had azoospermia, 4 oligospermia and 3 patients had a normal semen analysis; one had recovered fertility, with normalization of sperm count 11 years after the end of the treatment. We conclude that chemotherapy causes severe damage to germinal epithelium in children treated during prepubertal and adolescent age. Normal testosterone levels may be secondary to compensated LH secretion. Reduction of testicular size in these patients suggests germ cell damage. Long-term follow up is necessary to establish whether the gonadal function will recover. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/1:87-95)

Keywords: Hodgkin's disease; Chemotherapy; Male gonadal function; Semen analyses

O AVANÇO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS hematológicas malignas tem levado a um aumento na sobrevida de crianças e adolescentes com doenças anteriormente consideradas incuráveis. Com a melhoria dos resultados do tratamento e consequentemente maior sobrevida, têm sido detectadas complicações da função endócrina, em especial da função gonadal de pacientes submetidos a tratamento utilizando quimioterapia com substâncias alquilantes e/ou tratamento com radioterapia (1-3).

Dentre os quimioterápicos mais utilizados nas doenças hematológicas malignas, a ciclofosfamida e a procarbazona são os que exercem maior efeito deletério sobre as gônadas. A disfunção gonadal que ocorre após uso de ciclofosfamida parece ser dependente da dose cumulativa do medicamento, do sexo e do estágio puberal do paciente na época do tratamento (4-6).

Pacientes do sexo masculino, submetidos após a puberdade a tratamento com ciclofosfamida como condicionamento pré-transplante de medula óssea, apresentam evidências de redução da capacidade secretora das células de Leydig, revelada por níveis mais baixos de testosterona após estimulação testicular com gonadotrofina coriônica, quando comparados com um grupo controle (7).

Análises histológicas de testículos de pacientes tratados durante e após a puberdade com quimioterapia mostram que a célula de Sertoli é a única célula do tubo seminífero que permanece íntegra após a depleção do epitélio germinativo induzido pela quimioterapia, sendo o aspecto histológico semelhante ao observado nos pacientes com *Sertoli cell-only syndrome* (8,9). Apesar da

completa aplasia das células germinativas, é normal o aspecto histológico das células de Leydig, sendo observado faixas fibrosas separando os tubos seminíferos (10). Em poucos casos tem sido constatada recuperação da capacidade de fertilidade, alguns anos após o término do tratamento (11,12).

Tem sido considerado que as gônadas na fase pré-puberal são mais resistentes aos efeitos citotóxicos dos agentes quimioterápicos quando comparadas com as gônadas de pacientes tratados após a puberdade (13), entretanto ainda não estão bem estabelecidas as alterações da função gonadal quando o tratamento é realizado em indivíduos impúberes e adolescentes.

O epitélio germinativo parece ser mais sensível do que as células de Leydig aos efeitos citotóxicos dos agentes quimioterápicos, mesmo nos pacientes impúberes na época do tratamento (14). A presença de aplasia germinativa observada em biópsia de testículos de pacientes submetidos à quimioterapia com substâncias alquilantes, antes e durante a puberdade, associada a níveis elevados de FSH, reflete a evidência da susceptibilidade do epitélio germinativo pelos quimioterápicos, mesmo quando o tratamento é realizado antes da puberdade (3,5,15). Entretanto, a literatura mostra que, apesar de grave dano do epitélio germinativo, estes pacientes podem apresentar instalação e progressão normal da puberdade (5,10,12,14-16,).

Este estudo tem como principal objetivo avaliar a função gonadal de indivíduos com puberdade completa, com diagnóstico de Doença de Hodgkin, tratados na infância e adolescência com o protocolo C-MOPP/ABV (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona, adriamicina, blenoxane, vimblastina). Neste protocolo, apesar da utilização de diversos quimioterápicos, as doses de ciclofosfamida e de procarbazona são reduzidas em 50% em relação a outros protocolos (10,16).

MATERIAL E MÉTODOS

Após aprovação pela Comissão de Ensino e Treinamento, e Comissão de Ética do Instituto Nacional do Câncer do Rio de Janeiro, foram avaliados 21 pacientes do sexo masculino, com puberdade completa, em primeira remissão ininterrupta da doença, que haviam recebido quimioterapia para tratamento da doença de Hodgkin na infância e adolescência, utilizando o esquema C-MOPP/ABV ou "Híbrido Modificado", e indivíduos jovens do mesmo sexo com paternidade recente. O protocolo C-MOPP/ABV ou "Híbrido Modificado" foi administrado em seis ou mais ciclos conforme a tabela 1. A dose cumulativa dos

Tabela 1. Esquema de quimioterapia utilizado no protocolo C-MOPP/ABV, nos 21 pacientes.

Droga	Dose (mg/m ²)	*Dose Cumulativa	Via de Administração	Esquema de Administração
Ciclofosfamida	650	3900 (3033-7800)	Venosa	1º dia
Vincristina	1,4	8,4 (8,4-16,8)	Venosa	1º dia
Procarbazina	100	4200 (3700-8400)	Oral	1º ao 7º dia
Prednisona	40	3360 (3360-6720)	Oral	1º ao 14º dia
Adriamicina	35	210 (70-455)	Venosa	8º dia
Blenoxane	10	60 (20-130)	Venosa	8º dia
Vimblastina	6	36 (12-78)	Venosa	8º dia

*Dose cumulativa em mg/m² em cada ciclo x nº de ciclos

quimioterápicos foi calculada para cada paciente, multiplicando-se a dose administrada em mg/m² pelo número de ciclos.

Como critério de inclusão, utilizamos pacientes com as seguintes características: tempo de *follow-up* após término de tratamento igual ou superior a 2 anos, idade igual ou inferior a 19 anos na época do tratamento, puberdade grau V para genitália e pêlos pubianos segundo a classificação de Tanner na ocasião do estudo, ausência de doença de base em atividade, eutireoidismo clínico e laboratorial, comprovado pela normalidade dos níveis de T3, T4 livre e TSH.

Foram excluídos deste trabalho os pacientes que haviam recebido radioterapia infradiafragmática. Utilizamos como grupo controle indivíduos do sexo masculino, adultos jovens, com idade entre 18 e 25 anos, vida sexual ativa, fertilidade presumida através de paternidade recente (tempo igual ou inferior a 1 ano), início da puberdade em idade esperada e evolução normal, apresentando boa saúde nos últimos 12 meses precedendo o estudo e sem uso de qualquer droga hormonal.

Os pacientes e controles foram submetidos a anamnese criteriosa e exame físico completo com classificação de desenvolvimento puberal segundo a classificação de Tanner para pêlos pubianos e genitália. O volume de cada testículo foi avaliado em mililitros (ml), estimado através de comparação utilizando-se o orquímetro de Prader.

Realizamos nos dois grupos dosagens basais de hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH), prolactina (PRL), testosterona total (TT); globulina ligadora dos hormônios esteróides sexuais (SHBG). Imediatamente após, foram administrados 100µg de GnRH por via endovenosa. Amostras de sangue foram coletadas 30, 60 e 90 minutos após a administração de GnRH, para dosagem de FSH e LH.

Após a coleta de sangue, o material foi centrifugado e o soro estocado em alíquotas separadas em freezer a -20°C para realização das dosagens hormonais. As dosagens de LH, FSH, TT e SHBG foram feitas utilizando-se o método enzima imunoensaio quimioluminescente para uso em aparelho automatizado IMMULITE utilizando os Kits comerciais fabricados por *Diagnostic Products Corporation* (DPC), Los Angeles. A dosagem de Prolactina (PRL) foi realizada utilizando-se o Kit da Bio Mérieux pelo método enzima imunoensaio ELFA (*Enzyme Linked Fluorescent Assay*).

O termo "resposta exagerada" ao estímulo com GnRH foi utilizado quando o valor máximo do FSH e do LH após o estímulo foi superior a 2 desvios padrão da média do valor máximo do FSH e do LH dos indivíduos do grupo controle (14).

Para realização do espermograma foi solicitado um período de abstinência de 3 dias. O material foi analisado imediatamente após a coleta, anotando-se o volume ejaculado, pH, cor, aspecto, tempo de liquefação, contagem de espermatozoides por mililitro, grau de motilidade na 1ª e 3ª hora. O padrão de normalidade aceito foi: Volume do ejaculado de 1,5 a 5,0ml, pH de 7,2 a 8, liquefação completa após 15 a 30 minutos, motilidade igual ou maior do que 70% na 1ª hora e 60% na 3ª hora, morfologia normal igual ou superior a 60% e contagem de espermatozóide igual ou superior a 20.000.000 por ml. Diante da dificuldade de realizar espermograma no grupo controle, tivemos que optar pela seleção de indivíduos que referiam presumida paternidade recente (igual ou inferior a 1 ano), espelhando assim uma integridade da sua função testicular em relação ao epitélio germinativo.

Os resultados foram expressos em mediana e limites de variação. Para comparação entre dois grupos (pacientes e controles), foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. O coeficiente de Spearman foi utilizado para medir o grau de associação

entre duas variáveis intervalares. O critério para a significância estatística foi de 5%.

RESULTADOS

No período de abril de 1986 a dezembro de 1994 foram matriculados no setor de Hematologia do Instituto Nacional do Câncer do Rio de Janeiro 81 pacientes do sexo masculino com Doença de Hodgkin diagnosticados na infância e adolescência. Após exclusão de 46 pacientes, 35 sobreviventes foram convocados e, destes, 21 concordaram em participar do protocolo, compreendendo o grupo A. O grupo B foi composto de 20 indivíduos normais.

A mediana e variação da idade do grupo A na época do diagnóstico foi de 10 anos (6-19 anos), 14 eram impúberes na época do tratamento e tinham idade igual ou inferior a 12 anos, e 7 já haviam iniciado a puberdade com idade igual ou superior a 14 anos.

Na época do estudo, a mediana da idade do grupo A foi de 18 anos (17-23 anos) e a do grupo B de 21 anos (18-23 anos). Todos os pacientes estavam no estágio puberal V da classificação de Tanner.

O tempo decorrido entre o término do tratamento e o estudo variou de 3 a 11 anos, sendo a mediana de 8 anos. Não observamos diferença significativa entre as medianas de idade de instalação da puberdade entre os pacientes do grupo A e os do grupo B. Todos os pacientes do grupo A apresentaram evolução normal da puberdade.

Todos os dois grupos avaliados apresentavam simetria do volume testicular. Nove pacientes (42,8%) do grupo A apresentavam volume testicular igual ou inferior a 12ml, e todos os indivíduos do grupo controle apresentavam volume testicular igual ou superior a 15ml. A mediana do volume testicular dos pacientes do grupo A foi menor do que a do grupo B (15ml; 8-25ml vs. 20ml; 15-25ml; $p = 0,001$).

Dos 21 pacientes, 18 concordaram em fazer espermograma. Dos 18 pacientes encontramos

azoospermia em 11, oligospermia em 4 e espermograma normal em 3. Apenas um paciente fez espermograma em duas ocasiões, 9 e 11 anos após o tratamento. No exame realizado após 9 anos mostrava azoospermia e o realizado para este estudo, 11 anos após o tratamento, observamos recuperação da espermatogênese.

Dos nove pacientes que tinham redução do volume testicular, 7 foram submetidos a análise do sêmen e todos apresentavam alteração do espermograma (6 tinham azoospermia e 1 oligospermia). Por outro lado, em 11 dos 12 pacientes que apresentavam volume testicular normal encontramos 5 pacientes com azoospermia, 3 com oligospermia, e 3 com espermograma normal. Encontramos uma correlação positiva entre o volume testicular e o número de espermatozoides no espermograma ($r = 0,5$; $p = 0,01$).

Dos 14 pacientes impúberes na época do tratamento, 11 foram submetidos a análise do sêmen, tendo sido constatado azoospermia em 6, oligospermia em 3 e em 2 o espermograma se mostrou normal. Dos 7 pacientes que já estavam na puberdade na época do tratamento, 5 evoluíram com azoospermia, 1 com oligospermia e 1 apresentava espermograma normal. Essas pequenas diferenças não são significativas sob o ponto de vista estatístico ($p = 0,58$). Observamos ginecomastia grau II em 2 pacientes.

As medianas e as variações do FSH basal (FSHb), da testosterona total (TT), prolactina (PRL), LH basal (LHb) e SHBG com os respectivos níveis de significância estatística dos grupos A e B encontram-se na tabela 2. Não observamos diferença significativa do ponto de vista estatístico entre os níveis de TT, PRL, LHb e SHBG dos grupos A e B. A mediana dos níveis basais de FSH (FSHb) foi maior nos pacientes do grupo A em relação ao grupo B ($p = 0,0001$). Os valores máximos do FSH (FSHp) e do LH (LHp) após estímulo com GnRH foram significativamente maiores nos pacientes do grupo A em relação ao grupo B ($p = 0,002$; $p = 0,0002$) (figura 1).

Tabela 2. Distribuição das medianas e variações dos níveis de TT, PRL, LH basal (LHb), FSH basal (FSHb), SHBG, nos grupos A e B.

Dosagens	Grupo A	Grupo B	Significância Estatística (valor de p)
TT (ng/mL)	370 (240-657)	375 (271-830)	0,28
PRL (ng/mL)	16,1 (4,1-28,6)	11,4 (4,3-19)	0,06
FSHb (μ UI/mL)	5,4 (1,2-22,4)	1,5 (0,3-3,5)	0,0001
LHb (μ UI/mL)	2,4 (0,9-6,1)	2,6 (0,3-5,5)	0,91
SHBG (nmol/mL)	29,9 (14,6-61,3)	31,9 (10,4-62,9)	0,66

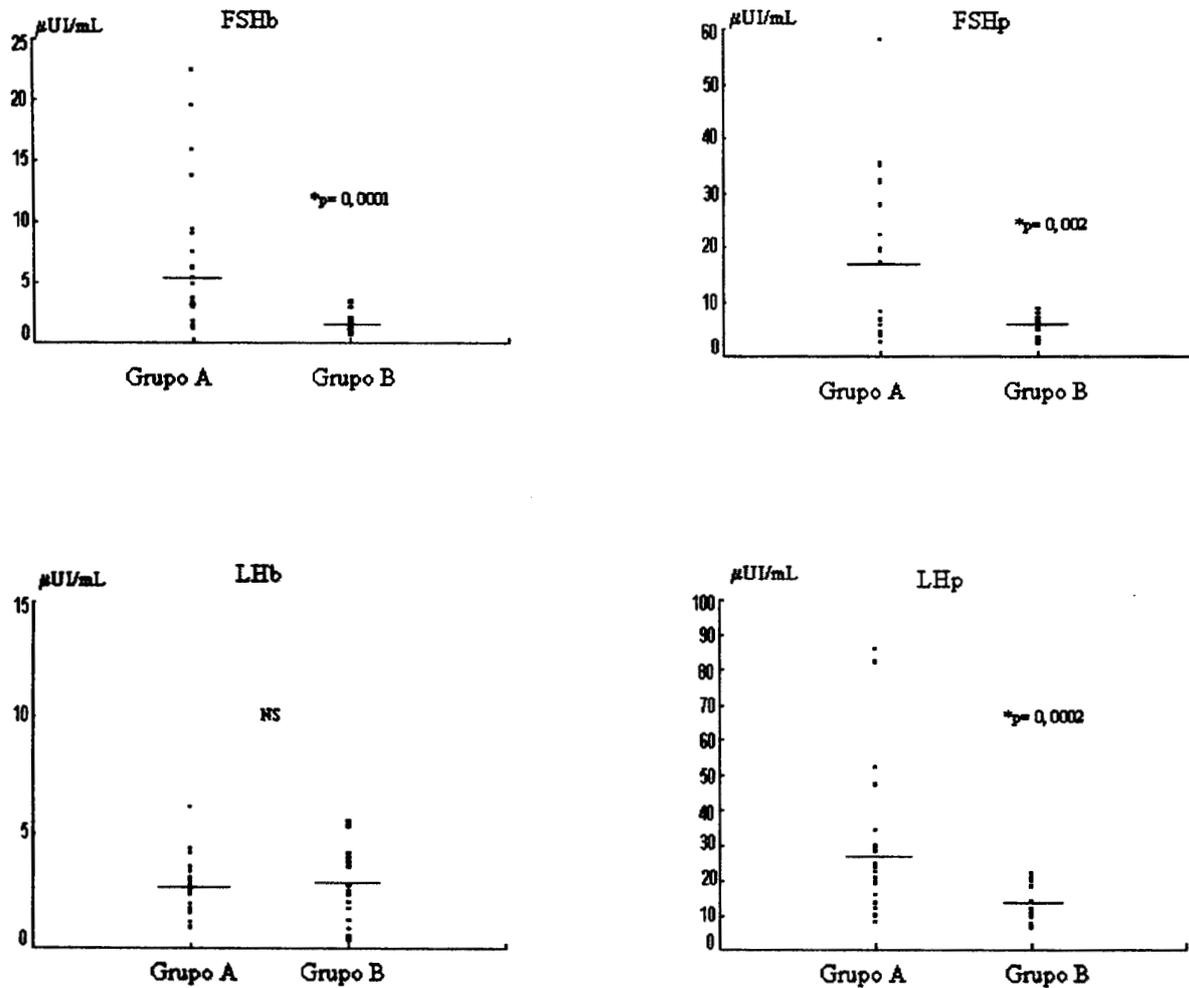


Figura 1. Distribuição dos níveis basais de FSH (FSHb) e LH (LHb) e distribuição dos valores máximos do FSH (FSHp) e do LH (LHp) após estímulo com GnRH nos grupos A (pacientes, n= 21) e B (controles, n= 20).

Não encontramos correlação estatística significativa entre as doses cumulativas dos quimioterápicos utilizados no tratamento dos nossos pacientes e o número de espermatozoides no espermograma, como também não observamos associação entre as doses dos quimioterápicos e o pico máximo do FSH e do LH ao estímulo com GnRH.

Encontramos níveis baixos de testosterona total em 3 (14,3%) pacientes do grupo A. Três (14,3%) pacientes do grupo A apresentavam níveis basais de FSH elevados, e todos apresentavam níveis basais de LH dentro dos limites da normalidade. Dos 15 pacientes que apresentavam oligospermia e/ou azoospermia, 12 tinham níveis normais de FSH.

Dos 3 pacientes que apresentavam FSH elevado, 2 eram impúberes e 1 já estava na puberdade na época do tratamento. Não observamos diferença signi-

ficativa entre as medianas do FSH basal dos pacientes impúberes $5,0\mu\text{UI/mL}$ (1,2-19,6 $\mu\text{UI/mL}$) quando comparada a dos pacientes que já estavam na puberdade na ocasião da quimioterapia $5,4\mu\text{UI/mL}$ (1,5-22,4 $\mu\text{UI/mL}$, $p = 0,6$).

Treze (61,9%) e 11 pacientes (52,4%) apresentavam, respectivamente, resposta exagerada do LH (LHp $>23,9\mu\text{UI/mL}$) e do FSH (FSHp $>9,5\mu\text{UI/mL}$) após estímulo com GnRH. Dos pacientes que apresentavam oligospermia ou azoospermia, 73,3% e 86,6% apresentavam resposta exagerada respectivamente do FSH e do LH ao estímulo com GnRH.

Todos os 3 pacientes que apresentavam espermograma normal tinham volume testicular e resposta do FSH e do LH ao GnRH dentro dos limites da normalidade.

Todos os pacientes que apresentavam ginecomastia também apresentavam resposta exagerada do LH ao GnRH.

Observamos que a mediana do valor máximo do FSH (FSHp) após estímulo com GnRH dos pacientes que já estavam na puberdade quando do diagnóstico foi maior do que as dos impúberes e controles (22,6 μ UI/mL; 4,4-58,2 μ UI/mL vs. 8,4 μ UI/mL; 2,6-34 μ UI/mL vs. 6,1 μ UI/mL; 2,3-9 μ UI/mL). Não encontramos significância estatística entre púberes e impúberes ($p=0,17$), sendo a diferença significativa apenas entre púberes e controles ($p=0,007$) e impúberes e controles ($p=0,02$). Observamos também que os pacientes que já se encontravam na puberdade na época do diagnóstico apresentaram a mediana do valor máximo do LH (LHp) maior do que os pacientes impúberes e controles (47,2 μ UI/mL; 13,4-86,1 μ UI/mL vs. 24,1 μ UI/mL; 8,1-34,3 μ UI/mL vs. 11,7 μ UI/mL; 6,5-22,8 μ UI/mL), com significância estatística entre púberes e impúberes ($p=0,05$), púberes e controles ($p=0,002$) e impúberes e controles ($p=0,001$) (figura 2).

Observamos uma correlação positiva estatisticamente significativa entre o valor máximo do LH após estímulo com GnRH (LHp) com a idade do paciente na época do tratamento ($r=0,46$; $p=0,03$), e uma correlação negativa significativa do LHp com o tempo decorrido entre o tratamento e o estudo ($r=-0,55$; $p=0,0085$). Estas mesmas correlações não foram observadas em relação ao FSHp.

DISCUSSÃO

A ação citotóxica dos quimioterápicos sobre a função testicular de indivíduos adultos tem sido amplamente estudada (7,17-20). Entretanto, ainda existem dúvidas sobre os efeitos tóxicos na função gonadal quando o tratamento é realizado na infância e na adolescência, ocasião em que os pacientes ainda não apresentam maturidade sexual adequada, que permita a criopreservação do esperma antes do início do tratamento.

A disfunção gonadal que ocorre após o uso de drogas citotóxicas parece ser dependente de vários fatores, tais como: radioterapia nas gônadas, sexo do paciente, estágio puberal na época do tratamento e dose cumulativa dos agentes quimioterápicos, principalmente quando se utilizam agentes alquilantes como a ciclofosfamida, a mecloretamina e a procarbazina.

Todos os pacientes que participaram do nosso estudo e que foram tratados com radioterapia receberam irradiação supradiafragmática, portanto as alterações da função gonadal encontradas nos nossos pacientes foram decorrentes apenas da ação da quimioterapia aplicada.

Como os diversos protocolos para tratamento da Doença de Hodgkin utilizam drogas e doses diferentes, e muitos trabalhos não citam as doses cumulativas dos quimioterápicos empregados, nem os esquemas alternativos utilizados naqueles que apresentam recaída da doença, torna-se difícil estudos comparativos entre os diversos trabalhos publicados.

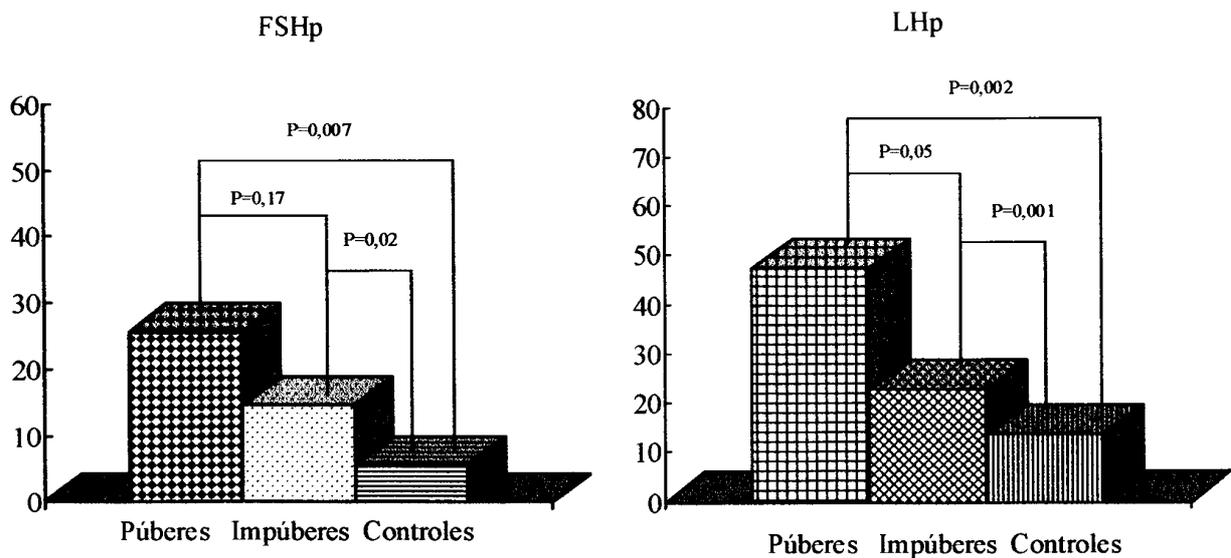


Figura 2. Distribuição das medianas dos valores máximos após estímulo com GnRH do FSH (FSHp) e do LH (LHp) nos pacientes púberes e impúberes na época do tratamento e nos controles.

No protocolo C-MOPP/ABV que foi utilizado neste estudo, as doses de ciclofosfamida e procarbazina, que são os quimioterápicos que mais interferem na função gonadal, são reduzidas em cerca de 50% quando comparadas aos outros protocolos utilizados no tratamento da Doença de Hodgkin (10,12,15,16).

Comparando o protocolo de tratamento dos nossos pacientes com os de Dahabar, observamos que as doses cumulativas de ciclofosfamida e de procarbazina utilizadas no protocolo C-MOPP/ABV foram de 4633,2mg/m² e 4297,2mg/m² respectivamente, enquanto as doses utilizadas por Dahabar e cols. (10) foram de 7200 e 9000mg/m². Possivelmente pelo fato do protocolo usado por Dahabar utilizar doses cumulativas de ciclofosfamida e de procarbazina tão superiores às que utilizamos é que os autores encontraram uma maior incidência de azoospermia nos seus pacientes.

Raramente tem sido observada recuperação do epitélio germinativo de pacientes com Doença de Hodgkin, entretanto o grupo da Universidade de Stanford (12) observou recuperação do epitélio germinativo em 2 de 12 pacientes tratados na infância com esquema MOPP, respectivamente 12 e 15 anos após término do tratamento.

A incidência de azoospermia entre os nossos pacientes foi de 61% enquanto a maioria dos protocolos que administra 6 ou mais ciclos de quimioterapia contendo os principais agentes alquilantes (mecloretamina, ciclofosfamida e/ou procarbazina), como os esquemas tradicionais COPP e MOPP, causam esterilidade em 80% a 100% dos pacientes (6,10,12,15,19,21). Acreditamos que a redução da dose cumulativa de ciclofosfamida e de procarbazina no protocolo C-MOPP/ABV tenha sido o fator responsável para um menor comprometimento da função gonadal dos nossos pacientes. Protocolo alternativo como o ABVD (adriamicina, bleomoxane, vimblastina, dacarbazina), que não utiliza substâncias alquilantes, provoca também um menor comprometimento na função gonadal, com presença de azoospermia em 54% dos pacientes, entretanto, recuperação da espermatogênese tem sido constatada em 100% dos casos (19). Radford e cols. (18), utilizando o esquema VAPEC-B (Doxorrubicim, ciclofosfamida, vincristina e bleomicina) em adolescentes e adultos com Doença de Hodgkin, constataram azoospermia em apenas 7% dos pacientes. No protocolo que utilizamos no nosso estudo estão incluídas 3 drogas que também foram utilizadas no protocolo VAPEC-B. Comparando as doses cumulativas dos dois protocolos, observamos que as doses de ciclofosfamida, bleomicina e vincristina utilizadas no protocolo VAPEC-B foram inferiores

em cerca de 76%, 17% e 25% respectivamente, Provavelmente Radford e cols. obtiveram melhores resultados nos seus pacientes porque a dose de ciclofosfamida administrada foi muito inferior a que os nossos pacientes utilizaram. Entretanto, apesar de causarem menor comprometimento na função gonadal, os esquemas VAPEC-B e ABVD não têm sido utilizados como primeira escolha no tratamento destes pacientes, devido aos resultados insatisfatórios em relação a remissão e recaída da doença.

Dados da literatura (10,22-24) mostram que a recuperação da função gonadal após quimioterapia com drogas citotóxicas é pouco frequente, e parece ser dependente de vários fatores, entre eles o tempo entre o tratamento e a avaliação.

Em nossa casuística a média do tempo entre o término do tratamento e o estudo foi longa (7,4 anos), e coincidentemente o único paciente do nosso estudo que recuperou a fertilidade tinha o maior tempo de acompanhamento após quimioterapia (11 anos), e já havia sido investigado 3 anos após o término do tratamento e apresentava azoospermia, o que nos leva a concluir que é necessário um longo tempo de acompanhamento para se observar recuperação do epitélio germinativo. Apesar do tempo de acompanhamento dos nossos pacientes ter sido longo e a dose de ciclofosfamida e de procarbazina reduzida em relação aos protocolos tradicionais como o MOPP e COPP, ainda assim encontramos azoospermia em 61,1% dos nossos pacientes, o que nos leva a concluir que a associação de sete drogas num mesmo esquema possa ter "colaborado" para uma incidência ainda alta de azoospermia nos nossos pacientes.

Não podemos afirmar, como constatado por Viviani e cols. (19) em pacientes tratados com esquema ABVD e MOPP, que a presença de oligospermia em alguns dos nossos pacientes seja indicativo de futura recuperação da função testicular. Entretanto, todos os pacientes do nosso estudo que apresentavam oligospermia, exceto 1, tinham mais de 50% de espermatozóides viáveis após a 1^o hora do ejaculado. Como a maioria dos nossos pacientes só fez espermograma numa única ocasião, não podemos saber se anteriormente estes pacientes apresentavam maior comprometimento no espermograma em comparação aos resultados observados na época do estudo. Como os pacientes acompanhados por Viviani e cols. foram submetidos à realização de espermograma em mais de uma ocasião, foi possível observar recuperação da fertilidade muitos anos após o término da quimioterapia.

Assim como outros autores (9,10,14,22), também observamos disfunção testicular nos pacientes que

na época do tratamento estavam na fase pré puberal e na adolescência, embora a incidência de azoospermia tenha sido um pouco menor, estatisticamente não significativa, nos nossos pacientes que eram impúberes na época do tratamento. Não podemos afirmar, portanto, que a gônada impúbere estaria mais protegida dos efeitos maléficos da quimioterapia. Ressalta-se, entretanto, que o número de casos estudados em cada categoria foi pequeno.

Todos os pacientes que eram impúberes na época do tratamento tiveram início e evolução normal da puberdade, o que corrobora os achados de outros autores (10,12,14-16,21) de que pacientes impúberes do sexo masculino com Doença de Hodgkin tratados com drogas citotóxicas iniciam a puberdade em época esperada e evoluem normalmente sem necessidade de reposição de androgênio.

Tem sido observado que pacientes com doenças malignas submetidos a tratamento com radioterapia e quimioterapia podem apresentar redução do volume testicular (7,14,22), que segundo Mustieles e cols. (14) seria indicativo de dano do epitélio germinativo. Na nossa casuística constatamos que 43% dos pacientes apresentavam volume testicular inferior a 15ml, que é o volume considerado como normal no homem adulto. Nossos resultados não foram diferentes daqueles de Chatterjee e cols. (7), que também observaram redução do volume testicular em 46% dos pacientes que foram submetidos a condicionamento pré-transplante de medula óssea com drogas citotóxicas.

Concordamos, portanto, com a afirmativa de Mustieles e cols. de que a presença de redução do volume testicular em pacientes com doenças malignas, tratados na infância com poliquimioterapia, seria indicativo de dano do epitélio germinativo, uma vez que todos os nossos pacientes que apresentavam volume testicular inferior a 15ml apresentavam alteração no espermograma. Entretanto, pelos nossos resultados, a presença de volume testicular normal também não afasta esta possibilidade, uma vez que constatamos azoospermia em pacientes com volume testicular normal.

A puberdade também nos pareceu exercer uma possível influência no comprometimento das células de Leydig, uma vez que observamos uma correlação positiva entre a idade do paciente na época do tratamento e o valor máximo do LH ao estímulo com GnRH.

Pelos nossos resultados a recuperação das células de Leydig estaria condicionada ao tempo decorrido do término do tratamento e o estudo, entretanto, apesar das evidências do comprometimento das células de Leydig, os nossos pacientes tiveram evolução normal da puberdade por apresentarem níveis normais de

testosterona. Os 3 pacientes que apresentavam níveis baixos de testosterona já estavam na puberdade na época do tratamento e evoluíram com diminuição do volume testicular, azoospermia e/ou oligospermia, e resposta exagerada do FSH e do LH ao estímulo com GnRH, demonstrando existir comprometimento do epitélio germinativo e das células de Leydig.

Assim como Sy Ortin e cols. (12), também concordamos que os níveis basais das gonadotrofinas nem sempre servem como parâmetro para avaliar comprometimento do epitélio germinativo de pacientes tratados com drogas citotóxicas, uma vez que na nossa casuística, a maioria dos pacientes apresentava níveis normais de FSH, apesar da presença de oligospermia e/ou azoospermia. Este achado nos permite concluir que Van Den Berg e cols. (6), utilizando nos seus pacientes a elevação do FSH como critério de comprometimento do epitélio germinativo, possa ter subestimado o número real de pacientes com alteração da função gonadal.

Pelos nossos resultados, a resposta à prova de estímulo com GnRH parece ser um parâmetro mais sensível na avaliação da função gonadal do que os níveis basais das gonadotrofinas. A maioria dos nossos pacientes que apresentavam níveis normais basais de FSH e LH, apesar de azoospermia ou oligospermia, tinha resposta exagerada do FSH e do LH ao estímulo com GnRH, evidenciando, desta forma, comprometimento do epitélio germinativo e das células de Leydig.

Concordamos com a afirmativa de Sherins e cols. (9) de que a ginecomastia observada em pacientes com Doença de Hodgkin, tratados com drogas citotóxicas, poderia ser um sinal clínico precoce de disfunção das células de Leydig, uma vez que os nossos pacientes que tinham ginecomastia também apresentavam resposta exagerada do LH ao GnRH.

Estes pacientes, apesar de apresentarem azoospermia e oligospermia, tinham níveis basais normais de testosterona por provável insuficiência compensada das células de Leydig, situação esta semelhante à observada por Howell e cols. (23), e por nós anteriormente descrito, em crianças e adolescentes com doenças hematológicas malignas submetidos a tratamento com ciclofosfamida e bussulfan, como condicionamento para transplante de medula óssea (25).

Pelos resultados obtidos neste estudo, podemos concluir que o esquema quimioterápico do protocolo C-MOPP/ABV, quando administrado em crianças e adolescentes com Doença de Hodgkin, apesar da redução da dose cumulativa dos agentes alquilantes, também causa importante dano no epitélio germinativo, embora numa incidência um pouco menor que os esquemas tradi-

cionais, sem, entretanto, impedir o desenvolvimento puberal normal. A presença de redução do volume testicular nestes pacientes sugere comprometimento do epitélio germinativo. A resposta das gonadotrofinas à prova do GnRH espelha melhor a função gonadal do que os seus níveis basais. A ocorrência de comprometimento das células de Leydig parece ser mais frequente nos pacientes púberes em relação aos impúberes na época do tratamento. Observamos que, após tratamento com drogas citotóxicas, os níveis séricos de testosterona se mantêm normais às custas de resposta exagerada do LH ao estímulo com GnRH. Acreditamos ser necessário um longo período de acompanhamento dos sobreviventes para avaliar possível recuperação da função gonadal.

REFERÊNCIAS

1. Kauppila M, Koskinen P, Irjala K, Irjala K, Remes K. Long-term effects of allogeneic bone marrow transplantation (BMT) on pituitary, gonad, thyroid and adrenal function in adults. **Bone Marrow Transpl** 1998;22:331-7.
2. Thibaud E, Rodríguez-Macias K, Trivin C, Espérou H, Michon J, Brauner R. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood. **Bone Marrow Transpl** 1998;21:287-90.
3. Legaut L, Bonny Y. Endocrine complications of bone marrow transplantation in children. **Pediatr Transplant** 1999;3(1):60-6.
4. Sanders JE, Buckner CD, Amos D. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. **J Clin Oncol** 1998;6(5):813-8.
5. Mayer EI, Dopfer RE, Klingebiel T, Scheel-Walter H, Ranke MB, Niethammer D. Longitudinal gonadal function after bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia during childhood. **Pediatr Transplant** 1999;3(1):38-44.
6. Van Den Berg SW, Behrendt H. Treatment of Hodgkin's disease in children with alternating mechlorethamine, vincristine, procarbazine, and prednisone (MOPP) and adriamycin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) courses without radiotherapy. **Med Pediatr Oncol** 1997;29:23-7.
7. Chatterjee R, Mills W, Katz M, McGarrigle HH, Goldstone AH. Germ cell failure and Leydig cell insufficiency in post-pubertal males after autologous bone marrow transplantation with BEAM for lymphoma. **Bone Marrow Transplant** 1994;13:519-22.
8. Matus-Ridley M, Nicosia SV, Meadows AT. Gonadal effects of cancer therapy in boys. **Cancer** 1985;55:2353-63.
9. Sherins J, Olweny LMC, Ziegler JL. Gynecomastia and gonadal dysfunction in adolescent boys treated with combination chemotherapy for Hodgkin's disease. **N Engl J Med** 1978;299(1):12-6.
10. Dhabhar BN, Malhotra H, Joseph R. Gonadal function in prepubertal boys following treatment for Hodgkin's disease. **Amer J Ped Hematol Oncol** 1993;15(3):306-10.
11. Anselmo AP, Cartoni C, Bellantuono P. Risk of infertility in patients with Hodgkin's disease treated with ABVD vs. MOPP vs. ABVD/MOPP. **Haematologica** 1990;75(2):155-8.
12. Sy Ortin TT, Shostak CA, Donaldson SS. Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's Disease in childhood: The Stanford experience. **Int J Rad Oncol Biol Phys** 1990;19:873-80.
13. Leitner SP, Bosi GJ, Bajorunas D. Gonadal dysfunction in patients treated for metastatic germ cell tumours. **J Clin Oncol** 1986;4:1500-5.
14. Mustieles C, Munõz A, Alonso M. Male gonadal function after function chemotherapy in survivors of childhood malignancy. **Med Pediatric Oncol** 1995;24:347-51.
15. Shafford EA, Kingtons JE, Malpas JS, Plowman PN, Pritchard J, Savage MO. Testicular function following the treatment of Hodgkin disease in childhood. **Br J Cancer** 1993;68:1199-204.
16. Heikens J, Behrendt H, Adriaanse R, Berghout A. Irreversible gonadal damage in male survivors of pediatric Hodgkin's disease. **Cancer** 1996;78(9):274-86.
17. Constable RA. The effect of cancer and cancer treatment on male reproductive function. **J Urol** 1993;149:1327-30.
18. Radford JA, Clarck S, Crowther D, Shalet SM. Male fertility after VAPEC-B chemotherapy for Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma. **Br J Cancer** 1994;69:379-81.
19. Viviani S, Santoro A, Ragni G, Bonfante V, Bestetti O, Bonadonna G. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP versus ABVD. **Eur J Cancer Clin Oncol** 1985;21:601-5.
20. Wallace EM, Groome NP, Rilley SC. Effects of chemotherapy-induced testicular damage on inhibit gonadotrophin, and testosterone secretion: A prospective longitudinal study. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82(9):3111-5.
21. Mackie EJ, Radford M, Shalet SM. Gonadal function following chemotherapy for childhood Hodgkin's disease. **Med Pediatr Oncol** 1996;27(2):74-8.
22. Papadakis V, Vlachopapadopoulou E, Van Syckle K, Ganshaw L, Kalmanti M, Tan C, et al. Gonadal function in young patients successfully treated for Hodgkin disease. **Med Pediatr Oncol** 1999;32(5):366-72.
23. Howell SJ, Radford JA, Ryder WD, Shalet SM. Testicular function after cytotoxic chemotherapy: evidence of Leydig cell insufficiency. **J Clin Oncol** 1999;17(5):1493-8.
24. Jurgen H, Bramswig MD, Ulrike H. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. **Cancer** 1990;65:1298-302.
25. Bordallo MAN, Mello RCR, Tabak DG. Desenvolvimento puberal e função gonadal após transplante alogênico de medula óssea. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1996;40/3,supl 2:192.

Endereço para correspondência

Maria Alice Neves Bordallo
Praia de Botafogo 132 apto. 501
22.250-040 Rio de Janeiro, RJ
Fax: (21) 552-5358/551-4986
e-mail:maliceb@attglobal.net