

PERFIL CLÍNICO DE UM GRUPO DE PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER

Debora Farias Batista Leite¹, Fátima A. T. Saldanha², Maíra G. Monteiro³, Thayze Teixeira M.N. Martins³, Danielle A. Coelho³, Raphael P. de Arruda Trindade³, Antônio Fernandes de Oliveira Filho⁴, Geruza Maria Almeida Guimarães⁴, Rosângela Raia Ramos Santos⁴, Paula Frassinetti V. de Medeiros²

¹ Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, PB. Bolsista PIBIC/ CNPq 2006-2007. E-mail: deborafbl@yahoo.com.br.

² Professora Doutora da Unidade Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, PB. E-mail: hampaula@uol.com.br.

³ Acadêmico(a) do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, PB. E-mail: mgm_mar1@yahoo.com.br.

⁴ Médico(a) do Hospital Universitário Alcides Carneiro – HUAC. E-mail: antoniofilho@ig.com.br.

Resumo: O objetivo deste estudo foi descrever as principais características clínicas e ultrassonográficas de um grupo de pacientes com síndrome de Turner (ST). Foram acompanhadas 18 pacientes com diagnóstico de ST, que foram submetidas a exame clínico minucioso, ultrassonográfico (vias urinárias) e cariotipagem. Os dados foram analisados pelo software SPSS 10.0. A idade média ao diagnóstico foi de 13,26 anos, sendo a baixa estatura a principal queixa inicial (50%). Além do atraso estatural, o principal estigma presente foi o cúbito valgo (77,8%). O padrão 45,X foi visto em 57% das pacientes. A reposição de hormônio de crescimento (GH) foi iniciado em média aos 13,28 anos, e a terapia estrogênica, aos 20,26 anos. Os dados apontam para a relevância do diagnóstico da ST, a ser questionado inicialmente a partir da presença de baixa estatura. As malformações associadas na grande parte das vezes ajudam no exercício diagnóstico, que deve ser feito o mais precoce possível. O fato de as pacientes estudadas terem procurado por atendimento já na adolescência pode determinar sucesso apenas parcial do tratamento com GH e tardio com estrogênios.

Palavras-chave: Síndrome de Turner, monossomia X, baixa estatura.

Área do conhecimento: Ciências da Saúde (Medicina).

Introdução

A síndrome de Turner (ST) foi inicialmente descrita na década de 1930, por Henry H. Turner, que descreveu a presença da tríade infantilismo sexual – cúbito valgo – pescoço alado em sete meninas com baixa estatura (GRAVHOLT 2004). Desde então, várias outras características da síndrome já foram descritas, inclusive o perfil hormonal – hipogonadismo hipergonadotrófico (LIPAY et al., 2005) – e o citogenético – monossomia do cromossomo X, um segundo cromossomo X anormal ou um rearranjo de X e Y, em todas ou algumas células (ELSHEIKH et al., 2002).

Estima-se que a síndrome afete cerca de 1% dos conceptos mas apenas uma em cada 2000 a 2500 nativas (SAENGER et al., 2001), o que a torna uma das anormalidades genéticas mais comuns e leva à hipótese de que a monossomia pura do X não existe, ou seja, todas as pacientes com ST apresentariam algum grau de mosaïcismo dentro as suas células, mesmo que de baixa frequência (GRAVHOLT 2004).

O diagnóstico inicial da doença é conferido pela observação dos caracteres clínicos da paciente e posteriormente confirmado com a análise citogenética. O fenótipo é variável de acordo com a faixa etária e, portanto, pode ser suspeitado em qualquer etapa da vida.

Ao nascimento, os caracteres diagnósticos são excesso de pele no pescoço e linfedema no dorso das mãos e dos pés (LIPAY et al, 2005), ao passo

quena infância a queixa é a baixa estatura (SYBERT & McCAULEY 2004). O restante das pacientes recebe o diagnóstico na adolescência, durante a investigação do atraso puberal. Além da baixa estatura e do infantilismo sexual, as pacientes com ST apresentam caracteres dismórficos típicos e são mais frequentemente afetadas por outros problemas, como doenças cardiovasculares e genitourinárias (ELSHEIKH et al., 2002).

O objetivo deste estudo foi descrever as principais características clínicas e ultrassonográficas de um grupo de pacientes com ST.

Metodologia

Este foi um estudo prospectivo desenvolvido no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), em Campina Grande, Paraíba. O estudo está de acordo com as Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo seres humanos (Resolução 196/1996).

Foi realizada a análise dos prontuários do Serviço e foram selecionados aqueles de pacientes com características clínicas, laboratoriais ou de imagem sugestivos de síndrome de Turner (ST), bem como os de pacientes com diagnóstico já confirmado. Estas pacientes foram convocadas para a realização de avaliação clínica minuciosa; a cariotipagem com bandas foi apenas solicitada para as pacientes

ainda sem o diagnóstico definitivo da síndrome. O critério de inclusão foi o comparecimento ao Serviço quando da convocação pela equipe.

Foram avaliados os seguintes parâmetros: idade quando da primeira consulta no Serviço, queixa principal apresentada, estigmas clínicos sugestivos da doença (incluindo idade estatural e estágio puberal), tratamento com hormônio do crescimento ou hormônios sexuais e caracteres ultrassonográficos, além do cariótipo.

A mesma metodologia foi aplicada às pacientes que procuraram o Serviço no período do estudo e tiveram como hipótese diagnóstica a síndrome de Turner.

Os dados obtidos foram analisados estatisticamente pelo software SPSS versão 10.0.

Resultados e Discussão

Dentre as pacientes já cadastradas no Serviço e as que procuram o ambulatório no período do estudo, 18 preencheram o critério de inclusão.

A idade média dessas pacientes à época da primeira consulta no Serviço foi de 13,26 anos (0,08-29,75, \pm 7,43 anos). Baixa estatura foi a queixa apresentada por 50% das pacientes, enquanto que outros 22,2% tinham o relato concomitante de amenorréia primária ou ausência de caracteres sexuais secundários (Tabela 1). De fato, baixa estatura e falência gonadal são as principais características da síndrome, afetando, respectivamente, cerca de 95% e 90% das pacientes (SAENGER et al., 2001; RANKE & SAENGER 2001), sendo a baixa estatura o guia para o diagnóstico em aproximadamente 82% das crianças e adolescentes (GRAVHOLT 2004) – a altura final fica entre 142 e 147cm (BALDIN et al., 2005).

A baixa estatura foi observada em 94,4% das pacientes (Tabela 2), corroborando com a literatura quando esta afirma que o retardo do crescimento é um dos sinais cardinais da síndrome. A idade estatural média foi de 8,43 anos (3,5 – 12, \pm 2,26 anos), de modo que a diferença média entre a idade cronológica e a estatural foi de 5,63 anos (0,75 – 9, \pm 2,59 anos).

Tabela 1. Queixa principal quando da primeira consulta no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HUAC.

Queixa principal	%
Baixa estatura	50
Baixa estatura e amenorréia ou ausência de caracteres sexuais secundários	22,2
Estigmas síndrômicos ao nascimento ¹	11
Amenorréia primária	5,6
Problemas cardíacos	5,6
Anemia	5,6

¹Estigmas da síndrome ao nascimento: edema de mãos e pés, pescoço alado, orelha de baixa implantação.

Tabela 2. Estigmas síndrômicos mais freqüentemente encontrados nas pacientes com síndrome de Turner atendidas pelo HUAC.

Estigma síndrômico	%
Baixa estatura	94,4
Cúbito valgo	77,8
Baixa implantação dos cabelos	72,2
Palato em ogiva	66,7
Pescoço alado e curto	50
Unhas displásicas	50
Hipertelorismo mamário/ mamilos invertidos	44,4
Orelhas rodadas	38,9
Linfedema congênito	16

O atraso estatural já está presente na vida intra-uterina e durante a infância, confirmando a observação de que a ST deve ser considerada e investigada em toda menina com tal queixa (GRAVHOLT 2004). A ST surge como principal hipótese diagnóstica para justificar a baixa estatura em meninas saudáveis após da exclusão da baixa estatura familiar ou constitucional (SYBERT & McCAULEY 2004). Martins & cols. (2003) encontraram 20% de pacientes Turner (proporção 1:5) em meninas com baixa estatura idiopática e, assim, reforçam a importância da investigação etiológica de meninas com atraso estatural e as vantagens do diagnóstico precoce. BALDIN & cols. (2005) apontaram que o principal déficit de crescimento é, de fato, longitudinal.

Há autores que sugerem ser a baixa estatura o principal determinante do impacto emocional destas pacientes, bem como a origem de várias desordens psicossociais (SUZIGAN et al., 2004). Estudos de SUZIGAN & cols. (2004) concluíram que as pacientes Turner entrevistadas mostram-se preocupadas quanto à baixa estatura e apontam este estigma como um dos responsáveis, por exemplo, pela ausência de vínculo amoroso.

São vários os mecanismos propostos para justificar a baixa estatura nas pacientes Turner. Alguns estudos apontaram a haploinsuficiência da região distal a Xp22.2, pseudoautosômica, onde está localizado o gene SHOX (*short-stature-homeobox*) (GRAVHOLT, 2004; ELSHEIKH et al., 2002), e outros sugerem que no intervalo Xp11.1-p22 há genes associados à estatura, como o ZFX (RANKE & SAENGER, 2001). De qualquer forma, mais estudos são necessários para esclarecer tais fatos.

A baixa estatura na ST é um importante problema clínico, visto que as pacientes afetadas podem ficar até 20cm mais baixas que meninas de mesma idade e etnia (GRAVHOLT, 2004). Reiter & cols. observaram que a idade precoce de administração do GH está associada a um maior ganho estatural. Assim, indicam a terapia com GH tão logo seja possível, pois as pacientes tratadas com este hormônio podem apresentar um ganho de até 12cm na altura final, valor intimamente associado ao alvo parental, à idade do início da

terapia, sua duração antes da introdução dos estrógenos e as doses empregadas (SYBERT & McCAULEY, 2004; SAENGER et al., 2001). Pelo fato de as pacientes em questão terem procurado por atendimento médico tardiamente, o tratamento com GH recombinante só pôde ser realizado por 55,6% delas com idade média do início de 13,28 anos (7,08 – 19,16, \pm 4,77 anos), o que pode ser causa de sucesso apenas parcial com a terapia.

Além da baixa estatura, ao menos um outro estigma da síndrome estava presente em 88,2% das pacientes (Tabela 2), sendo o cúbito valgo a segunda característica mais freqüentemente observada (acomete 77,8% das pacientes em estudo). ROMÁN & cols. (2002) também encontraram a baixa estatura em 95% das meninas, mas o hipertelorismo mamário foi mais prevalente que o cúbito valgo (56% versus 33%, em respectivo).

Vários genes localizados no cromossomo X respondem pelo fenótipo Turner, como o SHOX - além de sua provável participação na apresentação clínica da baixa estatura, certas malformações esqueléticas também podem ser fruto de sua haploinsuficiência, como o cúbito valgo e o palato arqueado, visto que é principalmente expresso nos membros em desenvolvimento e nos arcos faríngeos (primeiro e segundo) (RANKE & SAENGER 2001). A haploinsuficiência de um gene localizado na região pseudoautossômica de Xp está sendo investigado como relacionado ao linfedema (ELSHEIKH et al., 2002). Embriologicamente, há malformação e obstrução de vasos linfáticos na região cervical, com conseqüente distensão linfática da região (LIPPE 1996). O pescoço alado, a implantação baixa das orelhas e a ptose palpebral provavelmente são alterações decorrentes desta malformação (LIPPE 1996), assim como se estima que o linfedema leve à displasia ungueal e à coarctação da aorta (ELSHEIKH et al., 2002). Cerca de 20 a 35% das pacientes recebem o diagnóstico da síndrome enquanto recém-nascidas em função do linfedema (SYBERT & McCAULEY 2004).

A maturação sexual foi avaliada segundo os critérios de Tanner para o desenvolvimento de mamas e de pilificação pubiana. O atraso puberal foi avaliado pela presença de adipomastia em 93,8% das pacientes, a despeito da idade. As gônadas das pacientes Turner apresentam-se disgenéticas: estão ausentes as células germinativas e as responsáveis pela produção de esteróides sexuais, de forma que apenas é encontrado estroma ovariano e tecido conjuntivo cicatricial (LIPPE 1996). Laboratorialmente, há hipogonadismo hipergonadotrófico, isto é, há aumento das gonadotrofinas hipofisárias em resposta à não resposta da gônada em produzir estrogênios. Mais de 90% das pacientes com ST apresentam falência gonadal (SAENGER et al., 2001).

A haploinsuficiência de regiões pseudoautossômicas da região distal do cromossomo X, como Xp11, Xq13-25, Xq26-28 e Xp11.4 (gene DFFRX), são candidatas a responsáveis pela falência ovariana (ELSHEIKH et al., 2002). Outra hipótese para explicar a imaturidade sexual é a atresia dos oócitos: a monossomia do X induziria a um desequilíbrio meiótico as células germinativas evoluiriam para a apoptose (ELSHEIKH et al., 2002). A esterilidade é a regra nestas pacientes – a fertilidade espontânea, embora rara, é mais comum nas que apresentam mosaicismos para as linhagens 46,XX, 47,XXX ou deleções terminais Xp (LIPAY et al., 2005).

Como estas pacientes só entrarão na puberdade mediante a administração de hormônios sexuais, recomenda-se que a reposição seja adiada para depois dos 14 anos, para que o período de crescimento seja prolongado (CHERNAUSEK et al., 2000) – estudos de Chernausek & cols. (2000) e de REITER & cols. (2001) apontaram que o período de tratamento com GH sem a influência dos hormônios sexuais foi o preditor independente mais forte para ganho estatural. Concluem que a terapia com GH deve ser iniciada o mais precocemente possível, para que a reposição estrogênica ocorra em tempo apropriado. Ao mesmo tempo, a terapia concomitante de GH e estrogênios não deve ser encorajada, visto que o ganho estatural com o estrogênio é mínimo e há aceleração da idade óssea (CHERNAUSEK et al., 2000). Além da maturação sexual, os estrogênios previnem a osteoporose e reduzem os fatores de risco para aterosclerose (ELSHEIKH et al., 2002).

As pacientes atendidas pelo HUAC iniciaram o tratamento com hormônios sexuais em média aos 20,26 anos (16 – 30,16, \pm 5,31 anos), sendo que 62,5% delas já usam a associação com progestágeno (para evitar a hiperplasia endometrial) e passaram em média 3,8 anos (1,42 – 6,75, \pm 2,7 anos) de terapia exclusiva com GH. Houve, portanto, um considerável atraso na idade de reposição hormonal, devido à procura tardia por atendimento médico. O retardo na indução da puberdade nestas pacientes pode acarretar ainda mais comprometimento psicológico e social em meninas já estigmatizadas pela baixa estatura e caracteres dismórficos vários (CHERNAUSEK et al., 2000).

O diagnóstico definitivo da síndrome só é dado pelo exame citogenético, quando é observado um cromossomo X e ausência parcial ou total do segundo cromossomo sexual, em todas ou algumas células (LIPAY et al., 2005). Estima-se que a monossomia pura do X esteja presente em 50-60% das pacientes e que o restante corresponda a mosaicos (presença de linhagens celulares com constituição cromossômica distinta) ou anomalias estruturais dos cromossomos X ou Y (GRAVHOLT 2004). A cariotipagem cromossômica com bandas foi realizada por 14 pacientes; os achados citogenéticos se encontram de acordo os

descritos na literatura, exceto pela ausência de anomalias estruturais do Y (Tabela 3).

Tabela 3. Achados citogenéticos das pacientes Turner atendidas pelo HUAC (N=14).

Cariótipo	%
45,X	57
Mosaicos	
45,X/46,XX	22
45,X/46,Xr	7
45,X/46,X,iso(Xq)	7
45,X/46,X,del(X)	7

O cariótipo deve ser um exame complementar solicitado a todas as pacientes com características clínicas sugestivas de ST, como atrasos estatural e puberal (SAENGER et al., 2001). Quando há forte suspeita clínica mas um cariótipo em sangue periférico normal, um novo exame deve ser feito a partir da análise de outro tecido, como a pele (SAENGER et al., 2001).

Alguns estudiosos apontam que a monossomia do X provoca um fenótipo mais severo, o que não foi observado por GUIMARÃES & cols. (2001). Mais análises precisam ser realizadas para que o presente estudo possa concluir tais fatos.

Conclusões

Os dados apontam para a relevância do diagnóstico da ST a partir da simples observação de estigmas clínicos característicos e da investigação de malformações associadas. O diagnóstico precoce permite que a paciente disponha de acompanhamento multidisciplinar, com vistas a uma melhor qualidade de vida. O retardo no diagnóstico observado com as pacientes deste estudo pode ser devido à não realização de cariótipo a menos que haja suspeita clínica de doença genética, como já ressaltaram GUIMARÃES & cols. (2001), o que pode indicar falha no atendimento primário. O fato de as pacientes estudadas terem procurado por atendimento já na adolescência pode determinar sucesso apenas parcial do tratamento com GH e tardio com estrogênios, o que pode levar a mais danos psicológicos.

Agradecimentos

Ao CNPq pela bolsa de Iniciação Científica.

A Dra. Geruza Guimarães, pelo auxílio com a ultrassonografia.

Referências

BALDIN, A.D.; ARMANI, M.C.A.; GUERRA-JÚNIOR, G. et al. Proporções corporais em um grupo de pacientes brasileiras com síndrome de

Turner. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 2005, V. 49, n. 4, p. 529-35.

CHERNAUSEK, S.D.; ATTIE, K.M.; FRANE, J. et al. Genentech, Inc. Collaborative Study Group. Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impacto f age of strogen replacement on final height. **J Clin Endocrinol Metab.**, 2000, V. 85, n. 7, p. 2439-45.

ELSHEIKH, M.; DUNGER, D.B.; WASS, J.A.H. et al. Turner syndrome in adulthood. **Endocrine Reviews**, 2002, V. 23, n. 1, p. 120-40.

GRAVHOLT, C.H. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. **Eur J Endocrinol**, 2004, V. 151, p. 657-87.

GUIMARÃES, M.M.; GUERRA, C.T.G.; ANTUNES, R.A. et al. Intercorrências clínicas na síndrome de Turner. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2001; V. 45, n. 4, p. 331-8.

LIPAY, M.V.N.; BIANCO, B.; VERRESCHI, I.T.N. Disgenesias gonadais e tumores: aspectos genéticos e clínicos. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005; V. 49, n. 1, p. 60-70.

LIPPE, B.M. Turner Syndrome. In: Sperling, M.A. editor. **Pediatric Endocrinology**. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996.

LIPPE, B.M.; GEFFNER, M.E.; KANGARLOO, H. et al. Renal Malformations in Patients With Turner Syndrome: Imaging in 141 Patients. **Pediatrics** 1988; V. 82, n. 6, p. 852-6. Abstract.

MARTINS, R.R.S.; RAMOS, H.I.B.; ALMEIDA, J.C.C. et al. Investigação clínica e genética em meninas com baixa estatura idiopática. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2003; V. 47, n. 6, p. 684-94.

RANKE, M.B.; SAENGER, P. Turner's syndrome. **Lancet** 2001; V. 358, p. 309-14.

REITER, E.O.; BLETHEN, S.L.; Price, L. et al. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 2001, V. 86, n. 5, p. 1936-41.

ROMÁN, R.; VALLEJOS, M.E.; CASSORLA, F. et al. Síndrome de Turner: Crecimiento y descripción clínica en 83 niñas chilenas. **Rev. méd. Chile**, 2002, V. 130, n. 9, p. 977-84.

SAENGER, P.; WIKLAND, K.A.; SILBERRBACH, M. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2001; V. 86, p. 3061-69.

SUZIGAN, L.Z.C.; SILVA, R.B.P.; MACIEL-GUERRA, A.T. et al. A percepção da doença em portadoras da síndrome de Turner. **J. Ped (Rio J)**. 2004; V. 80, n. 4, p. 309-14.

SYBERT, V.P.; McCAULEY, E. Turner's syndrome. **N Eng J Med** 2004; V. 351, n. 12, p. 1227-38.