



ANNELISE BARRÊTO DE CARVALHO

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM SUSPEITA DE
SÍNDROME DE TURNER DIAGNOSTICADAS EM SERVIÇO
UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA**

CAMPINAS

2014

i



Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Ciências Médicas

ANNELISE BARRÊTO DE CARVALHO

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM SUSPEITA DE
SÍNDROME DE TURNER DIAGNOSTICADAS EM SERVIÇO
UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA**

Orientadora: Profa. Dra. Andréa Trevas Maciel-Guerra

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Doutora em Ciências, na área de concentração em Pediatria.

Este exemplar corresponde à versão final da tese defendida pela aluna **ANNELISE BARRÊTO DE CARVALHO** e orientada pela **PROFA. DRA. ANDRÉA TREVAS MACIEL GUERRA**

Assinatura da Orientadora

CAMPINAS

2014

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

C253a Carvalho, Annelise Barrêto de, 1976-
Avaliação clínica de pacientes com suspeita de Síndrome de Turner diagnosticadas em um serviço universitário de referência / Annelise Barrêto de Carvalho. -- Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador : Andréa Trevas Maciel-Guerra.
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Síndrome de Turner. 2. Disgenesia gonadal. 3. Estatura. 4. Cariótipo. I. Maciel-Guerra, Andréa Trevas, 1960-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Clinical assessment of patients with suspected Turner Syndrome diagnosed in a university department of reference

Palavras-chave em inglês:

Turner syndrome

Gonadal dysgenesis

Stature

Karyotype

Área de concentração: Pediatria

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Andréa Trevas Maciel-Guerra [Orientador]

Lília Freire Rodrigues de Souza Li

Cláudia Vianna Maurer Morelli

Angela Maria Spinola e Castro

Adriana Aparecida Siviero-Miachon

Data de defesa: 25-02-2014

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

ANNELISE BARRÊTO DE CARVALHO

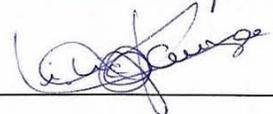
Orientador (a) PROF(A). DR(A). ANDRÉA TREVAS MACIEL GUERRA

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). ANDRÉA TREVAS MACIEL-GUERRA



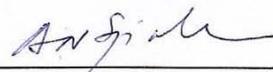
2. PROF(A). DR(A). LILIA FREIRE RODRIGUES DE SOUZA LI



3. PROF(A). DR(A). CLÁUDIA VIANNA MAURER MORELLI



4. PROF(A).DR(A). ANGELA MARIA SPINOLA E CASTRO



5. PROF(A).DR(A). ADRIANA APARECIDA SIVIERO-MIACHON



Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 25 de fevereiro de 2014

Aos meus amados pais, Graça e Fred,
que sempre iluminam o caminho da minha vida.

AGRADECIMENTOS

O principal agradecimento é a Deus, por iluminar sempre minha caminhada. Agradeço pela graça do meu filho, Victor, tão amado e especial.

Agradeço aos meus pais, Graça e Fred, meu ponto de equilíbrio, pelo imenso apoio nos momentos difíceis e pelas comemorações em razão de cada conquista alcançada.

Ao meu marido, Daniel, sempre ao meu lado em todos os momentos. Pelos sorrisos, pelo cuidado carinhoso e por mostrar que sonhos podem ser reais.

A meu irmão Ivo, minhas cunhadas Adriana e Monique, que sempre me incentivaram e torceram pela minha vitória.

Agradeço a Prof.^a Dr.^a Andréa Trevas Maciel-Guerra, por ser mais do que minha orientadora, por acreditar na minha capacidade e no meu crescimento profissional, pelo apoio em todos os momentos, pela incansável tentativa de sempre fazer o melhor.

Aos meus Professores Doutores Sofia Lemos Marine e Gil Guerra Junior, que me ensinaram os encantos da Endocrinologia Pediátrica, e assim serviram de incentivo e exemplo para mim.

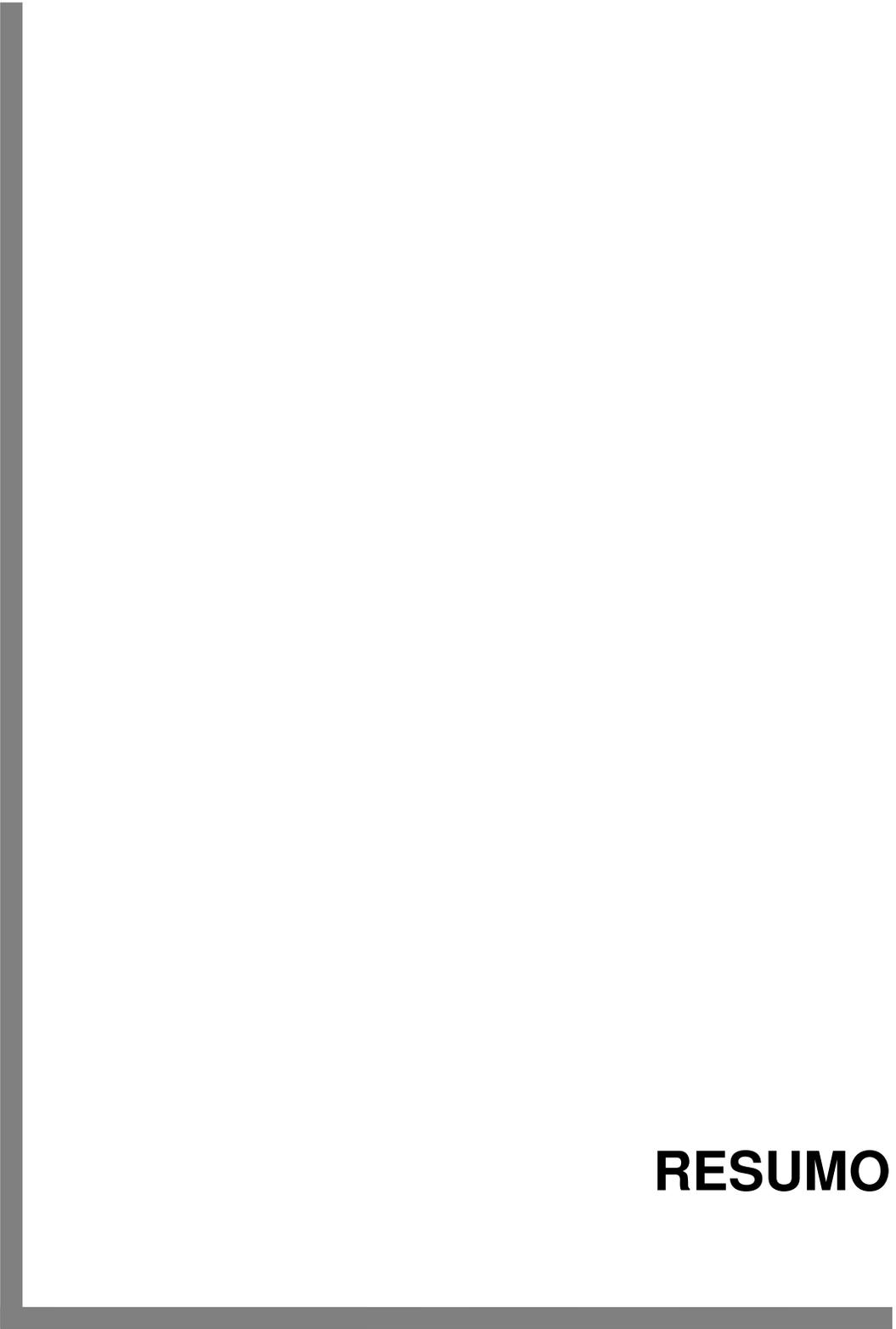
Agradeço a todos os meus professores da residência médica em Pediatria e Endocrinologia Pediátrica, a Unicamp, à secretaria da Genética Médica, a todos os que contribuíram para o meu crescimento profissional e pessoal. MUITÍSSIMO OBRIGADA.

A todas as outras pessoas que, direta ou indiretamente, colaboraram com o sucesso deste trabalho.

*“Não existem
pessoas de sucesso e
pessoas fracassadas.*

*O que existe
são pessoas que lutam pelos seus sonhos
ou desistem deles.”*

Augusto Cury



RESUMO

A síndrome de Turner (ST) tem como sinais mais frequentes baixa estatura e disgenesia gonadal; são também encontrados dismorfismos, malformações e afecções adquiridas. O fenótipo é muito variável, dificultando o estabelecimento da suspeita clínica e o diagnóstico precoce. O objetivo deste estudo foi identificar os fatores que discriminam pacientes com ST daqueles sem essa síndrome, a fim de auxiliar os médicos, particularmente pediatras, a levantar precocemente essa hipótese e solicitar o exame do cariótipo. A amostra incluiu 516 pacientes do sexo feminino com essa suspeita clínica (por baixa estatura e(ou) hipogonadismo e(ou) dismorfismos característicos) encaminhadas a serviço especializado em distúrbios da diferenciação do sexo na Universidade Estadual de Campinas, entre janeiro de 1989 e fevereiro de 2012. Foi realizado um estudo descritivo de corte transversal, com a comparação entre as pacientes com e sem ST em relação a dados de história clínica e exame físico por meio do Teste do Qui-Quadrado, Teste T de Student e análises de regressão logística univariada e múltipla. Em 186 casos (36%), a ST foi confirmada pelo cariótipo, com predominância de anomalias estruturais dos cromossomos sexuais (41,9%). Nos casos de ST, o peso ao nascimento ($p=0,024$) e a estatura ao diagnóstico em escore z ($p<0,001$) foram menores, e o índice de massa corpórea ($p<0,001$), maior. Entre as pacientes de mais de 13 anos e aquelas de mais de 16 anos, foram encontrados com maior frequência atraso puberal ($p<0,001$) e amenorreia primária ($p=0,003$), respectivamente, no grupo de ST. Na análise univariada, 19 dos 26 sinais dismórficos avaliados no exame físico foram significativamente mais frequentes na ST; na multivariada, o conjunto de variáveis que permitiu discriminar os grupos com e sem ST na amostra foi, em ordem decrescente: linfedema residual de membros, pescoço alado, cúbito valgo, unhas hiperconvexas, tórax alargado, anomalias de mamilos, nevos pigmentados, hipoplasia de metacarpos, maior peso e menor estatura. A investigação de ST deve ser realizada não apenas na presença de dismorfismos típicos, mas também em fenótipos menos evidentes.



ABSTRACT

In Turner syndrome (TS) the most frequent features are short stature and gonadal dysgenesis; there may also be dysmorphic signs, congenital malformations and acquired diseases. The phenotype is highly variable, which makes it difficult to establish the clinical suspicion and to achieve early diagnosis. The aim of this study was to identify factors that discriminate patients with TS from those without this syndrome in order to help physicians, particularly pediatricians, to raise this hypothesis and request a karyotype. The sample comprised 516 female patients with this clinical suspicion (with short stature and/or hypogonadism and/or typical dysmorphisms) which were referred to a specialized service for disorders of sex development at State University of Campinas from January 1989 to February 2012. A descriptive transversal study was conducted, with comparison between patients with and without TS regarding clinical history and physical examination by chi-square test, t test and univariate and multiple logistic regression analyses. In 186 cases (36%) TS was confirmed by karyotyping, with predominance of structural sex chromosome abnormalities (41.9%). Patients with TS had lower birth weight ($p=0.024$), lower height z-score ($p<0.001$) and higher body mass index ($p<0.001$). Among patients aged more than 13 years and those aged more than 16 years there were more frequently pubertal delay ($p<0.001$) and primary amenorrhea ($p=0.003$), respectively, in the group of TS. In univariate analysis, 19 out of the 26 dysmorphic signs were significantly more frequent in TS patients; in multivariate analysis, the set of variables that discriminated between patients with and without TS were, in descending order: residual lymphedema in limbs, webbed neck, *cubitus valgus*, hyperconvex nails, broad chest, nipple anomalies, pigmented nevi, hypoplastic metacarpals, hypoplasia de metacarpos, higher weight and lower height. Investigation of TS should be performed not only in the presence of typical dysmorphisms but also in less striking phenotypes.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC	Atraso constitucional do crescimento
AF	Altura final
BE	Baixa estatura
BEF	Baixa estatura familiar
BRAF	<i>Proto-oncogene B-Raf</i>
CDC	<i>National Center for Health Statistics</i> (Centro Nacional para Estatísticas em Saúde)
CoAo	Coarctação da aorta
DGM	Departamento de Genética Médica
DP	Desvios-padrão
DNA	Ácido desoxirribonucléico
ECC	Estrogênios equinos conjugados
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FIV	Fertilização <i>in vitro</i>
FISH	Hibridação <i>in situ</i> com fluorescência
FGFR3	<i>Fibroblast growth factor receptor 3</i> - Receptor do factor de crescimento de fibroblastos 3
FSH	<i>Follicle-stimulating hormone</i> - hormônio folículo estimulante

GH	<i>Growth hormone</i> - hormônio de crescimento
GHR	<i>Growth hormone receptor</i> - receptor do hormônio de crescimento
GIEDDS	Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo
HA	Hipertensão arterial
HC	Hospital de Clínicas
IMC	Índice de massa corpórea
IGF	<i>Insulin-like growth factor</i> (Fator de crescimento semelhante à insulina)
IGFR	<i>Insulin-like growth factor receptor</i> (Receptor do fator de crescimento semelhante à insulina)
IO	Idade óssea
JUV	Junção uretero-vesical
KRAS	<i>V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>
LDL	<i>Low density lipoproteins</i> - lipoproteínas de baixa densidade
LH	<i>Luteinizing hormone</i> - hormônio luteinizante
MAP2K1	<i>Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 1</i>
NRAS	<i>Neuroblastoma RAS viral homolog oncogene</i>
NICHD	<i>National Institute of Child Health Development</i>
OCT4	<i>Octamer-binding transcription factor 4</i>

PAR 1	Protease-activated receptors 1 - receptor ativado por protease
Pqct	Tomografia computadorizada quantitativa periférica
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PTPN11	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RAF1	<i>Proto-oncogene serine</i> - proto-oncogene de serina
RNA	Ácido ribonucléico
RVU	Refluxo vesico-ureteral
SHOX	<i>Short stature homeobox containing gene</i>
SISCRES	Sistema de Análise do Crescimento
SOS1	<i>Son of sevenless homolog 1</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
ST	Síndrome de Turner
TRES	Terapia de reposição com esteroides sexuais
TSH	<i>Thyroid stimulating hormone</i> - hormônio tireo-estimulante
TTOG	Teste de tolerância oral a glicose
T4L	Tiroxina livre
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
USP9X	<i>Probable ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase FAF-X</i>
VAB	Valva aórtica bicúspide
VC	Velocidade de crescimento

	Pág.
Tabela 1 Frequência dos diversos achados citogenéticos associados à ST em diferentes estudos.....	43
Tabela 2 Frequência de alguns dos diversos sinais dismórficos associados à ST em diferentes estudos.....	52
Tabela 3 Média de idade ao diagnóstico de ST em diferentes estudos.....	63
Tabela 4 Número de metáfases analisadas no cariótipo das pacientes com e sem ST.....	83
Tabela 5 Resultado dos cariótipos e da investigação molecular de sequencias de Y das 186 pacientes com ST diagnosticadas no ambulatório do GIEDDS.....	84
Tabela 6 Distribuição dos casos encaminhados por suspeita de ST, de acordo com o motivo do encaminhamento.....	86
Tabela 7 Idade das pacientes com e sem ST (em anos) ao diagnóstico.....	87
Tabela 8 Resultados das análises de regressão logística univariadas referentes a pacientes com e sem ST.....	88
Tabela 9 Distribuição das pacientes com e sem ST, de acordo com o grupo etário.....	89
Tabela 10 Antecedentes gestacionais e familiares das pacientes com e sem ST.....	90

Tabela 11	Peso, comprimento e perímetro cefálico das pacientes com e sem ST, no nascimento a termo.....	91
Tabela 12	Estatura das pacientes com e sem ST (em escore z) ao diagnóstico.....	92
Tabela 13	Peso das pacientes com e sem ST (em escore z) ao diagnóstico.....	93
Tabela 14	IMC das pacientes com e sem ST (em escore z) ao diagnóstico.....	94
Tabela 15	Presença de atraso puberal entre as pacientes com e sem ST avaliadas com idade maior ou igual a 13 anos.....	94
Tabela 16	Presença de menarca entre as pacientes com e sem ST com idade maior ou igual a 16 anos.....	95
Tabela 17	Frequência de sinais dismórficos em pacientes com e sem ST.....	97
Tabela 18	Resultado da análise de regressão logística múltipla para identificar características que discriminam os grupos com e sem ST.....	98

LISTA DE QUADROS

	Pág.
Quadro 1 Avaliações a serem realizadas no momento do diagnóstico de ST, de acordo com a faixa etária.....	61
Quadro 2 Monitorização de pacientes com ST, de acordo com a faixa etária.....	62

	Pág.
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xvii
1- INTRODUÇÃO	39
1.1- História	41
1.2- Incidência	42
1.3- Alterações cromossômicas	43
1.4- Quando indicar o cariótipo	45
1.5- Quadro clínico	46
a) Baixa estatura	46
b) Disgenesia gonadal	48
c) Malformações e sinais dismórficos	51
d) Afecções adquiridas	54
e) Morbimortalidade	57
f) Aspectos cognitivos e psicossociais	58
1.6- Diagnóstico diferencial	58
1.7- Investigação inicial, seguimento e conduta	60
1.8- Idade ao diagnóstico	62
1.9- Diagnóstico pré-natal	63

2- JUSTIFICATIVA.....	65
3- OBJETIVOS.....	69
3.1- Geral.....	71
3.2- Específico.....	71
4- CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	73
4.1- Tipo de estudo.....	75
4.2- Local do estudo.....	75
4.3- Casuística.....	75
4.4- Metodologia.....	76
a) Coleta de dados.....	76
a.1) avaliação clínica.....	76
a.2) exames complementares.....	78
b) Banco de dados.....	79
c) Processamento de dados.....	80
4.5- Aspectos éticos.....	80
5- RESULTADOS.....	81
5.1- Resultado do cariótipo e do estudo de sequências de Y.....	83
5.2- Comparação entre as pacientes com e sem ST.....	85
6- DISCUSSÃO.....	99
7- CONCLUSÕES.....	109

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	113
9- ANEXOS.....	127
9.1- Parecer do Comitê de Ética.....	129
9.2- Diagnóstico das pacientes sem Síndrome de Turner.....	131
10- APÊNDICE.....	133
10.1- Ficha Padronizada.....	135



1- INTRODUÇÃO

A Síndrome de Turner (ST) é caracterizada citogeneticamente pela presença de um cromossomo X e pela perda total ou parcial do segundo cromossomo sexual, X ou Y. Em 1998, Zinn et al⁽¹⁾ demonstraram que a região crítica para o surgimento dos sinais dessa síndrome localiza-se no braço curto (Xp11.2-p22.1) desse cromossomo. A perda dessa região crítica causa haploinsuficiência de múltiplos genes⁽²⁾, determinando baixa estatura, hipogonadismo primário e diversas anomalias congênitas e afecções adquiridas, com espectro fenotípico muito amplo: desde quadros “típicos” até meninas ou mulheres quase indistinguíveis da população geral.

Ante essa variabilidade fenotípica, e dada a relevância do diagnóstico precoce dessa síndrome, de preferência ainda na infância, é importante identificar os principais elementos da história clínica e do exame físico que permitam ao médico estabelecer essa hipótese diagnóstica.

1.1- História

O anatomista Morgani, em 1768, foi provavelmente o primeiro a descrever uma mulher com ST; esta, no exame *post-mortem*, apresentava baixa estatura, ausência de ovários e malformação renal. Em 1902, Funke descreveu uma garota de 15 anos com disgenesia gonadal, baixa estatura, linfedema congênito, pescoço alado e atraso puberal⁽³⁾. Caso semelhante foi descrito por Otto Ullrich⁽⁴⁾ em 1930; este relatou uma paciente de oito anos com baixa estatura, mamilos hipoplásicos, *pterygium coli*, ptose palpebral, implantação baixa dos cabelos e *cubitus valgus*. Após 57 anos foi confirmado na paciente original de Ullrich o cariótipo 45,X⁽⁵⁾.

Em 1938, Henry H. Turner⁽⁶⁾ descreveu, em Oklahoma, EUA, sete pacientes com características semelhantes: baixa estatura, hipogonadismo, pescoço alado e *cubitus valgus*. Desde a publicação desse trabalho editado em periódico de circulação ampla, a síndrome passou a receber seu nome.

Finalmente, em 1959, Ford et al.⁽⁷⁾ deram início à aplicação da citogenética na Medicina ao descreverem pela primeira vez a constituição cromossômica 45,X em uma menina de 14 anos com sinais da ST.

1.2- Incidência

Esta anomalia genética afeta cerca de 1:1200-3000 nascidos do sexo feminino, correspondendo a aproximadamente 1,5 milhão de mulheres afetadas em todo o mundo^(8,9,10). Na Dinamarca, a incidência em bebês do sexo feminino foi de 32/100,000 entre 1970 e 1993⁽¹¹⁾. Na Suécia, verificou-se na última década queda na incidência anual de ST, atribuída ao crescimento do número de casos com diagnóstico pré-natal seguidos de aborto terapêutico, assim como queda da idade ao diagnóstico⁽¹²⁾.

É considerada a anomalia cromossômica mais frequente no sexo feminino. De fato, cerca de 1 a 2% de todas as concepções humanas tem constituição cromossômica 45,X⁽¹³⁾ e essa anomalia é causa de 10% de todos os abortos espontâneos no primeiro trimestre gestacional⁽¹⁴⁾. A razão entre o número de conceptos 45,X e o de mosaicos 45,X/46,XX é muito mais alta entre abortos e natimortos (13,5:1) do que entre nativas (3,6:1); essa disparidade é ainda maior quando se analisa a razão entre conceptos 45,X e 46,X,i(Xq) (5,5:1 vs 112:0, respectivamente), indicando um efeito protetor para o feto de *loci* presentes no braço longo do cromossomo X⁽⁸⁾.

1.3- Alterações cromossômicas

Além do cariótipo 45,X há grande variedade de achados citogenéticos, incluindo mosaicos sem anomalias estruturais de X ou Y e anomalias estruturais desses cromossomos com ou sem mosaicismo com linhagem 45,X. A proporção dos diferentes cariótipos nas diversas amostras é variável, como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1- Frequência dos diversos achados citogenéticos associados à ST em diferentes estudos.

Ano	N	45,X (%)	45,X/46,XX(%)	Outros(%)	Referência
1965	236	49,6	16,1	34,3	Ferguson-Smith ⁽¹⁵⁾
1983	902	53,1	14,7	32,2	Hook e Warburton ⁽⁸⁾
1990	478	52,1	8,5	34,8	Kleczkowska et al. ⁽¹⁶⁾
1991	141	56,7	24,4	31,2	Lippe ⁽¹⁷⁾
1992	91	20,7	66,7	12,6	Held et al. ⁽¹⁸⁾
1995	45	44,4	24,4	31,2	Suri et al. ⁽¹⁹⁾
2000	81	54	7,4	38,6	Savendahl e Davenport ⁽²⁰⁾
2002	555	53,3	18,7	28,0	Gravholt ⁽²¹⁾
2009	260	41,6	24,6	33,8	Barros et al. ⁽²²⁾

Barros et al.⁽²²⁾, ao avaliarem o efeito do aprimoramento da análise cromossômica sobre o resultado do exame de cariótipo de 260 pacientes atendidas entre 1970 a 2008, verificaram que houve mudança do perfil citogenético com o decorrer dos anos, com redução progressiva de resultados 45,X e aumento da proporção de casos com diagnóstico de anomalias estruturais.

O cariótipo é habitualmente realizado com amostra de sangue periférico e é fundamental a contagem de número adequado de células. Segundo a Colégio Americano de Genética Médica (2002), a análise deve incluir ao menos 30 metáfases, permitindo identificar mosaicismos de 10% com 95% de confiança⁽²³⁾. Caso o cariótipo tenha resultado normal mas a suspeita clínica seja forte, está indicada a análise de um maior número de células por hibridação *in situ* com fluorescência (FISH)⁽²⁴⁾ ou ainda a investigação de um segundo tecido, como a pele^(24,25).

Embora o cariótipo 45,X seja o mais encontrado, alguns autores acreditam que é necessário algum grau de mosaicismos para a sobrevivência intraútero e que as nativas com essa constituição cromossômica tenham, na verdade, um mosaicismos não detectado pelos estudos citogenéticos de rotina⁽¹⁸⁾.

Um resultado de cariótipo apontando mosaicismos, no entanto, não permite necessariamente prever a severidade do fenótipo, uma vez que neste exame são analisados linfócitos de sangue periférico e pode ser diferente a constituição cromossômica em outros tecidos (como cérebro, coração e gônadas)⁽²⁶⁾.

De fato, embora haja vários estudos buscando correlação entre cariótipo e fenótipo, os achados são controversos^(2,27,28,29). Verificou-se, porém, que as pacientes com cariótipo 45,X tendem a ter um fenótipo mais grave do que aqueles com mosaicismos que apresentam uma linhagem celular normal (45,X/46,XX ou 45,X/46,XY)^(2,29).

Entre 2 e 12,3% das pacientes têm cariótipos contendo cromossomo Y, que pode ser íntegro ou exibir alguma anomalia estrutural^(11,17,30,31,32,33). Nesses casos, há risco aumentado de desenvolver neoplasias gonadais, que raramente se manifestam por sinais clínicos evidentes, mas cujo potencial de transformação maligna é muito alto. O risco de desenvolvimento desses tumores parece estar relacionado à presença de um gene localizado próximo ao centrômero do cromossomo Y⁽³²⁾.

Em vista desse risco, exames moleculares para investigar a presença do cromossomo Y estão sendo cada vez mais utilizados, não só em pacientes com alterações estruturais de origem indefinida (denominados cromossomos marcadores), mas também naquelas com cariótipo 45,X. Os métodos utilizados incluem FISH com sondas específicas para os cromossomos X e Y e PCR (*polimerase chain reaction*, ou reação em cadeia da polimerase) para detecção de sequências Y-específicas, como o gene *SRY* (*sex determining region on the Y chromosome*)⁽²⁾. Segundo Cortes-Guitarrez et al.⁽³³⁾, devem ser investigadas todas as pacientes com esses achados citogenéticos e não apenas aquelas com sinais de virilização.

1.4- Quando indicar o cariótipo

Alguns autores sugerem que o estudo cromossômico seja realizado em todas as meninas cuja estatura esteja mais de dois desvios-padrão (DP) abaixo da média para a idade ou mais de dois DP abaixo da média esperada para a altura dos pais corrigida^(34,35). Outros enfatizam a necessidade de investigar a ST em meninas ou mulheres com baixa estatura de origem indefinida ou atraso puberal⁽²⁵⁾.

Em recém-nascidas e lactentes, a suspeita deve ser feita na presença de edema em dorso de mãos e(ou) pés; excesso de pele na nuca; anomalias do lado esquerdo do coração; implantação baixa das orelhas; e micrognatia. Na infância, os achados mais relevantes, além da baixa estatura, são cúbito valgo, unhas hipoplásicas e(ou) hiperconvexas, múltiplos nevos pigmentados, fácies característico, encurtamento do quarto metacarpo, palato alto e otite média crônica. Já na adolescência a indicação é de ausência de sinais puberais em maiores de 13 anos e amenorreia primária ou secundária associada à concentrações elevadas de hormônio folículo-estimulante (FSH). Os autores não salientam, no entanto, se o achado isolado de uma dessas características é suficiente para indicar a coleta do cariótipo ou se é necessário haver uma combinação desses achados^(25,36,37,38).

No consenso elaborado após a Conferência do NICHD, os critérios propostos para indicar a investigação de ST em meninas foram BE idiopática; BE com baixa velocidade de crescimento (menor do que o percentil 10^o); atraso puberal; altas concentrações de FSH; sinais dismórficos (fácies característico, prega pterígeonucal, implantação baixa dos cabelos, orelhas com implantação baixa, micrognatia, hipoplasia nasal, palato alto, múltiplos nevos pigmentados, cúbito valgo, encurtamento do quarto metacarpo, linfedema de mãos ou pés, unhas hipoplásicas); anomalias do lado esquerdo do coração (CoAo, hipoplasia cardíaca esquerda); e otite média crônica⁽³⁷⁾.

Há, no entanto, poucos consensos realizados por grupo de estudiosos dessa síndrome, além de vários aspectos controversos, não só quanto aos requisitos para indicação da realização do cariótipo, mas também quanto ao número de metáfases a serem analisadas no cariótipo, além de quando e como investigar as comorbidades.

1.5- Quadro clínico

Não há hoje diretrizes concretas para a investigação diagnóstica da ST⁽²⁵⁾, mas há concordância em relação à BE ser o sinal cardinal mais importante, seguido da disgenesia gonadal⁽¹¹⁾. O espectro fenotípico é bastante variado; nos extremos da apresentação clínica, há pacientes com quadro dismórfico muito evidente e outras com características muito discretas, tornando-as quase indistinguíveis da população em geral. Além disso, os sinais mais evidentes para que seja formulada a suspeita dessa síndrome variam de acordo com a faixa etária.

a) Baixa estatura

A baixa estatura (BE) é encontrada em todas as pacientes com monossomia do X e em 96% daquelas com mosaicismo ou anomalias cromossômicas estruturais^(17,19,39,40). Apesar da alta frequência dessa característica, o diagnóstico somente é realizado, em média, sete anos após a BE ser evidente nas curvas de crescimento⁽²⁰⁾.

Desde a vida intrauterina o crescimento já está comprometido, afetando o peso e estatura ao nascimento^(12,41,42); além disso, quando comparadas com a população geral, há maior risco também de prematuridade^(12,43). Estudo recente com 468 recém-nascidas a termo com ST mostrou peso médio ao nascer de 2.963g (desvio-padrão: 444g), sendo que quase 90% delas estavam abaixo do peso normal para a idade gestacional⁽⁴³⁾.

Nos dois primeiros anos de vida, já pode haver diminuição da velocidade de crescimento, com estatura já abaixo do quinto percentil⁽³⁶⁾. Por volta de cinco a seis anos de idade, a estatura está por volta do terceiro percentil^(27,39,40,44). O Estudo de Carvalho AB et al.⁽⁴⁵⁾ com 157 pacientes do Hospital de Clínicas (HC) da Unicamp cujo diagnóstico havia sido feito, em média, aos 12,0 anos, mostrou que, ao serem diagnosticadas, a altura em escore z estava, em média, em -3,09 DP. Em 1991, no estudo de Massa et al.⁽³⁴⁾ esta estava em -2,96 DP. A média da altura final espontânea varia de 139,8 a 144,8cm^(46,47) sendo que há correlação positiva com a altura dos pais, de modo que as que têm pais altos tendem a ser menos baixas⁽⁴⁷⁾.

A causa da deficiência de crescimento ainda não está totalmente esclarecida, porém acredita-se que se deva, em grande parte, à haploinsuficiência do gene *SHOX* (*short stature homeobox-containing gene*)⁽⁴⁸⁾, que se localiza na região pseudoautossômica (PAR1) do braço curto dos cromossomos sexuais (regiões Xp22 e Yp11.3) e que, nas mulheres normais, escapa à inativação. Análises em embriões humanos permitiram concluir que o *SHOX* é altamente expresso em células do primeiro e segundo arcos branquiais e no desenvolvimento dos membros, principalmente em cotovelos, punhos, úmeros, tíbias e joelhos⁽⁴⁹⁾.

Está indicado o uso de hormônio de crescimento (GH) para aceleração da velocidade de crescimento e melhora da altura final. A dose recomendada é de 0,375-0,4mg/Kg/semana, com monitoramento a cada três a quatro meses, e o tratamento deve ser encerrado apenas na idade adulta^(50,51).

A eficiência do tratamento com GH irá depender da idade de início, da dose administrada, do tempo de tratamento antes da reposição estrogênica ou puberdade espontânea e da altura dos pais⁽⁵²⁾. Um Estudo canadense com 154 pacientes demonstrou ganho de 7,2cm no grupo que havia sido tratado por um período médio de 5,7 anos⁽⁵¹⁾. Resultados semelhantes foram obtidos em outro estudo, no qual a altura final média de 61 pacientes tratadas com GH foi 148cm, enquanto a de 43 meninas do grupo não tratado foi 141cm⁽⁵⁰⁾.

Embora haja aumento da velocidade de crescimento, principalmente nos primeiros meses de tratamento, não há aceleração concomitante da idade óssea⁽⁵⁰⁾. Em relação aos efeitos adversos, um estudo sobre uso de GH em 5.220 casos verificou aumento da ocorrência de escoliose (0,39%), diabetes (0,19%) e eventos cardiovasculares graves (0,32%), superiores ao observado em pacientes não portadoras dessa síndrome. Houve ainda aumento na incidência de hipertensão intracraniana (0,23%), escorregamento epifisário femoral (0,24%), pancreatite (0,06%) e tumores (0,11%)^(37,53).

Não há consenso quanto ao melhor momento para iniciar a terapêutica com GH nem quanto ao modo de monitorização da dose a ser empregada. Além disso, não se conhecem ao certo os efeitos dessa terapia a longo prazo, tanto no que se refere a efeitos adversos quanto psicossociais. Por outro lado, o início precoce do uso desse hormônio se mostra vantajoso na prevenção de comorbidades como a hipertensão, melhorando, assim, a qualidade de vida das pacientes⁽³⁵⁾.

b) Disgenesia gonadal

Na ST os ovários chegam a se desenvolver na vida embrionária, porém sofrem um processo acelerado de degeneração intra-útero ou na primeira infância, levando ao que se denomina disgenesia gonadal. Nessas gônadas disgenéticas o ovário é substituído por uma fita fibrosa com ausência de células germinativas e de estruturas foliculares e, portanto, destituída de atividade endócrina^(54,55). Desta forma, na idade puberal, há insuficiência ovariana primária com baixas concentrações de estrógeno e níveis elevados de gonadotrofinas plasmáticas. Há um padrão bifásico no aumento das gonadotrofinas, com níveis elevados na infância, queda em torno de 7-8 anos e nova elevação a partir de 9-11 anos, atingindo concentrações características de menopausa⁽⁵⁶⁾.

Pode, entretanto, ocorrer desenvolvimento puberal espontâneo de 15,4% a 33,5% dos casos, variando de telarca discreta até puberdade completa^(42,45,55,57,58). A menarca espontânea ocorre em 5% a 20% dos casos^(58,59,60), sendo observada com menor frequência nas pacientes com cariótipo 45,X. Por outro lado, a presença de linhagem 46,XX aumenta a chance de ocorrer puberdade espontânea e até mesmo de haver fertilidade⁽⁶⁰⁾. Infelizmente, a presença de puberdade espontânea pode retardar o diagnóstico; de fato, na prática clínica, observa-se com frequência que, somente a partir do momento em que se estabelece o atraso puberal é levantada a suspeita de ST⁽⁶⁰⁾.

A terapia de reposição com esteroides sexuais (TRES) em mulheres com ST tem por objetivos principais a indução e manutenção de caracteres sexuais secundários, incluindo desenvolvimento mamário e aumento do volume uterino para que possam se beneficiar das técnicas de reprodução assistida. O hipostrogenismo observado na maioria das pacientes, no entanto, está associado também a perda de massa óssea, disfunção endotelial, diminuição da produção de insulina e baixa libido sexual, além de aumento da adiposidade central e aterosclerose precoce⁽²⁹⁾. Portanto, a TRES tem por objetivo também a melhora do crescimento estatural e da mineralização óssea e a otimização da função cardiovascular e cerebral, além de melhorar a qualidade de vida das pacientes^(29,61)

Há diversos protocolos de TRES. O tipo do estrogênio, sua dose, a via e a idade do início da reposição ainda não estão bem estabelecidos. A reposição hormonal, entretanto, deve ser iniciada preferencialmente após os 12 anos de idade óssea e antes dos 15 anos de idade cronológica⁽³⁸⁾.

As doses devem ser inicialmente baixas e ajustadas em intervalos regulares (a cada 3/6 meses). Os estrogênios equinos conjugados (EEC) são amplamente usados nestes casos, em virtude de uma relação favorável entre custo e benefício^(38,61). A progesterona, que tem o objetivo de estabelecer os ciclos menstruais, deve ser iniciada quando ocorrer o primeiro sangramento menstrual ou após 12 a 24 meses de utilização do estrogênio⁽⁶¹⁾.

A instituição de terapias de reposição androgênica não é consenso, mas seu uso é frequente. Baseia-se no fato de que a falência ovariana faz com que as pacientes com ST tenham baixas concentrações de andrógenos, o que poderia, ao menos parcialmente, contribuir para fragilidade óssea, alterações metabólicas, obesidade e problemas cognitivos e sexuais. Em comparação com os controles, pacientes que utilizaram metil-testosterona oral apresentaram redução do colesterol total, triglicérides e LDL-colesterol, melhora da densidade mineral óssea, aumento da massa corporal magra e diminuição da massa gorda. Houve ainda melhora na atenção, no tempo de reação e de memória verbal, e as pacientes relataram melhora da qualidade de vida, incluindo a saúde geral, diminuição do estresse e aumento do desejo sexual⁽⁶²⁾.

A gestação espontânea foi observada em 1% a 5% dos casos^(19,54) e em cerca de 50% deles a gestação termina em aborto espontâneo ou natimortalidade, ou ainda com o nascimento de crianças com malformações ou cromossomopatias⁽⁶³⁾. Há inclusive relatos de mulheres que deram à luz meninas com a mesma síndrome⁽¹²⁾.

Nas últimas três décadas, a evolução das técnicas de preparo do endométrio e dos procedimentos laboratoriais da fertilização *in vitro* (FIV) com óvulos doados aumentou as expectativas de fertilidade dessas mulheres^(54,64). O risco médico, no entanto, é elevado tanto em gestações espontâneas quanto induzidas, uma vez que nessa síndrome há maior frequência de hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia, além de várias comorbidades^(25,64). Em estudo com 23 mulheres que buscaram gestação por FIV no qual foram obtidas 18 gestações, nove delas levaram ao nascimento de bebês saudáveis, incluindo um par de gêmeos. Complicações gestacionais ocorreram em 50% dos casos, particularmente doença hipertensiva induzida pela gravidez⁽⁶⁴⁾.

c) Malformações e sinais dismórficos

Os sinais dismórficos encontrados nessa síndrome são variados e podem ser desde muito evidentes até bastante sutis ou quase imperceptíveis. Há ainda maior frequência de malformações em outros órgãos e sistemas que devem ser investigadas tão logo seja feito o diagnóstico⁽¹¹⁾.

c.1) Sinais dismórficos

A frequência dos diversos sinais dismórficos varia em diferentes trabalhos, como pode ser observado na Tabela 2.

Alguns desses sinais podem ser explicados pela haploinsuficiência do gene *SHOX*, que tem influência sobre o momento da fusão da placa de crescimento, a maturação esquelética e a formação dos ossos longos e dos derivados dos primeiros arcos branquiais, levando a baixa estatura e outras alterações esqueléticas como hipoplasia do IV metacarpo e metatarsos, cúbito valgo, mesomelia (encurtamento dos braços e pernas), deformidade de Madelung, palato ogival, micrognatia e retrognatismo, e também a perda auditiva neurossensorial^(65,66).

Outros sinais são decorrentes da chamada sequência da obstrução linfática jugular⁽⁶⁷⁾, decorrente de falha na conexão das estruturas linfáticas e venosas ao nível jugular. Essa falha leva à distensão linfática nugal (higroma cístico) e, ainda, caso o bloqueio persista, a aumento da pressão no sistema linfático, resultando em distúrbio generalizado dos vasos linfáticos periféricos e tecidos subjacentes.

Esse processo geralmente resulta em hidropisia fetal e óbito intraútero; no entanto, caso as veias jugulares e os sacos linfáticos posteriormente venham a se conectar, ou se a drenagem linfática se desenvolver por uma via alternativa, o edema pode regredir, deixando como consequência diversas manifestações

clínicas, como pavilhões auriculares inclinados para trás, implantação baixa dos cabelos na nuca e redundância de pele no pescoço da recém-nascida, que é resultante da redução do higroma cístico⁽⁶⁷⁾.

Com o passar dos anos, as dobras de pele se organizam nas pregas pterigo-nucais, levando ao pescoço alado. Também são decorrentes das alterações linfáticas o linfedema em dorso de mãos e (ou) pés que pode ser observado nas recém-nascidas e que, frequentemente, regride nos primeiros anos de vida, além da hiperconvexidade ungueal ou displasia ungueal grave.

Tabela 2- Frequência em porcentagem de alguns dos diversos sinais dismórficos associados à ST em diferentes estudos.

Sinal dismórfico	Referência (%)		
	Lippe, 1991 ⁽¹⁷⁾	Savendahl e Davenport 2000 ⁽²⁰⁾	De Araújo et al. 2010 ⁽⁶⁸⁾
Hipoplasia ungueal	15	75	78,5
Palato ogival	-	71	16,6
Retrognatismo	60	55	4,7
Cúbito valgo	47	47	22,4
Pregas epicânticas	60	44	9,5
Nevos pigmentados	26	44	-
Pescoço alado	25	44	33,3
Encurtamento do 4º metacarpo	10	33	30,9
Estrabismo	-	32	-
Peito escavado	-	24	-
Implantação baixa de cabelos	-	-	85,7
Implantação baixa de orelhas	42	-	19

c.2) Malformações cardiovasculares

As anomalias cardiovasculares são consideradas secundárias a obstrução linfática em menor ou maior gravidade. Na sequência da obstrução linfática jugular, pode haver distensão dos vasos linfáticos torácicos na base da aorta ascendente, diminuindo o fluxo sanguíneo do lado esquerdo do coração e alterando o fluxo pela artéria pulmonar, duto arterioso e aorta, resultando em defeitos especificamente do lado esquerdo do coração e de grandes vasos, como hipoplasia de câmaras esquerdas, valva aórtica bicúspide (VAB) e coarctação da aorta (CoAo)⁽⁶⁹⁾.

As anomalias cardíacas são encontradas em cerca de 75% dos fetos⁽²⁹⁾ e 25% a 45% das nativas com ST^(29,70). São a principal causa de mortalidade intraútero⁽⁷¹⁾; além disso, em cerca de 10% das recém-nascidas, há anomalias muito graves e frequentemente letais, principalmente hipoplasia das cavidades esquerdas do coração⁽⁷²⁾.

As cardiopatias mais comuns são VAB (6,7% a 18,5%) e CoAo (4-19%), mas podem ainda ser encontradas comunicação interatrial, insuficiência mitral, insuficiência tricúspide e anomalias de condução e repolarização ao eletrocardiograma⁽⁷⁰⁾. A CoAo é a anomalia mais grave, podendo levar a dissecação dessa artéria, ruptura e óbito. A presença de valva aórtica bicúspide, dilatação da aorta ascendente, hipertensão arterial sistêmica e(ou) anomalias hemodinâmicas pulmonares pode também se associar a dissecação aórtica⁽²¹⁾. A VAB aumenta ainda o risco de endocardite infecciosa, disfunção valvar (estenose ou insuficiência) e aneurisma aórtico, donde a importância de seu diagnóstico precoce^(21,73).

Assim, tão logo seja feito o diagnóstico da ST, deve ser realizada aferição de pressão arterial nos quatro membros e eletrocardiograma, além de ecocardiografia em crianças pequenas e ressonância magnética em adolescentes e adultas⁽²⁹⁾.

c.3) Malformações renais

Dentre as alterações linfáticas associadas a ST, inclui-se a obstrução de vasos linfáticos retroabdominais e ilíacos, que pode levar a distensão e consequente compressão renal, seguida de inibição da sua rotação e migração, resultando em anomalias renais⁽⁷⁴⁾.

Cerca de 30% a 40% das pacientes apresentam alguma malformação renal ou de vias urinárias, sendo as anomalias de rotação e a duplicidade do sistema coletor as mais comumente encontradas. Podem ser observados ainda rim em ferradura, ectasia pielocalicial, estenose de junção uretero-vesical (JUV) e refluxo vesico-ureteral. Embora muitas dessas anomalias sejam assintomáticas, podem determinar quadros graves de infecção de trato urinário, hidronefrose e hipertensão arterial sistêmica^(25,70).

c.4) Alterações oftalmológicas

Embora frequentes, as patologias oculares são muitas vezes subestimadas ou passam despercebidas. Revisão realizada por Denniston e col, em 2004, revelou que, entre as alterações mais relatadas, estão insuficiência de convergência (40%), epicanto (35%), estrabismo (33%), hipermetropia (27%) e ambliopia (29%). A detecção precoce dessas alterações pelo oftalmologista é imprescindível para prevenir sequelas oculares. Acredita-se que a haploinsuficiência do gene *USP9X*, presente no braço curto do cromossomo X, seja prejudicial tanto ao desenvolvimento embrionário ocular quanto ao dos ovários⁽⁷⁵⁾.

d) Afecções adquiridas

A morbidade é significativamente alta, com suscetibilidade elevada a doença cardíaca isquêmica, aterosclerose, doença tireoideana autoimune e hipotireoidismo, doença celíaca, *Diabetes Mellitus* (dos tipos 1 e 2), hipoacusia e

alterações osteoarticulares^(11,76). A investigação precoce e sistemática dessas comorbidades e a intervenção médica eficaz permitem evitar complicações, contribuindo, assim, para a manutenção da qualidade de vida das pacientes.

d.1) Cardiopatias adquiridas

Doenças cardíacas adquiridas são as principais causas de morbimortalidade, estando muitas vezes relacionadas a cardiopatias congênitas^(29,73). A dissecação da aorta ocorre em uma ou duas de cada 100 mulheres com ST, sendo a incidência até 100 vezes maior do que na população feminina, e é mais comum entre a terceira e quinta década de vida. Dentre os marcadores de risco deste evento, destacam-se a hipertensão arterial, a dilatação da aorta e lesões obstrutivas do lado esquerdo (VAB, CoAo, outras lesões obstrutivas do arco), a realização de procedimentos de cateterização cardíaca aórtica, e o cariótipo 45,X⁽⁷³⁾.

A hipertensão arterial (HA) pode estar presente tanto em crianças e adolescentes (21-40%) quanto em adultas (40-60%)^(29,65,73). Quando essencial (a maioria), parece ter etiologia multifatorial, por hiperatividade simpática associada a aumento da ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona. Já a HA secundária pode ocorrer em razão da presença de CoAo, hipoplasia do arco aórtico transverso, ou, mais raramente, ser de causa renovascular ou endócrina⁽⁷³⁾.

A aterosclerose, assim como a cardiopatia isquêmica, tem maior frequência do que na população geral, levando a infarto do miocárdio e óbito, principalmente a partir da quinta década. A aterosclerose parece ser bem prematura e tem vários fatores causais, como hipertensão, dislipidemia, obesidade, deficiência de estrogênio, resistência insulínica e hipercoagulabilidade. A etiologia da cardiopatia isquêmica está relacionada, principalmente a aterosclerose, tromboembolismo intracardíaco e dissecação da aorta com envolvimento de artéria coronária^(21,67,73)

d.2) Doença tireoidiana autoimune

Entre as doenças autoimunes destaca-se a doença tireoideana autoimune (tireoidite de Hashimoto), que leva a hipotireoidismo em 10% a 50% dos casos. Essa disfunção, que ocorre independentemente da constituição cromossômica da paciente, pode ser detectada já nos primeiros anos de vida e sua prevalência aumenta com a idade, sendo que a detecção ocorre, em média, entre 12 a 15,3 anos^(25,67,77,78).

d.3) Intolerância a carboidratos e diabetes

A frequência de *Diabetes Mellitus* dos tipos 1 e 2, embora baixa, é superior à do restante da população^(25,65). Embora as concentrações de glicose de jejum sejam semelhantes aos dos controles, os níveis de insulina se mostram mais altos, evidenciando maior risco de resistência insulínica^(73,79). Já o teste de tolerância oral à glicose revela altos níveis de glicose em 25% a 78% dos casos, e a resposta à insulina é atrasada quando comparada à do grupo-controle^(65,80).

d.4) Patologias otológicas

Alterações no crescimento do osso temporal parecem ser a causa das otites médias de repetição frequentemente observadas nessas pacientes^(25,37). Otite média recorrente pode ser encontrada em 68% das crianças e colesteatoma em 5%; além disso, 71% podem apresentar algum grau de perda auditiva, que costuma ser mais acentuada em crianças com cariótipo 45,X⁽⁸¹⁾. A perda auditiva neurossensorial afeta 50% a 90% das pacientes e tem piora progressiva, podendo levar a dificuldades de relacionamento social⁽²⁵⁾.

d.5) Doenças osteoarticulares

A baixa concentração de estradiol nas crianças e adolescentes pela disgenesia gonadal leva a menor pico de massa óssea⁽⁶⁵⁾, o que está associado a fraturas secundárias⁽²⁹⁾. De fato, a densidade mineral óssea do colo do fêmur dessas pacientes, avaliada por meio de tomografia computadorizada quantitativa periférica (pQCT), detectou redução da densidade cortical, o que pode predispor a fraturas ósseas com frequência superior à da população geral⁽⁸²⁾.

A escoliose está presente em cerca de 10% dos casos, principalmente na adolescência; além disso, há risco aumentado de artrite degenerativa do quadril e também de maloclusão e anomalias dentárias, decorrentes da micrognatia e do retrognatismo⁽²⁵⁾.

e) Morbimortalidade

A mortalidade entre pacientes com ST é três vezes maior do que a da população em geral; estudo realizado na Inglaterra demonstrou que o risco maior se refere a doença cardiovascular, que foi causa de óbito em 41% dos casos, sendo 11% por doenças isquêmicas do coração, 11% por doença cerebrovascular, 8% por aneurisma da aorta e 8% por cardiopatia congênita⁽⁸³⁾. Complicações de diabetes, osteoporose e doença tireoidiana também são levadas em consideração como fatores de piora da morbidade⁽⁶⁵⁾.

Como nos últimos anos, no entanto, há maior número de casos em que o diagnóstico é feito em pacientes com sinais clínicos menos evidentes e menos comorbidades, o prognóstico é revisto e considerado menos grave⁽⁶⁵⁾. Essa melhora no prognóstico, certamente, também decorre do diagnóstico cada vez mais precoce da síndrome e, conseqüentemente, de suas comorbidades, otimizando o atendimento médico e permitindo reduzir os índices de morbidade e mortalidade associados a essa condição.

f) Aspectos cognitivos e psicossociais

A inteligência é geralmente normal; no entanto, pode haver dificuldades de relacionamento social^(84,85,86). Em estudo publicado em 1990, foi encontrado retardo mental em apenas 1,46% (7/478) dos casos, sendo que na maioria desses casos havia cromossomo X em anel⁽¹⁶⁾.

O desenvolvimento intelectual, embora dentro da média, acompanha-se de um padrão cognitivo, comportamental e psicossocial característico, com algumas dificuldades em habilidades visuomotoras (como escrever e copiar projetos), visuoespaciais, memória de trabalho, atenção visual, funções de planejamento e de solução de problemas e habilidades sociais ao lidar com novas situações^(29,85,86).

Dentre as preocupações dessas pacientes e seus principais desafios estão falta de libido, pouco desenvolvimento das características sexuais secundárias, baixa estatura, insatisfação com a aparência física e infertilidade^(84,85). Por outro lado, num estudo brasileiro que avaliou 36 pacientes de 15 a 25 anos, 67% delas declararam que a doença não interferia em suas vidas e 78% se consideravam felizes⁽⁸⁵⁾.

Alguns autores consideram que o tratamento com GH e estrogênio influencia positivamente a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em mulheres jovens com ST⁽⁸⁷⁾. Estudo multicêntrico randomizado e controlado com 34 pacientes, porém não encontrou benefícios nem efeitos adversos do uso de GH sobre a QVRS⁽⁸⁸⁾.

1.6- Diagnóstico diferencial

A avaliação de meninas com BE requer inicialmente que se descarte a possibilidade de que se trate de uma variante normal do crescimento, como a BE familiar (BEF) e o atraso constitucional do crescimento (ACC)^(89,90,91). Enquanto na

BEF há velocidade de crescimento (VC) normal, idade óssea (IO) compatível com a idade cronológica e altura final (AF) abaixo do percentil 5º, no ACC, há VC diminuída, IO atrasada e AF acima do percentil 5⁽⁹¹⁾.

Diversas causas genéticas de BE podem ser encontradas, sendo que a análise molecular pode auxiliar na definição desses casos⁽⁹²⁾. Recentemente, foram descritas mutações nos genes *IGF*, *IGFR*, *GH1*, *GHR*, *FGFR3*, associadas à deficiência de GH, e no gene *SHOX*, levando à síndrome de Léri-Weill⁽⁹²⁾.

A deficiência do hormônio de crescimento (DGH) pode ser causada diretamente por secreção deficiente de GH ou indiretamente por redução na geração de fatores de crescimento dependentes do GH⁽⁹³⁾. Clinicamente, os pacientes apresentam, além da baixa estatura, baixa VC e atraso de IO de magnitude variável. O comprimento ao nascimento pode ser normal, mas em decorrência da baixa VC a BE pode se tornar evidente por volta de dois anos de idade. Ao exame físico podem ser observados obesidade de tronco, fronte proeminente, nariz em sela, cabelos finos e esparsos e voz aguda e infantil. Nos casos de deficiência parcial o quadro clínico é menos evidente, levando a suspeita clínica mais tardia. A investigação é feita por meio de testes de secreção de GH⁽⁹³⁾.

A síndrome de Léri-Weill, por sua vez, tem como causa mutações ou deleções do gene *SHOX*. Nessa síndrome, além de BE, há encurtamento dos ossos longos da porção média dos membros superiores e inferiores (mesomelia) e deformidade de Madelung (subluxação ou luxação da porção distal da ulna associada a alterações nos ossos do carpo⁽⁹⁴⁾).

A deficiência de hormônio tireoideano leva a prejuízo no crescimento e desenvolvimento ósseo em diferentes graus a depender de sua magnitude. Além do prejuízo estatural pode haver atraso de IO, além de sintomas clássicos como fadiga, dificuldade escolar, constipação intestinal, queda de cabelos, unhas quebradiças e intolerância ao frio. O diagnóstico laboratorial é feito por meio da mensuração das concentrações de TSH e T4 livre⁽⁹⁵⁾.

Achados fenotípicos como micrognatia, pescoço alado, orelhas de implantação baixa, tórax em escudo e baixa estatura também podem ser encontrados em indivíduos com a síndrome de Noonan, que acomete ambos os sexos. Esta pode se associar, todavia, a atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e cardiopatias diferentes daquelas observadas na ST (principalmente estenose pulmonar); além disso, o resultado do cariótipo é normal. A síndrome de Noonan, de herança autossômica dominante, é causada por mutações em genes como *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* e *MAP2K1*⁽⁹⁶⁾.

O hipogonadismo hipergonadotrófico presente na maioria dos casos de ST também pode estar presente em mulheres com disgenesia gonadal pura, ou seja, com gônadas disgenéticas e genitais internos e externos femininos, porém sem BE ou quadro dismórfico e com cariótipo normal, 46,XX (herança autossômica recessiva) ou 46,XY (associada, frequentemente, a mutações no gene *SRY*)^(24,29).

1.7- Investigação inicial, seguimento e conduta

A grande variedade de afecções congênitas e adquiridas pode trazer considerável prejuízo à qualidade de vida; assim sendo, é clara a necessidade de abordagem integrada e multidisciplinar no tratamento dessas pacientes⁽²⁵⁾.

Há na literatura diversos *guidelines* para detecção dessas afecções e de suas complicações e instituição precoce de tratamentos específicos, além da padronização de terapêuticas para melhora da altura final, reposição de hormônios femininos e, mais recentemente, emprego de técnicas de fertilização assistida. O último *guideline* internacional foi elaborado pelo National Institute of Child Health Development (NICHD), após uma conferência internacional multidisciplinar, e publicado em 2006⁽³⁷⁾. Nesse mesmo ano, foi publicado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e pela Sociedade de

Genética Clínica o “Projeto Diretrizes para a Síndrome de Turner”, no qual há determinações e recomendações a respeito do crescimento, da reposição hormonal, de alterações cardiovasculares, renais, tireoidianas e auditivas⁽³⁸⁾.

O *guideline* elaborado após a conferência de NICHD orienta não só a pesquisa de afecções associadas logo ao diagnóstico (Quadro 1), como também o seguimento clínico e laboratorial (Quadro 2).

Quadro 1- Avaliações a serem realizadas no momento do diagnóstico de ST, de acordo com a faixa etária⁽³⁸⁾.

Idade	Triagem indicada
Todas as pacientes	Avaliação cardiovascular (por especialista) Ultrassonografia renal Avaliação por fonoaudiólogo Pesquisa de escoliose/cifose Avaliação do crescimento e desenvolvimento puberal Avaliação do conhecimento sobre a ST; referência a grupos de apoio
0 a 4 anos	Pesquisa de luxação do quadril Avaliação por oftalmologista pediátrico (se idade ≥ 1)
4 a 10 anos	Avaliação da função da tireoide (T4, TSH) Pesquisa de doença celíaca Avaliações educativas e psicossociais Avaliação ortodôntica (se ≥ 7 anos)
>10 anos	Avaliação de função da tireoide (T4, TSH) Pesquisa de doença celíaca Avaliações educativas e psicossociais Avaliação ortodôntica Avaliação da função ovariana Avaliação das funções hepática e renal Pesquisa de dislipidemia

Quadro 2- Monitorização de pacientes com ST, de acordo com a faixa etária⁽³⁸⁾

Idade	Monitorização indicada
Todas as idades	Avaliação cardiológica Aferição de pressão arterial anualmente Avaliação audiológica a cada 1-5 anos
>5 anos	Avaliação de habilidades sociais a cada 4-5 anos
Idade escolar	Avaliação anual das funções hepática e tireoideana Pesquisa de doença celíaca a cada 2-5 anos Avaliações educativas e psicossociais anuais Avaliação dentária e ortodôntica, conforme necessário
Adolescentes e adultas	Mensuração anual de glicemia, colesterol e triglicérides Avaliação anual das funções hepática e tireoideana Pesquisa de doença celíaca a juízo clínico Avaliação do desenvolvimento puberal Avaliação psicossocial

1.8- Idade ao diagnóstico

O diagnóstico é feito, em grande parte dos casos, no final da infância ou na adolescência, principalmente quando a BE não é muito evidente e(ou) os sinais dismórficos são discretos^(20,34,45).

Estudo com 746 pacientes dinamarquesas revelou redução considerável na média de idade ao diagnóstico num período de 15 anos⁽¹¹⁾, e tendência semelhante foi observada na Suécia e na Bélgica^(12,35). Acredita-se que isso decorra da maior conscientização para a investigação de ST em meninas com BE, paralelamente ao crescimento, nesses países, de publicações sobre o tema⁽⁴⁵⁾. O aumento do número de casos de diagnóstico pré-natal também pode ter contribuído para isso⁽³⁵⁾. A Tabela 3 mostra alguns estudos sobre a idade ao diagnóstico na ST.

Enquanto na lactância a chave do diagnóstico parece ser o linfedema e(ou) o excesso de pele no pescoço, na infância a BE é o sinal mais evidente, somando-se ao hipogonadismo na adolescência⁽²⁰⁾.

Tabela 3- Média de idade ao diagnóstico de ST em diferentes estudos.

Ano	Pais	N	Idade (anos)	Referência
1991	Bélgica	100	12,1	Massa e Vanderschueren-Lodeweyckx ⁽³⁴⁾
2005	Bélgica	242	6,6	Massa et al. ⁽³⁵⁾
2000	EUA	81	7,7	Savendahl e Davenport ⁽²⁰⁾
2010	Suécia	494	7,9	Hagman et al. ⁽¹²⁾
2010	Brasil	157	12,0	Carvalho et al. ⁽⁴⁵⁾

1.9- Diagnóstico Pré-Natal

No período pré-natal, a suspeita deve ser levantada em razão do achado ultrassonográfico de feto do sexo feminino com hidropisia, aumento da translucência nucal, higroma cístico ou linfedema, malformações cardíacas (CoAo ou outras anomalias do lado esquerdo do coração), malformações renais e(ou) fêmur de tamanho reduzido^(97,98).

Outros achados considerados sugestivos são braquicefalia, polidrâmnio ou oligo-hidrâmnio e retardo de crescimento intraútero⁽²⁵⁾.

Em estudo com 40.123 gestantes com 14 a 16 semanas de gestação, das quais 9.348 tinham indicação para diagnóstico pré-natal citogenético (por anomalias fetais, idade materna avançada, marcadores bioquímicos anormais ou ansiedade materna), a ST foi detectada em 13 fetos (0,03%, ou 1/3.086). Em todos os casos, a ultrassonografia obstétrica mostrava higroma cístico

septado, grave edema subcutâneo e hidropisia; em 12 casos havia ainda encurtamento do fêmur, e foi observado estreitamento do arco aórtico em todos os oito casos em que essa estrutura havia sido avaliada⁽⁹⁷⁾. Em outro estudo com 1.738 fetos, nos quais haviam sido reveladas anomalias pela ultrassonografia, a ST foi detectada em 125 casos (7,2%), sendo higroma cístico e hidropisia os achados mais frequentes⁽⁹⁹⁾.

Como a correlação genótipo-fenótipo não é bem estabelecida em nativas, num caso de diagnóstico intraútero o resultado do cariótipo não permite prever a gravidade do quadro dismórfico, das anomalias viscerais, da BE e da falência ovariana. A orientação dos pais deve abordar a incerteza destes achados e, nos casos em que o diagnóstico foi incidental (e não por alterações na ultrassonografia), enfatizar que o indivíduo pode até mesmo nascer saudável⁽²⁵⁾. É fundamental, ainda, que o resultado do cariótipo intraútero seja complementado com novo exame de cariótipo após o nascimento⁽²⁵⁾.



2- JUSTIFICATIVA

A expressividade clínica na ST é muito variável. Isso inclui o grau de comprometimento da estatura, que pode, em alguns casos, ser próxima do limite da normalidade; a possibilidade de haver função ovariana residual, levando a desenvolvimento puberal espontâneo; até a extrema variabilidade do quadro dismórfico, desde meninas cujo quadro clínico corresponde ao estereótipo da síndrome até aquelas fenotipicamente quase indistinguíveis da população geral. Assim, é muitas vezes difícil para o clínico definir em que casos deve solicitar o exame de cariótipo.

Embora a situação tenha se modificado para melhor na última década, este ainda é um exame de acesso difícil e de indicação restrita. São poucos os serviços públicos que o oferecem, frequentemente sem dar conta da demanda, e os planos de saúde exigem do médico solicitante justificativa concreta para sua realização. Por outro lado, as famílias do meio brasileiro, frequentemente, não têm condições de arcar com o custo do exame em laboratórios particulares.

É importante, assim, que sejam realizados estudos com pacientes encaminhadas com essa suspeita, para que sejam analisadas as características que permitem distinguir, com maior probabilidade, aquelas que podem ser portadoras dessa síndrome.

O diagnóstico precoce desta síndrome é de fundamental importância, pois permite tão logo a pesquisa de anomalias associadas (cardiovasculares, renovasculares, tireoidianas, oftalmológicas, otológicas), a terapêutica precoce com hormônio de crescimento (GH) e com hormônios sexuais, além da investigação de tumores gonadais.

Por outro lado, o diagnóstico tardio implica em surgimento de complicações cardiovasculares secundárias a malformações e a doenças adquiridas, como endocardite infecciosa, disfunção valvar, dissecção aórtica e óbito. Pode haver ainda complicações reno-vasculares (hipertensão arterial sistêmica, infecção do trato urinário e hidronefrose), oftalmológicas e tireoideanas.

O atraso na terapêutica do hGH leva a menor ganho em estatura e a demora na indução puberal com TRES retarda o aparecimento dos caracteres sexuais secundário, além de levar a perda óssea e osteoporose secundárias ao hipoestrogenismo. Além disso, a detecção tardia da presença de cromossomo Y no cariótipo significa risco aumentado de tumores gonadais malignos.

É oportuno, portanto, analisar uma ampla amostra de casos de suspeita de ST atendidos num serviço de referência em busca de critérios mais precisos que possam orientar os clínicos, particularmente os pediatras, na indicação da realização do cariótipo.



3- OBJETIVOS

3.1- Geral

Obter elementos clínicos que auxiliem pediatras e médicos de outras especialidades a levantar precocemente a hipótese de ST e indicar o exame de cariótipo.

3.2- Específicos

Verificar qual conjunto de características, entre dados de história clínica, características antropométricas, sinais dismórficos, malformações associadas e sinais puberais, permite identificar com maior chance as pacientes com ST dentre aquelas com essa suspeita clínica.



4- CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1- Tipo de estudo

Realizou-se um estudo descritivo, retrospectivo, transversal, baseado em dados coletados dos prontuários das pacientes.

4.2- Local do estudo

O estudo foi desenvolvido no Departamento de Genética Médica (DGM) da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, ao qual está vinculado o Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS).

4.3- Casuística

Foram analisados os dados referentes a todas as pacientes encaminhadas ao ambulatório do GIEDDS para investigação de ST e que realizaram o cariótipo, no período de janeiro de 1989 a fevereiro de 2012 (n=516). Ao longo de toda sua existência, o GIEDDS tem avaliado pacientes com suspeita de ST provenientes de outros ambulatórios do HC ou de serviços externos. O mesmo protocolo de exame físico dirigido vem sendo utilizado desde 1989, e o exame vem sendo supervisionado pelas mesmas médicas geneticistas. São analisadas rotineiramente 50 células no exame de cariótipo, o que reduz significativamente a chance de que casos de mosaicismo deixem de ser diagnosticados.

Foram critérios de inclusão: sexo feminino; suspeita clínica de ST (por baixa estatura e (ou) atraso puberal e(ou) anomalias congênitas sugestivas da síndrome); e realização de exame de cariótipo no Laboratório de Citogenética Humana do DGM. Foi critério de exclusão a realização de cariótipo antes do primeiro atendimento no ambulatório do GIEDDS.

4.4- Metodologia

a) Coleta de dados

Foram analisados os seguintes dados, coletados por meio de revisão dos prontuários das pacientes em estudo e anotados em ficha padronizada (Apêndice 1).

a.1) Avaliação clínica

- Motivo do encaminhamento

Subdividido em: BE com ou sem hipogonadismo e com ou sem dismorfismos/malformações; hipogonadismo com ou sem dismorfismos/malformações; e dismorfismos/malformações isoladamente.

- Idade ao diagnóstico

Considerada como a idade na primeira consulta no ambulatório do GIEDDS, quando é colhido o exame de cariótipo e expressa em idade decimal.

Foi realizada a divisão da população em grupos etários para melhor avaliação: lactente (0 a dois anos), pré-escolares (dois a sete anos), escolares (sete a dez anos), adolescentes (dez a 20 anos), adultos (>20 anos).

- Antecedentes gestacionais e neonatais

Tempo de gestação: a termo (de 37 semanas a 41 semanas e 6 dias) ou pré-termo (menos de 37 semanas).

Tipo de parto (normal, cesáreo, fórceps).

Dados antropométricos de nascimento (peso, comprimento e perímetro cefálico).

- Antecedentes familiares

Consanguinidade entre os pais: ausente ou presente (primos em 1º, 2º ou 3º grau).

- Dados antropométricos na primeira consulta

A altura e o peso foram obtidos pelo médico examinador ou por enfermeira previamente treinada. Para obtenção de peso, as pacientes foram pesadas em balança digital, usando apenas calcinhas. Para obtenção da altura das pacientes maiores de dois anos, foi usado antropômetro vertical; nas menores de dois anos, o comprimento foi obtido por meio de antropômetro horizontal. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado pela divisão do peso da paciente (em quilogramas) pelo quadrado da sua altura (em centímetros).

Para realização da análise estatística, a altura, o peso e o IMC das pacientes foram transformados em desvios-padrão da média (escore z), usando como referência o NCHS/CDC 2000, por meio do programa SISCREs - Sistema de análise do crescimento versão Windows, 2002, de autoria de Morcillo e Lemos-Marini.

Para análise estatística do IMC, foram consideradas apenas as pacientes acima de dois anos de idade, visto não haver valores de referência para esta faixa etária pelo NCHS/CDC 2000.

- Estadiamento puberal

O estadiamento da maturação sexual foi feito tendo por base a avaliação, pelo examinador, na primeira consulta, das mamas (M) e dos pelos pubianos (P), segundo padronização de Tanner⁽¹⁰⁰⁾.

O atraso puberal foi definido como ausência de telarca após os 13 anos de idade e(ou) ausência de menarca após os 16 anos⁽¹⁰¹⁾.

- Sinais dismórficos

Face triangular, implantação baixa dos cabelos, implantação em tridente dos cabelos na nuca, orelhas inclinadas, orelhas de implantação baixa, orelhas proeminentes, fendas palpebrais oblíquas para baixo, ptose palpebral, estrabismo, pregas epicânticas, micrognatia, retrognatismo, comissuras labiais desviadas para baixo, palato ogival, dentes de implantação anômala, pescoço curto, pescoço alado, peito escavado, anomalias de mamilos, linfedema residual em dorso de mãos ou pés, cúbito valgo, hipoplasia do IV metacarpo, hipoplasia de metatarsos, nevos pigmentados e unhas hiperconvexas.

Na consulta no ambulatório do GIEDDS, esses dados foram obtidos por médicos residentes das áreas de Pediatria, Endocrinologia ou Genética Médica, sob supervisão das mesmas duas docentes geneticistas desde 1988. Os dados foram anotados, na ocasião, em prontuário padronizado e ficha de exame físico dirigido para ST, ambos existentes desde o início das atividades do grupo (1989) (Apêndice).

a.2) Exames complementares

Resultado do exame de cariótipo e número de metáfases analisadas.

Resultado da investigação molecular de sequências de Y realizada quando da presença de cromossomos marcadores (de origem desconhecida) e nos casos em que o cariótipo teve resultado 45,X em 50 metáfases, a fim de afastar a possibilidade de mosaicismo com linhagem(ns) contendo cromossomo Y, íntegro ou com alteração estrutural.

Realizou-se, com exclusividade, a revisão dos prontuários e o preenchimento da ficha padronizada.

b) Banco de dados

Variável dependente

Constituição cromossômica (com e sem anomalias cromossômicas compatíveis com a ST).

Variáveis independentes

Número de metáfases analisadas no cariótipo;

Motivo do encaminhamento;

Idade ao diagnóstico;

Grupo etário;

Tempo de gestação;

Tipo de parto;

Peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascimento;

Consanguinidade;

Peso, estatura e IMC na primeira consulta;

Presença de atraso puberal;

Sinais dismórficos.

c) Processamento de dados

A análise dos dados foi realizada por meio do *software* SPSS versão 11.0 (SPSS, Inc., Chicago, USA). As variáveis contínuas foram expressas em tabelas, contendo média, desvio-padrão e valores mínimo e máximo. As pacientes com ST foram comparadas àquelas sem essa síndrome por meio do teste t nas variáveis quantitativas com distribuição normal, como idade ao diagnóstico; peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascimento; estatura, peso e IMC ao diagnóstico. O Teste do Qui-Quadrado (χ^2) foi utilizado para comparar os dois grupos nas variáveis qualitativas, como número de metáfises, motivo de encaminhamento, idade por grupo etário, tipo de parto, tempo gestação, consanguinidade, atraso puberal, menarca .

Nos casos em que a variável contínua não tinha distribuição normal, foi utilizado o Teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para identificar os fatores que discriminam a ST, foram utilizadas as análises de regressão logística univariada e múltipla. O processo de seleção de variáveis empregado para o modelo múltiplo foi o *stepwise*, e o nível de significância para os testes estatísticos foi de 5%.

4.5- Aspectos éticos

A cada paciente foi atribuído um número, não havendo qualquer identificação delas neste trabalho. As pacientes não foram reexaminadas pelos autores deste projeto, não foram coletados mais exames, nem foi realizado qualquer procedimento invasivo. Assim sendo, e considerando, ainda, que algumas não estariam mais sendo seguidas no HC, foi solicitada ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o que foi concedido (Parecer 439/2008 - Anexo 1).



5- RESULTADOS

5.1- Resultado do cariótipo e do estudo de sequências de Y

Das 516 pacientes com suspeita de ST, 186 (36%) tiveram a suspeita confirmada com cariótipo. Em 452 casos, havia informações sobre o número de metáfases analisadas. Dentre os casos de ST, foram estudadas, em média, 48,9 células de cada paciente (DP= 17,7); no grupo sem ST, a média foi de 48,2 (DP= 14,0) ($p=0,651$) (Tabela 4). As aberrações estruturais com ou sem mosaicismo foram as mais frequentemente observadas (predominando os casos de isocromossomo do braço longo do X), seguidas do cariótipo 45,X homogêneo e dos casos de mosaicismo sem anomalias estruturais. Dentre as pacientes que realizaram a investigação molecular de sequências de Y, foram encontradas positivities em três dos 40 (7,5%) que realizaram tal exame com cariótipo 45,X; e em quatro das 16 (25%) com cariótipo 45,X/46,X,+mar (Tabela 5). Os diagnósticos do grupo sem ST, aos quais se chegou após a realização do cariótipo, se encontram no Anexo 2.

Tabela 4- Número de metáfases analisadas no cariótipo das pacientes com e sem ST.

Metáfases	ST N (%)	NST N (%)	Total N (%)
<10	1* (0,6)	0	1 (0,2)
10-29	16 (9,7)	22 (7,6)	38 (8,4)
30-49	12 (7,3)	15 (5,2)	27 (6,0)
50	120 (72,7)	238 (82,9)	358 (79,2)
51-100	16 (9,7)	12 (4,2)	28 (6,2)
Total	165 (100,0)	287 (100,0)	452 (100,0)

*9 células analisadas; **NST=** pacientes sem síndrome de Turner;

ST= síndrome de Turner

Tabela 5- Resultado dos cariótipos e da investigação molecular de sequências de Y das 186 pacientes com ST diagnosticadas no ambulatório do GIEDDS.

Resultado do cariótipo	N (%)	Y+¹
45,X	70 (37,6%)	3/40
Mosaicos sem aberração estrutural	38 (20,4%)	
45,X/46,XX	34	NI
45,X/46,XY	3	NI
45,X/47,XY	1	NI
Aberrações estruturais com ou sem mosaicismo	78 (41,9%)	
45,X/46,X,i(Xq)	22	NI
46,X,i(Xq)	16	NI
45,X/46,XX/46,X,i(Xq)	2	NI
45,X/46,XX/46,X,i(Xq)/46,X,+mar/47,X,i(Xq),+mar	1	NI
45,X/46,X,i(Xq)/47,X,i(Xq),i(Xq)	1	NI
45,X/46,X,+mar	19	4/16
45,X/46,X,r(X)	9	NI
45,X/46,X,del(Xq)/46,X,r(X)	1	NI
46,X,del(X)(p21)	1	NI
45,X/46,X,del(X)(q21-11)	3	NI
46,XX/46,X,del(X)(p22.1)	1	NI
45,X/46,XX/47,XX,+mar	1	0/1
45,X/46,X,idic(X)(qter→p22::p22→qter)/	1	0/1
47,XX,idic(X) (qter→p22::p22→qter),+mar		
Total	186 (100%)	

¹Número de casos positivos em relação ao total de casos em que o exame foi feito;

NI= exame não indicado

5.2- Comparação entre as pacientes com e sem ST

5.2.1- Motivo do encaminhamento

O principal motivo de encaminhamento nos dois grupos foi BE, sendo que no grupo de pacientes com ST foi um pouco maior a frequência de casos encaminhados por hipogonadismo e por dismorfismos/malformações isoladamente (Tabela 6). Se desconsiderados os casos classificados como "outros" nessa Tabela, a diferença entre os grupos fica próxima da significância ($\chi^2_{(GL=2)} = 5,63$; $p=0,060$).

Tabela 6- Distribuição dos casos encaminhados por suspeita de ST, de acordo com o motivo do encaminhamento.

Motivo do encaminhamento	ST N (%)	NST N (%)	Total N(%)
Baixa estatura	138 (74,6)	278 (84,2)	416 (80,8)
Isolada	58 (31,4)	175 (53,0)	233 (45,2)
Associada a atraso puberal e(ou) amenorreia primária	44 (23,8)	22 (6,7)	66 (12,8)
Associada a baixa frequência da cromatina X ¹	18 (9,7)	55 (16,7)	73 (14,2)
Associada a "estigmas" da ST	17 (9,2)	25 (7,6)	42 (8,2)
Associada a cardiopatia	1 (0,5)	1 (0,3)	2 (0,4)
Hipogonadismo	16 (8,6)	25 (7,6)	41 (8,0)
Atraso puberal e(ou) amenorreia primária	11 (5,9)	17 (5,1)	28 (5,4)
Amenorreia secundária	4 (2,2)	6 (1,8)	10 (1,9)
Amenorreia primária e estigmas da ST	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Esterilidade	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Abortamento de repetição	1 (0,5)	0	1 (0,2)
Dismorfismos/malformações	21 (11,4)	20 (6,1)	41 (8,0)
Estigmas da ST	15 (8,1)	16 (4,8)	31 (6,0)
Linfedema	6 (3,2)	1 (0,3)	7 (1,4)
Deformidade de Madelung	0	2 (0,6)	2 (0,4)
Malformação renal e baixa frequência da cromatina X ¹	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Outros	10 (5,4)	7 (2,1)	17 (3,3)
"suspeita de ST"	10 (5,4)	6 (1,8)	16 (3,1)
Mãe com ST	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Total de casos informativos	185	330	515

NST= pacientes sem ST; **ST=** síndrome de Turner; ¹exame de triagem oferecido pelo Laboratório de Citogenética Humana ao Departamento de Pediatria até 2008.

5.2.2- Idade ao diagnóstico

A idade média das pacientes com ST na primeira consulta foi de $11,89 \pm 6,79$ anos e não diferiu daquelas sem essa síndrome ($11,35 \pm 6,74$ anos) ($p=0,307$) (Tabelas 7 e 8).

Tabela 7- Idade das pacientes com e sem ST (em anos) ao diagnóstico.

	N	Média	DP	Mínimo	Máximo	p
ST	186	11,89	6,79	0,1	33,8	
NST	330	11,35	6,74	0,1	45,6	0,307
Total	516	11,55	6,76	0,1	45,6	

NST= pacientes sem síndrome de Turner; **ST=** síndrome de Turner

Ao avaliar, porém, as pacientes por grupo etário, observa-se diferença significativa entre os dois grupos ($\chi^2_{(GL=4)}= 11,37$; $p=0,023$) decorrente de maior proporção de lactentes e adolescentes e menor proporção de pré-escolares e escolares entre os casos de ST (Tabela 9).

Tabela 8- Resultados das análises de regressão logística univariadas referentes a pacientes com e sem ST.

Variável	P	OR	IC 95%
Idade ao diagnóstico	0,307	1,014	0,987-1,042
Tipo de parto			
cesáreo x vaginal	0,915	1,022	0,690-1,513
fórceps x vaginal	0,560	0,617	0,122-3,122
Tempo de gestação	0,941	0,979	0,555-1,726
Peso de nascimento ¹	0,029	1,000	0,999-1,000
Comprimento de nascimento ¹	0,177	0,933	0,843-1,032
Perímetro cefálico de nascimento ¹	0,954	1,008	0,771-1,317
Consanguinidade	0,470	0,784	0,405-1,517
Estatura ao diagnóstico em escore z	<0,001	0,686	0,588-0,800
Peso ao diagnóstico em escore z	0,083	1,095	0,988-1,214
IMC ao diagnóstico em escore z ²	<0,001	1,632	1,370-1,945
Atraso puberal ³	<0,001	3,776	2,025-7,039
Amenorreia primária ⁴	0,003	5,625	1,679-18,846
Face triangular	0,004	1,756	1,199-2,571
Implantação baixa dos cabelos na nuca	<0,001	2,739	1,868-4,016
Implantação em tridente dos cabelos na nuca	0,007	1,661	1,148-2,404
Orelhas inclinadas	0,001	1,880	1,283-2,756
Orelhas de implantação baixa	0,540	1,137	0,754-1,714
Orelhas proeminentes	0,002	2,076	1,305-3,302
Fendas palpebrais oblíquas para baixo	0,100	1,491	0,926-2,401
Ptose palpebral	0,197	1,426	0,832-2,446
Estrabismo	0,838	1,084	0,500-2,350
Pregas epicânticas	0,009	1,830	1,161-2,884
Micrognatia	0,950	1,017	0,608-1,699
Retrognatismo	0,340	1,248	0,792-1,968
Comissuras bucais desviadas para baixo	<0,001	3,032	1,757-5,232
Palato ogival	<0,001	2,285	1,535-3,402

Variável	P	OR	IC 95%
Dentes de implantação anômala	1,000	1,000	0,589-1,698
Pescoço curto	<0,001	2,331	1,556-3,492
Pescoço alado	<0,001	4,152	2,410-7,153
Tórax alargado	<0,001	5,828	3,432-9,895
Peito escavado	0,008	2,075	1,214-3,548
Anomalias de mamilos	<0,001	2,998	1,981-4,538
Linfedema residual de membros	<0,001	8,716	3,239-23,452
Cúbito valgo	<0,001	3,304	2,226-4,903
Hipoplasia do IV metacarpo	<0,001	2,371	1,602-3,510
Hipoplasia de metatarsos	<0,001	3,121	1,994-4,883
Nevos pigmentados	<0,001	3,423	2,298-5,099
Unhas hiperconvexas	<0,001	3,904	2,417-6,306

¹Crianças a termo; ²crianças de mais de dois anos; ³adolescentes de mais de 13 anos;
⁴adolescentes de mais de 16 anos.

Tabela 9- Distribuição das pacientes com e sem ST, de acordo com o grupo etário.

Faixa etária (anos)	ST - N (%)	NST - N (%)	Total - N (%)
0 - 2	19 (10,21)	16 (4,84)	35 (6,78)
2 - 7	29 (15,59)	71 (21,21)	100 (19,37)
7 - 10	19 (10,21)	54 (16,36)	73 (14,14)
10 - 20	104 (55,9)	163 (49,39)	267 (51,74)
>20	15 (8,06)	26 (7,87)	41 (7,94)
Total	186 (100,0)	330 (100,0)	516 (100,0)

NST= pacientes sem síndrome de Turner; **ST=** síndrome de Turner

5.2.3- Antecedentes gestacionais e neonatais

Não houve diferença significativa em relação ao tempo de gestação ($p=0,941$) e ao tipo de parto, se vaginal ou cesáreo ($p=0,915$) e (Tabelas 8 e 10). Ao serem avaliados os dados antropométricos apenas das crianças nascidas a termo, o peso ao nascimento foi menor nas pacientes com ST ($p=0,029$) (Tabelas 8 e 11). Não houve, no entanto, diferenças significativas em relação ao comprimento ($p=0,177$) e ao perímetro cefálico ($p=0,954$) nos dois grupos (Tabelas 8 e 11).

Tabela 10- Antecedentes gestacionais e familiares das pacientes com e sem ST.

	ST	NST	TOTAL	P
Tempo de gestação				
Pré-termo	21	39	60	
A termo	148	269	417	0,941
Total	169	308	477	
Tipo de parto				
Cesáreo	69	126	195	
Vaginal	87	161	248	0,915
Subtotal	156	287	443	
Fórceps	2	6	8	
Total	158	293	451	
Consanguinidade				
Não	163	283	446	
Sim	14 ¹	33 ²	47	0,47
Total	177	316	493	

¹(11P1, 1P2, 2P3); ²(28P1, 2P2, 3P3)

P1= primos em primeiro grau; **P2=** primos em segundo grau; **P3=** primos em terceiro grau

Tabela 11- Peso, comprimento e perímetro cefálico das pacientes com e sem ST no nascimento a termo.

	Casos informativos	Média	DP	Mínimo	Máximo	P
Peso (Kg)						
ST	131	2814,39	402,84	1675	4200	
NST	248	2945,20	535,10	1550	5000	0,029
Total	379	2903,44	496,21	1500	5000	
Comprimento (cm)						
ST	99	46,70	2,20	42	52	
NST	185	47,11	2,52	40	53	0,177
Total	284	46,96	2,42	40	43	
Perímetro cefálico (cm)						
ST	30	33,50	1,34	30	37	
NST	55	33,47	1,83	30	38	0,954
Total	85	33,48	1,67	30	38	

NST= pacientes sem síndrome de Turner; **ST=** síndrome de Turner

5.2.5- Estatura, peso e IMC ao diagnóstico

A estatura ao diagnóstico, transformada em escore z, foi obtida em 514 casos. A Tabela 12 mostra os dados referentes à estatura no total da amostra, cuja média nos casos de ST foi significativamente inferior à do grupo NST ($p < 0,001$) (Tabela 8). Quando a amostra é subdividida em dois grupos, um com idade ao diagnóstico inferior a 13 anos e outro com idade maior ou igual a 13 anos (quando é possível caracterizar atraso puberal), verifica-se que a diferença em relação à estatura se limita às pacientes do segundo grupo ($p = 0,458$ e $p < 0,001$, respectivamente) (Tabela 12). Trinta e duas das 184 pacientes com ST (17,4%)

tinham escore z da estatura acima de -2,00 desvios-padrão, incluindo 11 das 18 lactentes (61%), 11 das 85 meninas entre dois e 13 anos (12,9%) e dez das 81 com 13 anos ou mais (12,3%).

Também quando se considera o total da amostra, não foi encontrada diferença em relação ao peso entre os dois grupos na análise univariada ($p=0,083$) (Tabelas 8 e 13), porém o IMC das pacientes do grupo NST foi inferior ao do grupo ST ($p<0,001$) (Tabelas 8 e 14). Ao subdividir do mesmo modo a amostra (<13 anos e ≥ 13 anos), observa-se somente no primeiro grupo diferença significativa em relação ao escore z do peso, que foi maior na ST ($p=0,001$) ($p=0,776$) (Tabela 13). Quanto ao IMC, foi maior tanto nas pacientes com ST entre 2 e 13 anos quanto naquelas com idade ≥ 13 anos (teste de Mann-Whitney, $p<0,001$ e $p=0,004$, respectivamente) (Tabela 14).

Tabela 12- Estatura das pacientes com e sem ST (em escore z) ao diagnóstico.

Casos informativos	Média	DP	Mínimo	Máximo	P	
Total da amostra						
ST	184	-3,11	1,28	-8,79	0,16	
NST	330	-2,52	1,25	-6,46	1,68	<0,001
Total	514	-2,73	1,29	-8,79	1,68	
Idade <13 anos						
ST	103	-2,66	1,04	-5,78	0,16	
NST	229	-2,56	1,16	-6,46	1,39	0,458
Total	332	-2,59	1,12	-6,46	1,39	
Idade ≥ 13 anos						
ST	81	-3,70	1,34	-8,79	-0,77	
NST	101	-2,45	1,45	-6,00	1,68	<0,001
Total	182	-3,01	1,53	-8,79	1,68	

NST= pacientes sem síndrome de Turner; **ST=** síndrome de Turner

Tabela 13- Peso das pacientes com e sem ST (em escore z) ao diagnóstico.

Casos informativos	Média	DP	Mínimo	Máximo	P	
Total da amostra						
ST	171	-1,97	2,12	-8,13	9,99	
NST	302	-2,29	1,70	-9,09	2,14	0,083
Total	473	-2,17	1,87	-9,09	9,99	
Idade <13 anos						
ST	103	-1,70	1,29	-5,21	2,03	
NST	228	-2,30	1,53	-7,70	1,44	<0,001
Total	331	-2,11	1,49	-7,70	2,03	
Idade ≥13 anos						
ST	68	-2,40	2,94	-8,13	9,99	
NST	74	-2,28	2,16	-9,09	2,14	0,776
Total	142	-2,34	2,55	-9,09	9,99	

NST= pacientes sem síndrome de Turner; **ST=** síndrome de Turner

5.2.6- Atraso puberal

Dentre as 182 pacientes avaliadas com idade maior ou igual a 13 anos, 81 (44,5%) tinham ST; destas, a maioria tinha atraso puberal. Por outro lado, entre os 101 casos do grupo NST, a minoria apresentava sinais de hipogonadismo, diferença essa que é significativa ($p < 0,001$) (Tabelas 8 e 15). Das 24 pacientes com ST que não apresentavam atraso puberal no momento do diagnóstico, apenas uma teve o desenvolvimento puberal espontâneo iniciado antes de 13 anos (em sete este se iniciou entre 13 e 14 anos e nas demais somente após os 14 anos). Já no grupo NST, todas as 39 pacientes já tinham algum desenvolvimento puberal antes dos 13 anos.

Tabela 14- IMC das pacientes com e sem ST (em escore z) ao diagnóstico.

Casos informativos	Média	DP	Mínimo	Máximo	P	
Total da amostra (acima de dois anos)						
ST	149	-0,34	1,14	-4,2	2,54	
NST	287	-0,80	1,36	-6,83	2,69	<0,001
Total	436	-0,54	1,34	-6,83	2,69	
Idade entre dois e 13 anos						
ST	84	0,05	1,12	-2,56	2,54	
NST	213	-0,77	1,25	-4,68	2,05	<0,001
Total	297	-0,54	1,27	-4,68	2,54	
Idade ≥13 anos						
ST	65	-0,14	1,17	-4,20	1,85	
NST	74	-0,91	1,68	-6,83	2,69	<0,001
Total	139	0,55	1,51	-6,83	2,69	

NST= pacientes sem síndrome de Turner; **ST=** síndrome de Turner

Tabela 15- Presença de atraso puberal entre as pacientes com e sem ST avaliadas com idade maior ou igual a 13 anos.

Atraso Puberal	ST - N(%)	NST - N(%)	Total - N(%)	p
Presente	57(70,3)	39(38,6)	96(57,7)	
Ausente	24(29,7)	62(61,4)	86(47,3)	<0,001
Total	81(100)	101(100)	182(100)	

NST= pacientes sem síndrome de Turner; **ST=** síndrome de Turner

Dentre as pacientes avaliadas com idade maior ou igual a 16 anos, havia história de menarca espontânea em apenas quatro dos 34 casos de ST (uma com cariótipo 46,X,i(Xq); uma 45,X/46,X,i(Xq); e dois casos 45,X/46,XX) e em 18 dos 42 do grupo NST; nos demais as pacientes permaneciam em

amenorreia ou a menarca havia sido induzida, diferença essa que é significativa ($p=0,003$) (Tabelas 8 e 16). No grupo de pacientes menores de 16 anos, havia outras três pacientes com ST (45,X; 45,X/46,X,i(Xq); 45,X/46,XX) e 14 do grupo NST que haviam referido menarca espontânea. A menarca mais precoce ocorreu aos 10,5 anos em portadora de mosaicismo (45,X/46,XX).

Tabela 16- Presença de menarca entre as pacientes com e sem ST com idade maior ou igual a 16 anos

Menarca	ST - N(%)	NST - N(%)	Total - N(%)	P
Presente e espontânea	4 (11,8)	18 (42,9)	22 (28,9)	
Ausente ou induzida	30 (88,2)	24 (57,1)2	54 (71,1)	0,003
Total	34(100)	42(100)	76(100)	

NST= pacientes sem síndrome de Turner; **ST=** síndrome de Turner

5.2.7- Sinais dismórficos

A Tabela 17 resume os achados referentes aos sinais dismórficos nos dois grupos. Como pode ser observado na Tabela 8, a análise univariada revelou frequência significativamente maior, entre as pacientes com ST, de face triangular, implantação baixa e em tridente dos cabelos na nuca, orelhas inclinadas para trás, orelhas proeminentes, pregas epicânticas, comissuras bucais desviadas para baixo, palato ogival, pescoço curto, pescoço alado, tórax alargado, peito escavado, anomalias de mamilos, linfedema residual em membros, cúbito valgo, hipoplasia do IV metacarpo, hipoplasia de metatarsos, nevos pigmentados e unhas hiperconvexas.

5.2.8 Análise multivariada

Na análise multivariada, o conjunto de variáveis que permitiu discriminar na amostra as pacientes com ST das demais foi, em ordem decrescente de significância estatística: linfedema residual de membros, pescoço alado, cúbito valgo, unhas hiperconvexas, tórax alargado, anomalias de mamilos, nevos pigmentados, hipoplasia do IV metacarpo, maior peso e estatura mais baixa (Tabela 18).

Tabela 17- Frequência de sinais dismórficos em pacientes com e sem ST.

Variável	ST (N/%)	NST (N/%)	Total (N/%)
Cúbito valgo	128/179 (71,50)	140/31 (43,88)	268/498 (53,81)
Hipoplasia do IV metacarpo	127/179 (70,94)	165/31 (51,72)	292/498 (58,63)
Implantação em tridente dos cabelos na nuca	95/179 (53,07)	128/318 (56,60)	223/497 (44,86)
Implantação baixa dos cabelos na nuca	92/179 (51,39)	88/318 (27,67)	180/497 (36,21)
Nevos pigmentados	85/179 (47,48)	67/317 (21,13)	152/496 (30,64)
Palato ogival	83/179 (46,36)	101/318 (31,76)	184/497 (37,02)
Orelhas inclinadas	78/179 (43,57)	92/318 (28,29)	170/497 (34,20)
Face triangular	77/179 (43,01)	95/318 (29,87)	172/497 (34,60)
Anomalias de mamilos	71/179 (39,66)	58/319 (18,18)	129/498 (25,90)
Pescoço curto	69/179 (38,54)	67/318 (21,06)	136/497 (27,36)
Hipoplasia de metatarsos	59/179 (32,96)	43/318 (13,55)	102/497 (20,52)
Tórax alargado	56/178 (31,46)	23/317 (7,25)	79/495 (15,95)
Unhas hiperconvexas	56/179 (31,28)	33/318 (10,37)	89/497 (17,90)
Orelhas de implantação baixa	51/179 (28,49)	82/318 (25,78)	133/497 (26,76)
Pregas epicânticas	45/179 (25,13)	49/318 (15,40)	94/497 (18,91)
Orelhas proeminentes	45/179 (25,13)	44/318 (13,83)	89/497 (17,90)
Pescoço alado	44/179 (24,25)	24/318 (7,56)	68/497 (13,68)
Retrognatismo	39/178 (21,21)	58/318 (18,23)	97/496 (19,51)
Fendas palpebrais oblíquas para baixo	37/179 (20,67)	47/318 (14,77)	84/497 (16,90)
Comissuras bucais desviadas para baixo	37/179 (20,67)	25/318 (7,86)	62/497 (12,47)
Peito escavado	32/179 (17,87)	30/318 (9,43)	62/497 (12,47)
Ptose palpebral	27/179 (15,08)	35/318 (11,00)	62/497 (12,47)
Micrognatia	27/179 (14,28)	47/318 (14,77)	74/497 (14,88)
Dentes de implantação anômala	25/179 (13,96)	44/317 (13,88)	69/496 (13,91)
Linfedema residual de membros	22/179 (12,29)	5/318 (1,57)	27/497 (5,43)
Estrabismo	11/179 (6,14)	18/318 (5,66)	29/497 (5,83)

NST= pacientes sem síndrome de Turner; **ST=** síndrome de Turner

Tabela 18- Resultado da análise de regressão logística múltipla para identificar características que discriminam os grupos com e sem ST.

Variável	p	OR	IC 95%
Linfedema residual de membros	<0,001	22,823	5,577-93,402
Pescoço alado	<0,001	5,986	2,657-13,485
Cúbito valgo	<0,001	2,907	1,645-5,138
Unhas hiperconvexas	0,002	2,818	1,480-5,366
Tórax alargado	0,008	2,519	1,268-5,005
Anomalias de mamilos	0,001	2,506	1,426-4,406
Nevos pigmentados	0,002	2,433	1,393-4,250
Hipoplasia do IV metacarpo	0,020	1,973	1,110-3,506
Peso ao diagnóstico em escore z	<0,001	1,465	1,205-1,781
Estatua ao diagnóstico em escore z	<0,001	0,436	0,329-0,579



6- DISCUSSÃO

Diagnosticar precocemente a ST é tarefa difícil pela grande variabilidade fenotípica dessa síndrome. A suspeita é ainda tardia em nosso meio, sendo o diagnóstico realizado principalmente em idades púberes. Isso atrasa a investigação, detecção e terapêutica de anomalias associadas, além de retardar a terapêutica com GH e com esteroides sexuais. É necessário, portanto, maior entendimento pelos médicos, principalmente pediatras, a respeito da ampla variedade fenotípica da ST. Além disso, é fundamental a realização de trabalhos como este, buscando identificar as características que melhor discriminam essas pacientes.

O fato de o GIEDDS ser um serviço terciário especializado no atendimento a pacientes com ST, no qual há maior seleção dos casos que chegam para exame de cariótipo, fez com que o número de casos em que o diagnóstico se confirmou tenha sido maior do que em outros estudos. Além disso, a ficha padronizada no atendimento das pacientes com suspeita de ST é a mesma usada desde o início do grupo, o que favorece a coleta de dados de um modo mais homogêneo, sem perda de informações. Portanto, as características da amostra estudada neste trabalho contribuem significativamente para o conhecimento nessa área.

A prevalência encontrada neste trabalho (36%) foi maior do que em estudo semelhante realizado na Jordânia com 504 casos suspeitos, de 1989 a 2011, onde apenas 28,17% foram confirmados⁽¹⁰²⁾. Já no ambulatório de Pediatria do mesmo HC da Unicamp, a confirmação da ST no estudo de Viguetti et al. havia sido quase três vezes menor (12,5%); nesse trabalho, no entanto, a amostra analisada limitava-se a meninas com BE proporcionada e bom desenvolvimento neuropsicomotor⁽¹⁰³⁾.

Foi observado em estudo anterior realizado no mesmo serviço⁽⁴⁵⁾ que o pediatra foi responsável por encaminhar 73,6% das 360 pacientes com suspeita de ST, seguido de endocrinologistas (16,7%), geneticistas (15%) e ginecologistas (11%). Isso se dá pelo fato do pediatra estar em uma posição privilegiada para

formulação da suspeita clínica, já que tem o primeiro contato logo ao nascimento, além de fazer seguimento clínico rotineiro tanto de crescimento como de avaliação de todos os sistemas. Isso faz com que seu conhecimento sobre a ST deva ser amplo e sempre atualizado.

A análise referente ao motivo do encaminhamento deve ser feita com cautela, uma vez que nem sempre o médico responsável pelo primeiro atendimento no serviço tem acesso ao documento de encaminhamento preenchido pelos profissionais da rede básica, e estes, quando disponíveis, são frequentemente vagos em relação ao sinal que levantou a suspeita de ST. Assim, ao anotar a queixa principal no prontuário, é possível que, em alguns casos, esta tenha sido deduzida pelo médico com suporte nas informações da família.

De todo modo, como era de se esperar, a BE foi o sinal que levou à suspeita de ST na maioria dos casos (cerca de 80%). Como já mencionado na introdução deste trabalho, de modo geral, a estatura situa-se em torno do percentil 3 por volta de cinco a seis anos de idade. Isso evidencia, portanto, que estão passando despercebidos sinais já presentes na primeira infância (como excesso de pele no pescoço e linfedema), os quais permitiram que, na amostra de Savendahl et al. 40% das pacientes tenham sido diagnosticados nos primeiros 12 meses⁽²⁰⁾. Além disso, em parcela significativa dos casos, foi preciso que a BE se associasse a atraso puberal para que fosse levantada a suspeita clínica, como já observado por outros autores⁽²⁶⁾. No presente estudo, dentre os casos encaminhados com esses dois sinais a ST foi confirmada em dois terços deles.

Nos casos em que foi descartada a ST, o prosseguimento da investigação sobre a origem da BE revelou que o grande diagnóstico diferencial é a BE não patológica (familiar ou por maturação lenta), observada em um terço dos casos.

Ao comparar as pacientes com e sem ST, embora a média da idade na primeira consulta no serviço de referência seja semelhante (entre 11 e 12 anos), a distribuição por faixa etária mostra, nos casos de ST, maior frequência de encaminhamentos nos primeiros dois anos de vida, quando podem estar presentes sinais característicos da síndrome (linfedema, pescoço alado), e, na adolescência, quando se estabelece, na maioria dos casos, o atraso puberal.

Chama a atenção ainda, como se salientou em trabalho anterior⁽⁴⁵⁾, que não houve em nosso meio queda na idade do diagnóstico comparável à observada em países desenvolvidos. Enquanto na Bélgica a idade média ao diagnóstico caiu de 12,1 anos para 6,6 anos num período de 14 anos^(34,35), entre as pacientes atendidas no HC da Unicamp esta caiu de 15,13 anos nas décadas de 1970 e 1980 para 13,01 anos entre 1981 e 1988⁽²⁴⁾ e 11,89 anos entre 1989 e 2012 (tempo deste estudo). A queda foi, portanto, de apenas 3,24 anos em quatro décadas. É possível supor que dois fatores - a formulação tardia da suspeita clínica e a dificuldade de obtenção do cariótipo nos serviços de atenção primária - estejam na raiz do diagnóstico frequentemente tardio observado neste estudo.

É interessante notar que, enquanto nesta casuística apenas 10,21% tinham menos de dois anos de idade ao diagnóstico, numa amostra da Suécia, 45,9% das pacientes tinham menos de um ano⁽²⁰⁾. O pescoço alado ou excesso de pele no pescoço, sinais muito característicos da ST em lactentes, estavam presentes em todas essas pacientes menores de um ano de idade avaliadas na amostra sueca, sendo possível supor, como já mencionado, que estejam passando despercebidos neste meio. Além disso, na amostra desses autores, apenas 18,51% das pacientes tinham entre 12 e 18 anos.

Embora alguns autores tenham encontrado maior frequência de prematuridade quando as pacientes com ST são comparadas com a população geral^(12,43), neste ensaio, em que é feita a comparação de ST com outras meninas e mulheres com essa suspeita clínica, não se observa essa diferença. Isso sugere

que, entre as pacientes nas quais a ST não foi confirmada, também haja maior frequência de prematuridade do que na população geral, e que esta seja uma das causas de deficiência de crescimento em pacientes desse grupo. Também não houve diferença em relação ao tipo de parto que indicasse maior frequência de complicações obstétricas em um dos dois grupos.

Tanto o comprimento quanto o perímetro cefálico ao nascer foram semelhantes nos dois grupos. Com base em referências do NCHS/CDC 2000, verifica-se que, enquanto o comprimento está próximo ao limite inferior da normalidade (percentil 5) para crianças a termo, o perímetro cefálico está pouco abaixo da média (percentil 25). O peso, abaixo do percentil 25 em ambos os grupos, foi o único dado antropométrico de nascimento que diferiu entre os grupos, sendo inferior nas pacientes com ST.

Portanto, nos dois grupos, há comprometimento do crescimento intraútero, sendo o ganho ponderal intraútero menor na ST do que nas demais pacientes. Esse déficit ponderal já foi observado por outros autores, ao considerarem que decorra da haploinsuficiência de genes do cromossomo X envolvidos no crescimento fetal⁽⁴³⁾.

Não há associação entre ocorrência de ST e consanguinidade parental, de modo que o achado de pacientes com essa síndrome cujos pais são consanguíneos deve ser obra do acaso. Por outro lado, o fato de a proporção de casais consanguíneos não ser significativamente maior entre os pais de pacientes sem essa síndrome sugere que afecções decorrentes de consanguinidade não sejam causa frequente de quadros que levem à suspeita clínica de ST em meio local.

Ao comparar os dados antropométricos no momento do diagnóstico na amostra como um todo, verifica-se que a estatura significativamente mais baixa entre as pacientes com ST deve-se basicamente às pacientes com idade maior ou igual a 13 anos. A partir dessa idade, quando a existência ou não de atraso puberal já pode ser constatada, os médicos deixam de encaminhar meninas com

baixa estatura com desenvolvimento puberal espontâneo (casos de BE familiar, por exemplo) e os casos de BE com atraso puberal são mais provavelmente devidos a ST. Por outro lado, é nessa época que são encaminhadas adolescentes com hipogonadismo hipergonadotrófico de outras etiologias (como a disgenesia gonadal pura), que têm estatura normal.

Chama a atenção o fato de em 17,4% dos casos de ST a estatura ao diagnóstico encontrar-se dentro dos limites da normalidade (até dois desvios-padrão abaixo da média). Esse achado foi frequente entre lactentes, como já observado por outros autores⁽³⁶⁾. Por outro lado, o fato de 12 a 13% das pacientes de outras faixas etárias também não apresentarem BE mostra que, na presença de outras características sugestivas da ST, como hipogonadismo e dismorfismos, com o fato de a estatura estar dentro da normalidade, a suspeita de ST não deve ser afastada. Essa alta frequência de pacientes com estatura normal não tem precedentes na literatura, diferindo tanto de estudo brasileiro com meninas acima de 15 anos (2,3%) (68), quanto de dois estadunidenses (2e 5%)^(17,25).

Quanto ao peso, embora na ST este seja inferior ao nascimento, passa a ser superior ao das demais pacientes durante a infância, levando o IMC a ser também maior do que o do grupo NST, embora em ambos os grupos a média do escore z do IMC esteja dentro da normalidade. No grupo diagnosticado a partir dos 13 anos, embora não haja diferença em relação ao peso, o fato de a estatura das pacientes com ST ser significativamente menor faz com que, também nessa faixa, etária o IMC seja superior. É interessante notar que a tendência à obesidade na ST, embora relatada por alguns autores⁽¹⁰⁴⁾, também não havia sido encontrada em trabalho realizado anteriormente com as pacientes do HC da Unicamp⁽¹⁰⁵⁾.

A alta frequência de atraso puberal (70,3%) está de acordo com achados da literatura^(32,45,54,57,58), e a associação desse sinal à BE leva à confirmação da ST na maioria dos casos encaminhados em idade puberal. A presença do desenvolvimento puberal espontâneo, no entanto, não deve afastar

essa suspeita clínica; os resultados deste trabalho mostram que a suspeita deve ser mantida, principalmente quando há atraso no início da puberdade espontânea, que ocorreu em quase todos os casos em que essa síndrome foi confirmada.

A ausência de caracteres sexuais secundários em mais de um terço das pacientes em que a ST não foi confirmada decorreu principalmente dos casos de atraso constitucional do crescimento, disgenesia gonadal pura e quadros sindrômicos, como a síndrome de Noonan.

Quando se analisa a frequência de menarca espontânea (que foi baixa na ST, como já observado em outros estudos^(58,59,60), verifica-se que sua ocorrência torna bem menos provável a confirmação dessa síndrome. Na presença de outros sinais, todavia, a ocorrência da menarca não deve fazer com que essa hipótese seja afastada, particularmente se a menarca tiver ocorrido tardiamente, como sucedeu com quatro das sete pacientes deste estudo.

Mesmo sendo característicos da ST, alguns sinais dismórficos não se mostraram mais frequentes do que no grupo sem essa síndrome. É o caso de orelhas de implantação baixa, fendas palpebrais oblíquas para baixo, estrabismo, ptose palpebral, micrognatia, retrognatismo e dentes de implantação anômala. Isso decorre do fato de esses sinais não só poderem estar presentes em outras síndromes, mas também porque vários deles são encontrados na população geral. Outras afecções de origem genética foram encontradas em 12,8% das pacientes sem ST, sendo que quase a metade destas (42,85%) era portadora de síndrome de Noonan, que tem várias características fenotípicas em comum com a ST.

Não há na literatura estudos que analisem os sinais dismórficos que mais discriminam essa síndrome; os trabalhos em curso buscam apenas estimar a frequência dessas características nas amostras^(17,20,68). Neste relatório de pesquisa foi possível verificar que a presença de linfedema residual em membros e pescoço alado, seguido de um conjunto de distúrbios composto por cúbito valgo, unhas hiperconvexas, tórax alargado, anomalias de mamilos, nevos pigmentados e hipoplasia do IV metacarpo, leva a grande probabilidade da confirmação da ST pelo cariótipo.

Sinais de caráter nitidamente patológico e facilmente perceptíveis à inspeção, como linfedema em dorso de mãos e pés e pescoço alado, prontamente dirigem o raciocínio clínico para a suspeita de ST. Do conjunto de sinais encontrados na regressão múltipla, entretanto, estes são os menos frequentes (12,3% e 22,6%, respectivamente), sendo que apenas duas pacientes encaminhadas por linfedema ao nascimento não tinham ST, mas sim linfedema congênito idiopático e/ou familiar. É fundamental, portanto, que os médicos estejam atentos aos outros sinais desse conjunto, que necessitam de exame físico dirigido para sua detecção.

Pode-se tomar como exemplo dois dos sinais mais frequentemente encontrados: o cúbito valgo (71,5%) e a hipoplasia do IV metacarpo (70,9%). Para avaliar a presença do primeiro, é necessário que a paciente esteja em posição anatômica, com os braços estendidos ao longo do corpo e as palmas das mãos viradas para a frente. Um ângulo entre o braço e o antebraço acima de 15° no sexo feminino caracteriza o cúbito valgo. No caso da hipoplasia do IV metacarpo, para que seja constatada é necessário pedir que a paciente mantenha as mãos fechadas. Isso faz com que sejam visíveis as proeminências correspondentes às extremidades distais dos metacarpos, com exceção do IV, onde se observa, pelo contrário, uma depressão⁽¹⁰⁶⁾.

Maior atenção ao exame do tronco (para detectar tórax alargado e mamilos invertidos ou muito espaçados) e das unhas (aumento da convexidade) e a valorização do achado de múltiplos nevos pigmentados também podem ajudar a reforçar a hipótese de ST.

Finalmente, é importante ressaltar que neste trabalho a análise citogenética foi aprofundada na maioria dos casos (média de 48 a 49 células por paciente), permitindo afastar com grande probabilidade a presença de mosaicismo com linhagem 45,X em mais de 90% dos casos do grupo NST⁽²³⁾. Esse mesmo aprofundamento da análise cromossômica faz com que os achados citogenéticos desta amostra de ST difiram substancialmente de outros trabalhos publicados na

literatura. De fato, enquanto nas pacientes deste trabalho predominam as alterações estruturais, em quase todos os demais prevalece o cariótipo 45,X, como mostrado na Introdução deste ensaio (Tabela 1); a exceção é o trabalho de Held et al.⁽¹⁸⁾, no qual a análise citogenética também foi aprofundada, fazendo uso tanto de linfócitos quanto de fibroblastos. Por sua vez, os achados relacionados à prevalência de material derivado de cromossomo Y são semelhantes aos encontrados na literatura, recentemente revista por Barros et al.^(22,32).

Em suma, é grande a dificuldade trazida pela variabilidade fenotípica da ST, não só no que se refere ao quadro dismórfico, como também em relação aos sinais considerados mais constantes (BE e hipogonadismo). Se, por um lado, o achado de BE, atraso puberal e dismorfismos típicos devem, logicamente, continuar a propiciar investigação imediata, a falta de alguma dessas características não deve excluir essa hipótese.

Assim, deve ser solicitado o exame do cariótipo para meninas pré-púberes com quadro dismórfico sugestivo da ST mesmo que não haja BE, e para adolescentes com BE e(ou) quadro dismórfico, mesmo que haja desenvolvimento puberal espontâneo. Além disso, embora a falta de um sinal patognomônico também dificulte a suspeita desta síndrome, a investigação sistemática dos sinais encontrados na análise multivariada realizada neste trabalho pode permitir a obtenção de elementos que caracterizem a existência desse quadro dismórfico sugestivo.

É possível que o aumento do diagnóstico precoce dessa síndrome só seja alcançado quando o estereótipo que ainda é encontrado nos livros-texto for definitivamente abandonado e a procura por outros dismorfismos além dos considerados "típicos" fizer parte do exame físico dessas pacientes.



7- CONCLUSÕES

O conjunto de variáveis que permitiu, nesta amostra, discriminar os grupos com e sem ST são, em ordem decrescente de significância estatística: linfedema residual de membros, pescoço alado, cúbito valgo, unhas hiperconvexas, tórax alargado, anomalias de mamilos, nevos pigmentados, hipoplasia do IV metacarpo, menor escore z do peso e maior escore z da estatura.

Dentre as pacientes com suspeita de ST desta amostra, o menor peso de nascimento é característica única neonatal que discrimina aquelas cujo diagnóstico foi confirmado.

Dentre as características antropométricas no momento do diagnóstico, o déficit mais acentuado da estatura e o maior índice de massa corporal se associam significativamente à ST. Estatura normal não afasta essa hipótese.

A partir da adolescência o atraso puberal e a amenorreia primária são mais frequentes do que entre aquelas sem esse diagnóstico. Atraso no início da puberdade espontânea e na ocorrência da menarca são ainda indicativos da ST.

Na ausência de sinais tradicionalmente associados à ST, porém presentes em menor frequência, como linfedema residual e pescoço alado, o exame físico dirigido para os demais elementos desse conjunto pode fundamentar a suspeita clínica precocemente.



8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zinn AR, Tonk VS, Chen Z, Flejter WL, Gardner HA, Guerra R et al. Evidence for a Turner syndrome locus or loci at Xp11.2-p22.1. *Am J Hum Genet.* 1998;63(6):1757-66.
2. Zhong Q, Layman LC. Genetic considerations in the patient with Turner syndrome - 45,X with or without mosaicism. *Fertil Steril.* 2012; 98(4):775-9.
3. Tesch LG, Rosenfeld RG. Morgagni, Ullrich and Turner: the discovery of gonadal dysgenesis. *Endocrinologist.* 1995;5:327-8.
4. Ullrich O. Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen. *Z Kinderheilk.* 1930;49:271-6.
5. Wiedemann HR. Otto Ullrich and his syndromes. *Am J Med Genet.* 1991;41(1):128-33.
6. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology.* 1938;23:566-74.
7. Ford CE, Jones KW, Polani PE, De Almeida JC, Briggs JH. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet.* 1959;273(7075):711-3.
8. Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet.* 1983;64(1):24-7.
9. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JA. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev.* 2002;23(1):120-40.
10. Cassidy SB, Allanson JE. Management of genetic syndromes. 2nd Ed. Hoboken NJ: John Wiley and Sons, 2005.
11. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(6):657-87.

12. Hagman A, Wennerholm UB, Källén K, Barrenäs ML, Landin-Wilhelmsen K, Hanson C et al. Women who gave birth to girls with Turner syndrome: maternal and neonatal characteristics. *Hum Reprod.* 2010;25(6):1553-60.
13. Chapelle A. Sex chromosome abnormalities. In: *Principles and Practice of Medical Genetics* Edinburgh; Churchill Livingstone, 1983;p193-215.
14. Menasha J, Levy B, Hirschhorn K, Kardon NB. Incidence and spectrum of chromosome abnormalities in spontaneous abortions: new insights from a 12-year study. *Genet Med.* 2005;7(4):251-63.
15. Ferguson-Smith MA. Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. *J Med Genet.* 1965;2(2):142-55.
16. Kleczkowska A, Dmoch E, Kubien E, Fryns JP, Van Den Berghe H. Cytogenetic findings in a consecutive series of 478 patients with Turner syndrome. The Leuven experience 1965-1989. *Genet Couns.* 1990;1(3-4):227-33.
17. Lippe B. Turner syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1991; 20(1):121-52.
18. Held KR, Kerber S, Kaminsky E, Singh S, Goetz P, Seemanova E et al. Mosaicism in 45,X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? *Hum Genet.* 1992;88(3):288-94.
19. Suri M, Kabra M, Jain U, Sanders V, Saxena R, Shukla AV et al. A clinical and cytogenetic study of Turner syndrome. *Indian Pediatr.* 1995;32(4):433-42.
20. Savendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr.* 2000;137(4):455-9.
21. Gravholt CH. Turner's syndrome and the heart: cardiovascular complications and treatment strategies. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2002; 2:401-13.

22. Barros BA, Maciel-Guerra AT, De Mello MP, Coeli FB, Carvalho AB, Viguetti-Campos N et al. The inclusion of new techniques of chromosome analysis has improved the cytogenetic profile of Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(9):1137-42.
23. Hook EB. Exclusion of chromosome mosaicism: tables of 90 percent, 95 percent and 99 percent confidence limits and comments on use. *Am J Hum Genet* 1977;29:94-7.
24. Maciel-Guerra AT, Paulo JD, Santos AP, Guaragna-Filho G, Andrade JG, Siviero-Miachon AA et al. The use of fluorescence in situ hybridization in the diagnosis of hidden mosaicism: apropos of three cases of sex chromosome anomalies *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(8):545-51.
25. Saenger K, Wilkland A, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3061-9.
26. Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. *Am Fam Physician,* 2007;76(3):405-10.
27. Wilson JD, Griffin JE. Distúrbios da diferenciação sexual. Em: Harrison - Medicina Interna. 15^a ed, Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill Interamericana do Brasil, 2002. p166-179.
28. Temtamy SA, Ghali I, Salam MA, Hussein FH, Ezz EH, Salah N. Karyotype/phenotype correlation in females with short stature. *Clin Genet.* 1992;41(3):147-51.
29. Davenport ML Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1487-95.
30. Alvarez-Nava F, Soto M, Sánchez MA, Fernández E, Lanes R. Molecular analysis in Turner syndrome. *J Pediatr.* 2003;142(3):336-40.

31. Mazzanti L, Nizzoli G, Tassinari D, Bergamaschi R, Magnani C, Chiumello G et al. Spontaneous growth and pubertal development in Turner's syndrome with different karyotypes. *Acta Paediatr.* 1994;83(3):299-304.
32. Barros BA, Moraes SG, Coeli FB, Assumpção JG, De Mello MP, Maciel-Guerra AT et al. OCT4 immunohistochemistry may be necessary to identify the real risk of gonadal tumors in patients with Turner syndrome and Y chromosome sequences. *Hum Reprod.* 2011;26(12):3450-5.
33. Cortés-Gutiérrez EI, Herrera-Bartolo R, Dávila-Rodríguez MI, Palacios-Saucedo GC, Vargas-Villarreal J, Romero-Villarreal JB. Molecular detection of cryptic Y-chromosomal material in patients with Turner syndrome. *Oncol Rep.* 2012;28(4):1205-10.
34. Massa GG, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Age and height at diagnosis in Turner syndrome: influence of parental height. *Pediatrics.* 1991;88(6):1148-52.
35. Massa G, Verlinde F, De Schepper J, Thomas M, Bourguignon JP, Craen M et al. Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Arch Dis Child.* 2005;90(3):267-8.
36. Davenport ML, Punyasavatsut N, Gunther D, Savendahl L, Stewart PW. Turner syndrome: a pattern of early growth failure. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88(433):118-21.
37. Bondy CA; Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):10-25.
38. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Genética Clínica. Projeto Diretrizes - Síndrome de Turner: Diagnóstico e Tratamento. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 23 de junho de 2006.

39. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet*. 2001;358(9278):309-14.
40. Ross JL, Scott C JR, Marttila P, Kowal K, Nass A, Papenhausen P et al. Phenotypes Associated with SHOX Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5674-80.
41. Ranke MB, Pflüger H, Rosendahl W, Stubbe P, Enders H, Bierich JR et al. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 1983;141(2):81-8.
42. Mazzanti L, Nizzoli G, Tassinari D, Bergamaschi R, Magnani C, Chiumello G et al. Spontaneous growth and pubertal development in Turner's syndrome with different karyotypes. *Acta Paediatr*. 1994;83(3):299-304.
43. Wisniewski A, Milde K, Stupnicki R, Szufiadowicz-Wozniak J. Weight deficit at birth and Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20(5):607-13.
44. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child*. 1985;60(10):932-5.
45. Carvalho AB, Guerra-Junior G, Baptista MT, Marques-De-Faria AP, Lemos-Marini SH, Maciel-Guerra AT. Turner syndrome: a pediatric diagnosis frequently made by non-pediatricians. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(2):121-5.
46. Garcia Rudaz C, Martínez AS, Heinrich JJ, Lejarraga H, Keselman A, Laspiur M et al. Growth of Argentinian girls with Turner syndrome. *Ann Hum Biol*. 1995;22(6):533-44.
47. Lemos-Marini SH, Morcillo AM, Baptista MT, Guerra-Jr G, Maciel-Guerra AT. Spontaneous final height in Turner's syndrome in Brazil. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20(11):1207-14.
48. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet*. 1997;16(1):54-63.

49. Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet.* 9(5):695-702, 2000.
50. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD003887.
51. Stephure DK. The Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3360-6.
52. Van Pareren YK, De Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Jansen M, Otten BJ et al. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1119-25.
53. Wooten N, Bakalov VK, Hill S, Bondy CA. Reduced abdominal adiposity and improved glucose tolerance in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2109-14.
54. Hreinsson JG, Ojala M, Fridström M, Borgström B, Rasmussen C, Lundqvist M et al. Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3618-23.
55. Baracat EC, Rodrigues LG, Brunoni D. Gênese dos órgãos da reprodução - Estados intersexuais. In: Rodrigues de Lima G e Baracat EC (ed.) - *Ginecologia endócrina.* São Paulo: Editora Atheneu, 1995; p.179-95.
56. Chrysis D, Spiliotis BE, Stene M, Cacciari E, Davenport ML. Gonadotropin secretion in girls with Turner syndrome measured by an ultrasensitive immunochemiluminometric assay. *Horm Res.* 2006;65(5):261-6.
57. Boechat MI, Westra SJ, Lippe B. Normal US appearance of ovaries and uterus in four patients with Turner's syndrome and 45,X karyotype. *Pediatr Radiol.* 1996;26(1):37-9.

58. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(6):1810-3.
59. Hall JG, Gilchrist DM. Turner syndrome and its variants. *Pediatr Clin North Am.* 1990;37(6):1421-40.
60. Carpini S, Carvalho AB, Guerra-Júnior G, Baptista MT, Lemos-Marini SH, Maciel-Guerra AT. Spontaneous puberty in girls with early diagnosis of Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(9):653-7.
61. Gallicchio CT, Alves STF, Guimaraes MM. Indução da puberdade e terapia de reposição hormonal na síndrome de Turner. *Femina.* 2008;36(11):677-681.
62. Zuckerman-Levin N, Frolova-Bishara T, Militianu D, Levin M, Aharon-Peretz J, Hochberg Z. Androgen replacement therapy in Turner syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4820-7.
63. Kaneko N, Kawagoe S, Hiroi M. Turner's syndrome--review of the literature with reference to a successful pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest.* 1990;29(2):81-7.
64. Alvaro-Mercadal B, Imbert R, Demeestere I, Englert Y, Delbaere A. Pregnancy outcome after oocyte donation in patients with Turner's syndrome and partial X monosomy. *Hum Reprod.* 2011;26(8):2061-8.
65. Hjerrild BE, Mortensen CH, Gravholt CH. Turner syndrome and clinical treatment. *Br Med Bull.* 2008;86:77-93.
66. Day G, Szvetko A, Griffiths L, Mcphee IB, Tuffley J, Labrom R et al. SHOX gene is expressed in vertebral body growth plates in idiopathic and congenital scoliosis: implications for the etiology of scoliosis in Turner syndrome. *J Orthop Res.* 2009;27:807-13.
67. Van Der Putte SCJ. Lymphatic malformation in human fetuses: a study of fetuses with Turner's syndrome or status Bonnevie-Ullrich. *Virchows Arch Hum Pathol Anat Histol.* 1977;376:233-46.

68. De Araújo C, Galera BB, Galera MF, De Medeiros SF. Clinical and cytogenetic aspects of the Turner syndrome in the Brazilian Western region. *Bras Ginecol Obstet.* 2010;32(8):381-5.
69. Loscalzo ML, Van PL, Ho VB, Bakalov VK, Rosing DR, Malone CA et al. Association between fetal lymphedema and congenital cardiovascular defects in Turner's syndrome. *Pediatrics.* 2005;115:732-5.
70. Carvalho AB, Guerra-Júnior G, Baptista MT, De Faria AP, Lemos-Marini SH, Maciel-Guerra AT. Cardiovascular and renal anomalies in Turner syndrome. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(6):655-9.
71. Surerus E, Huggon IC, Allan LD. Turner's syndrome in fetal life. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22:264-7.
72. Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner's syndrome. *Pediatrics.* 1998;101:E11.
73. Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome - integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocr Rev.* 2012;33(5):677-714.
74. Ogata T, Matsuo N. Turner's syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Hum Genet.* 1995;95:607-2.
75. Denniston AK, Butler L. Ophthalmic features of Turner's syndrome. *Eye (Lond)* 2004;18(7):680-4.
76. Trolle C, Mortensen KH, Hjerrild BE, Cleemann L, Gravholt CH. Clinical care of adult Turner syndrome - new aspects. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012; 9 Suppl 2:739-49.
77. Gawlik A, Gawlik T, Januszek-Trzciakowska A, Patel H, Malecka-Tendera E. Incidence and dynamics of thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in girls with Turner's syndrome: a long-term follow-up study. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(5):314-20.

78. Medeiros CC, Lemos-Marini SH, Brícola Filho M, Camargo EE, Santos AO, Magna LA et al. Evidences for subclinic chronic autoimmune thyroid disease in girls with Turner Syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007 Apr;51(3):401-9.
79. Armani MC, Baldin AD, Lemos-Marini SH, Baptista MT, Maciel-Guerra AT, Guerra-Júnior G. Evaluation of insulin resistance and lipid profile in Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49(2):278-85.
80. Holl RW, Kunze D, Etzrodt H, Teller W, Heinze E. Turner syndrome: final height, glucose tolerance, bone density and psychosocial status in 25 adult patients. *Eur J Pediatr.* 1994;153(1):11-6.
81. Verver EJ, Freriks K, Thomeer HG, Huygen PL, Pennings RJ, Alfen-Van Der Velden AA et al. Ear and hearing problems in relation to karyotype in children with Turner syndrome. *Hear Res.* 2011;275(1-2):81-8.
82. Holroyd CR, Davies JH, Taylor P, Jameson K, Rivett C, Cooper C et al. Reduced cortical bone density with normal trabecular bone density in girls with Turner syndrome. *Osteoporos Int.* 2010;21(12):2093-9.
83. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4735-42.
84. Sutton EJ, Mcinerney-Leo A, Bondy CA, Gollust SE, King D, Biesecker B. Turner syndrome: four challenges across the lifespan. *Am J Med Genet A.* 2005;139A(2):57-66.
85. Suzigan LZ, Paiva e Silva RB, Lemos-Marini SH, Baptista MT, Guerra-Junior G, Magna LA et al. Turner syndrome: the patients' view. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80(4):309-14.
86. Suzigan LZ, De Paiva e Silva RB, Guerra-Júnior G, Marini SH, Maciel-Guerra AT. Social skills in women with Turner Syndrome. *Scand J Psychol.* 2011;52(5):440-7.

87. Bannink EM, Raat H, Mulder PG, De Muinck Keizer-Schrama SM. Quality of life after growth hormone therapy and induced puberty in women with Turner syndrome. *J Pediatr*. 2006;148(1):95-101.
88. Taback SP, Van Vliet G. Health-related quality of life of young adults with Turner syndrome following a long-term randomized controlled trial of recombinant human growth hormone. *BMC Pediatr*. 2011;11:49.
89. Martinez A, Coianis L, Henrich JJ, Rodriguez A, Bergada C. Evaluation of short stature in children. *Helv Paediatr Acta*.1982;37(6):563-70.
90. Halac I, Zimmerman D. Evaluating short stature in children. *Pediatr Ann*. 2004;33(3):170-6.
91. Simm PJ, Werther GA. Child and adolescent growth disorders--an overview. *Aust Fam Physician*. 2005;34(9):731-7.
92. Kant SG, Wit JM, Breuning MH. Genetic analysis of short stature. *Horm Res*. 2003;60(4):157-65.
93. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Genética Clínica. Projeto Diretrizes - Baixa estatura por deficiência de hormônio de crescimento - Diagnóstico. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 31 de agosto de 2004.
94. Hirschfeldova K, Solc R, Baxova UM, Zapletalova J, Kebrdlova V, Gaillyova R et al. SHOX gene defects and selected dysmorphic signs in patients of idiopathic short stature and Léri-Weill dyschondrosteosis. *Gene* 2012; 491(2):123-7.
95. Gutch M, Philip R, Philip R, Toms A, Saran S, Gupta KK. Skeletal manifestations of juvenile hypothyroidism and the impact of treatment on skeletal system. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Oct;17(Suppl 1):S181-3.
96. Chacko E, Graber E, Regelman MO, Wallach E, Costin G. Update on Turner and Noonan syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(4):713-34.

97. Bronshtein M, Zimmer EZ, Blazer S. A characteristic cluster of fetal sonographic markers that are predictive of fetal Turner syndrome in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(4):1016-20.
98. Papp C, Beke A, Mezei G, Szigeti Z, Ban Z, Papp Z. Prenatal diagnosis of Turner syndrome: report on 69 cases. *J Ultrasound Med.* 2006;25(6):711-7.
99. Baena N, De Vigan C, Cariati E, Clementi M, Stoll C, Caballín MR et al. Turner syndrome: evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. *Am J Med Genet A.* 2004;129A(1):16-20.
100. Tanner JM. *Growth at adolescence.* Oxford: Blackwell; 1962.
101. Colli AS. Maturação sexual na população brasileira: limites de idade. *J Pediatr (Rio J)* 1986;60(4):173-5.
102. Daggag H, Srour W, El-Khateeb M, Ajlouni K. Analysis of Turner Syndrome Patients within the Jordanian Population, with a Focus on Four Patients with Y Chromosome Abnormalities. *Sex Dev.* 2013;7(6):295-302.
103. Viguetti NL, Maciel-Guerra AT. Baixa estatura na infância e síndrome de Turner: uma associação mais freqüente do que se supõe. *J Pediatr (Rio J)* 1994;70(3):172-4.
104. Gravholt CH, Weis Naeraa R. Reference values for body proportions and body composition in adult women with Ullrich-Turner syndrome. *Am J Med Genet.* 1997;72(4):403-8.
105. Baldin AD, Armani MC, Morcillo AM, Lemos-Marini SH, Baptista MT, Maciel-Guerra AT et al. Body proportions in a group of Brazilian patients with Turner Syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(4):529-35.
106. Aase JM. *Diagnostic Dysmorphology.* New York and London:Plenum Medical Book Company;1990. 299p.



9- ANEXOS

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FCM-UNICAMP (439/2008)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 24/06/08.
(Grupo III)

PARECER CEP: N° 439/2008 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0352.0.146.000-08

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “FATORES ASSOCIADOS AO ENCAMINHAMENTO DE PACIENTES COM SUSPEITA CLÍNICA DE SÍNDROME DE TURNER A UM SERVIÇO UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Annelise Barreto de Carvalho

INSTITUIÇÃO: FCM / UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 10/06/2008

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 24/06/09 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II - OBJETIVOS

Ajudar pediatras e médicos de outras especialidades a levantar precocemente a hipótese de Síndrome de Turner e assim solicitar o cariótipo para seu diagnóstico. Avaliar as pacientes encaminhadas ao GIEDDS com suspeita de ST no que diz respeito a; frequência desta condição, especialidade médica que encaminhou, serviço de origem interno ou externo ao Hospital de Clínica - UNICAMP, características antropométricas (peso, estatura e estadiamento piberal) sinisi dismórficos, doenças congênitas associadas.

III - SUMÁRIO

Esta é uma pesquisa para obtenção do título de mestre, trata-se de um estudo descritivo de corte transversal, utilizando 400 prontuários, com análise descritiva e comparativa entre pacientes que tiveram o diagnóstico firmado de Síndrome de Turner por cariótipo. Serão analisadas variáveis dependente: constituição cromossômica e variáveis independentes: origem do encaminhamento; especialidade médica do encaminhamento; peso e comprimento ao nascimento; idade, peso e estatura na primeira consulta; dismorfismo ou malformações no exame físico. Para análise estatística descritiva será feita à distribuição, média, desvio padrão e será utilizado o teste T para amostras independentes.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O projeto está conciso, poderá contribuir com o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes portadores de Síndrome de Turner, contém os itens rotineiramente necessários, de acordo com as orientações do CEP. Apresenta orçamento, cronograma e por se tratar de estudo documental solicita a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

- 1 -

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado a dispensa do Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delimitada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na VI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 24 de junho de 2008.

Prof. Dra. Carmem Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

DIAGNÓSTICOS DAS PACIENTES SEM SÍNDROME DE TURNER

Diagnóstico	N (%)
Variante normal do crescimento (BE familiar/maturação lenta)	106 (32,4)
BE de origem indefinida	66 (20,2)
Quadro sindrômico a esclarecer	24 (7,3)
Deficiência de hormônio de crescimento	20 (6,1)
Disgenesia gonadal pura 46,XX ou 46,XY	19 (5,8)
Síndrome de Noonan	18 (5,5)
Criança normal (erro de encaminhamento)	11 (3,4)
Hipotireoidismo	10 (3,1)
BE secundária a doença crônica	9 (2,8)
BE secundária a desnutrição	7 (2,1)
Displasia óssea	6 (1,8)
Amenorreia secundária a esclarecer	5 (1,5)
BE por retardo de crescimento intra-útero	4 (1,2)
Associação MURCS*	2 (0,6)
Linfedema congênito	2 (0,6)
Outros	18 (5,5)
Total de casos informativos	327

*anomalias müllerianas, renais e de somitos cervico-torácicos



10- APÊNDICES

1- FICHA PADRONIZADA

NOME: _____

HC: _____ DGM: _____

TIPO DE PARTO: vaginal () cesárea () fórceps ()

IDADE GESTACIONAL () a termo () pré-termo

PN: _____ Comprimento: _____ PC: _____

CONSANGUINIDADE () ausente () 1º grau () 2º grau () 3º grau

1ª CONSULTA GIEDDS: ____ / ____ / ____ anos

MOTIVO DO ENCAMINHAMENTO: _____

ESTATURA: _____(DP) PESO: _____(DP)

IMC: _____(DP) ESTADIO PUBERAL: M() P()

ATRASSO PUBERAL () sem idade () com atraso () sem atraso

MENARCA () sem idade () sem menarca

() menarca espontânea () menarca induzida

ESTIGMAS- ficha anexa

CARIÓTIPO: _____(____/____/____) DNA Y: _____(____/____/____)

DIAGNÓSTICO FINAL:

() ST () NÃO ST _____

DADOS DE EXAME FÍSICO - SINAIS DISMÓRFICOS

Face triangular	<input type="checkbox"/>	Pescoço curto	<input type="checkbox"/>
Implantação baixa de cabelos na nuca	<input type="checkbox"/>	Pescoço alado	<input type="checkbox"/>
Implantação em tridente	<input type="checkbox"/>	Tórax alargado (“escudo”)	<input type="checkbox"/>
Orelhas inclinadas	<input type="checkbox"/>	Peito escavado	<input type="checkbox"/>
Orelhas de implantação baixa	<input type="checkbox"/>	Anomalias de mamilos	<input type="checkbox"/>
Orelhas proeminentes	<input type="checkbox"/>	Linfedema residual	<input type="checkbox"/>
Fendas palpebrais oblíquas p/ baixo	<input type="checkbox"/>	<i>Cúbitus valgus</i>	<input type="checkbox"/>
Ptose palpebral	<input type="checkbox"/>	Hipoplasia do IV metacarpo	<input type="checkbox"/>
Estrabismo	<input type="checkbox"/>	Hipoplasia de metatarsos	<input type="checkbox"/>
Pregas epicânticas	<input type="checkbox"/>	Nevos pigmentados	<input type="checkbox"/>
Micrognatia	<input type="checkbox"/>	Unhas hiperconvexas	<input type="checkbox"/>
Retrognatismo	<input type="checkbox"/>	Ausculata cardíaca alterada	<input type="checkbox"/>
Comissuras bucais desviadas p/ baixo	<input type="checkbox"/>		
Palato ogival	<input type="checkbox"/>		
Dentes de implantação anômala	<input type="checkbox"/>		