

**Universidade Federal de Minas Gerais**  
**Programa de Pós-graduação em Endocrinologia Pediátrica**

Idade de encaminhamento de pacientes com Síndrome de Turner para  
tratamento com hormônio de crescimento, no estado de Minas Gerais,  
no período de janeiro a julho de 2012

Isabela Silva Moraes

Belo Horizonte

2013

Isabela Silva Moraes

Idade de encaminhamento de pacientes com Síndrome de Turner para tratamento com hormônio de crescimento, no estado de Minas Gerais, no período de janeiro a julho de 2012

Monografia apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Endocrinologia Pediátrica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de especialista em Pediatria

Orientadora: Dra Sarah Baccarini Cunha

Belo Horizonte  
2013

## AGRADECIMENTOS

Aos amigos pelo companheirismo. Aos inimigos pelo aperfeiçoamento. Aos familiares pela paciência. Aos preceptores pela disponibilidade. Ao Hudson pelo amor sem razão. A Deus por tudo.

## Resumo

A Síndrome de Turner (ST) é uma desordem cromossômica relativamente comum causada pela perda total ou parcial do cromossomo X. Os achados clínicos mais característicos são a baixa estatura e a disgenesia gonadal.

Embora o agravo estatural na ST ocorra de maneira precoce, o diagnóstico é frequentemente tardio. A instituição do tratamento da baixa estatura com hormônio de crescimento (GH) em idade adequada possibilita um melhor ganho estatural final e indução da puberdade em idade fisiológica.

Este trabalho teve por objetivo principal identificar a idade média de encaminhamento das pacientes com ST para tratamento da baixa estatura com hormônio de crescimento, no estado de Minas Gerais, no período de janeiro a julho de 2012. Outros objetivos foram comparar idade de diagnóstico da ST e de encaminhamento com dados nacionais e internacionais e identificar se há atraso importante em relação à idade de diagnóstico e de encaminhamento. E, finalmente, avaliar a eficácia do tratamento com GH no primeiro ano de uso.

Foram avaliadas 27 crianças com diagnóstico de ST, cuja inclusão para uso do hormônio de crescimento aconteceu no período de janeiro a julho de 2012. A média de idade de diagnóstico dessas pacientes, dada pela data de realização do cariótipo, foi de 6,8 anos ( $\pm 5,2$  anos). A média de idade de inclusão dessas pacientes, dada pela data de encaminhamento do processo à secretaria de saúde, foi de 8,3 anos ( $\pm 4,5$  anos). Houve diferença estatisticamente significativa entre a idade de diagnóstico e a idade de encaminhamento, com uma diferença média de 1,5 anos ( $p=0,0001$ ).

A idade média de diagnóstico nas pacientes cujo cariótipo era 45,X ( $5,0 \pm 5,5$  anos) foi menor que nas pacientes com cariótipo em mosaico ( $9,3 \pm 3,7$  anos), com diferença estatisticamente significativa ( $p=0,037$ ).

Onze por cento das pacientes receberam o diagnóstico no período neonatal e 22,2% foram diagnosticadas com mais de 12 anos. Quase 30% das pacientes foram incluídas com mais de 12 anos de idade.

Houve diferença significativa entre o escore Z de estatura dessas pacientes entre o início do tratamento e com 3 e 6 meses de evolução ( $p=0,003$  e  $p=0,016$ , respectivamente). Não houve diferença significativa entre 6 e 12 meses de evolução ( $p=0,97$ ).

Foram analisadas as velocidades de crescimento entre as pacientes com cariótipo mosaico e não mosaico. Não foi encontrada diferença significativa.

A partir deste trabalho pode-se concluir que o diagnóstico da ST e o encaminhamento para uso de GH é realizado tardiamente, tanto no estado de Minas Gerais como em São Paulo e outros países do mundo. Há uma discrepância significativa entre a idade de diagnóstico de ST e a idade de encaminhamento para uso do GH. O tratamento com o GH foi eficaz nessa população, principalmente nos primeiros seis meses e não houve diferença na resposta ao tratamento nos grupos mosaico e não mosaico.

## **Lista de Ilustrações**

### **FIGURAS**

FIGURA 1 - Curva de crescimento de meninas com Síndrome de Turner.....	9
FIGURA 2 - Excesso de pele em região do pescoço em paciente com Síndrome de Turner.....	12
FIGURA 3-Linfedema congênito de mãos em paciente com Síndrome de Turner.....	12
FIGURA 4 - Linfedema congênito de pés em paciente com Síndrome de Turner.....	13
FIGURA 5- Comparação entre escores de 8 dimensões de qualidade de vida de mulheres com ST e mulheres da população geral.....	17

### **TABELAS**

TABELA 5.1- Frequência das comorbidades observadas.....	22
TABELA 5.2- Distribuição da frequência das categorias de IMC.....	22
TABELA 5.3 – Diferença entre as médias observadas das idades.....	22
TABELA 5.4 - – Distribuição da frequência de idade do diagnóstico e da idade de inclusão em relação a 3 categorias.....	23
TABELA 5.5 – Comparação das médias da idade do diagnóstico em relação à presença ou não de mosaico ao cariótipo.....	23
TABELA 5.6 – Comparação das médias do escore Z de estatura em relação à presença ou não de mosaico ao cariótipo.....	23
TABELA 5.7 – Diferença nas médias observadas do escore Z da altura .....	23
TABELA 5.8 – Comparação das médias da velocidade de crescimento aos seis meses e aos doze meses em relação à presença ou não de mosaico ao cariótipo.....	24



## Lista de Abreviaturas e Siglas

GH	Hormônio de crescimento
IGF-1	Fator de crescimento insulina símile
SHOX	<i>Short-stature H</i> Omeobo <i>X</i> -containing
ST	Síndrome de Turner

# SUMÁRIO

1. Introdução.....	9
2. Revisão da literatura.....	10
2.1 Síndrome de Turner.....	10
2.1.1 Definição.....	10
2.1.2 Epidemiologia.....	10
2.1.3 Patogênese.....	10
2.1.4 Manifestações Clínicas.....	11
2.1.6 Diagnóstico.....	18
2.1.7 Tratamento.....	20
2.1.7 A) Indução puberal.....	20
2.1.7 B) Tratamento da baixa estatura com hormônio de crescimento .....	21
2.1.8 Prognóstico.....	22
3. Objetivos.....	25
3.1 Objetivo geral.....	25
3.2 Objetivos específicos.....	25
4. Casuística e métodos.....	27
5. Resultados.....	29
6. Discussão.....	32
7. Conclusões.....	34
8. Considerações finais .....	35
9. Referências.....	36



# 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Turner (ST) é uma desordem cromossômica relativamente comum causada pela perda total ou parcial do cromossomo X.

Deve seu nome a Henry H. Turner, que em 1938 descreveu sete pacientes do sexo feminino com baixa estatura associada a infantilismo sexual, pescoço alado e cúbito valgo.

Sua incidência é estimada em cerca de 1 para 2500 a 3000 nascidos vivos do sexo feminino. Afeta aproximadamente 3% das gestações do sexo feminino, mas cerca de 99% dos embriões com cariótipo 45, X evoluem para aborto espontâneo

A baixa estatura e a disgenesia gonadal são os achados clínicos mais característicos, embora uma série de outros órgãos e tecidos possa ser afetada em maior ou menor grau.

O agravo estatural na ST ocorre de maneira precoce, mas o diagnóstico é frequentemente tardio. A instituição do tratamento da baixa estatura com hormônio de crescimento em idade adequada possibilita um melhor ganho estatural final e indução da puberdade em idade fisiológica.

O objetivo da presente monografia é identificar a idade em que as pacientes com ST do estado de Minas Gerais são encaminhadas para iniciar o tratamento da baixa estatura com hormônio de crescimento.

## 2. Revisão da literatura

### 2.1 Síndrome de Turner

#### 2.1.1 Definição

A Síndrome de Turner (ST) é uma desordem que acomete pessoas do sexo feminino e é caracterizada pela ausência total ou parcial do segundo cromossomo sexual. Essa alteração leva a uma constelação de achados físicos que geralmente incluem linfedema congênito, baixa estatura e disgenesia gonadal.<sup>1</sup>

A ST foi descrita pela primeira vez em 1930 por Oto Ullrich. Em 1938, o médico Henry Turner descreveu sete pacientes do sexo feminino com baixa estatura, infantilismo sexual, pescoço alado e cúbito valgo, constatando que apresentavam o mesmo quadro clínico previamente descrito por Ullrich.<sup>4,5</sup>

#### 2.1.2 Epidemiologia

A incidência da ST é estimada em 1: 2500 a 3000 meninas nascidas vivas.<sup>1</sup>

Aproximadamente metade apresenta cariótipo 45,X e 5 a 10% apresentam uma duplicação (isocromossomo) do braço longo de um dos cromossomos X (46, X, i(Xq)). As demais apresentam mosaicismos para o 45,X, com a adição de uma ou mais linhagens celulares.<sup>1</sup>

A frequência de mosaicismos deve ser maior que o previamente estimado se forem analisadas células de outros tecidos. Uma vez que aproximadamente 99% dos fetos 45, X são abortados espontaneamente, acredita-se que seria necessário certo grau de mosaicismos para ocorrer a sobrevivência do conceito.<sup>18</sup>

Com o advento das técnicas de biologia molecular, foi possível confirmar que 80% das pacientes herdaram o cromossomo X normal da mãe.<sup>18</sup>

#### 2.1.3 Patogênese

Permanecem incertas quais regiões do cromossomo e quais genes são responsáveis pelas características físicas da ST. Foi sugerido que são resultado tanto da ausência de dois cromossomos sexuais X normais antes da inativação do cromossomo X quanto da haploinsuficiência dos genes na região pseudoautosômica do cromossomo sexual, bem como decorrentes da aneuploidia em si.<sup>1</sup>

Tanto o braço curto quanto o braço longo do cromossomo X contêm genes importantes para a função ovariana e a aneuploidia pode levar a redução no número e na sobrevivência dos oócitos.<sup>1</sup>

A perda da região intersticial ou distal do braço longo do cromossomo X pode resultar em baixa estatura e falência ovariana primária ou secundária. Deleções distais até Xq21 parecem não ter efeito na estatura. Em geral, a perda do braço curto (Xp) resulta no fenótipo completo. Deleções muito distais do Xp são compatíveis mas não garantem função ovariana normal.<sup>1</sup>

A perda da região distal do Xp confere o fenótipo de baixa estatura e as alterações típicas do esqueleto. Em parte isso é resultado da haploinsuficiência do gene SHOX (*Short-stature Homeobox-containing gene*) localizado na região pseudoautosômica do cromossomo

X e Y. O gene SHOX provavelmente não é o único responsável pelos achados no sistema esquelético. A aneuploidia por si só pode contribuir para a falha no crescimento.<sup>1</sup>

A perda da região do Xp22.3 parece estar associada com os problemas neurocognitivos da ST.<sup>1</sup>

A perda do SRY (46,X,del(Yp)), gene localizado no braço curto do cromossomo Y, determinante do desenvolvimento testicular, também leva ao fenótipo de ST, mesmo sem uma população de células 45,X.<sup>1</sup>

Uma região em Xp11.4 foi considerada crítica para o desenvolvimento de linfedema.<sup>1</sup>

Existem correlações entre o cariótipo e o fenótipo. Crianças com o cariótipo 45, X são mais propensas a terem linfedema congênito. Pacientes com o cariótipo 45,X/46,XX ou 45,X/47,XXX são mais propensas a terem menarca espontânea e fertilidade. Como grupo, mulheres com mosaicismos 45,X/46,XX são mais altas que as outras mulheres com ST.<sup>1</sup>

A presença de isocromossomo Xq está relacionada com um risco maior de hipotireoidismo e doença celíaca.<sup>1</sup>

A presença de um anel ou marcador no cromossomo confere um risco aumentado para retardo mental e achados fenotípicos atípicos.<sup>1</sup>

Mesmo com essas associações descritas, é incerto predizer os achados fenotípicos com base no cariótipo. Mulheres com ST e cariótipo 45,X já conceberam e mulheres com 45,X/46,XX e preponderância de células 46,XX podem apresentar todos os estigmas descritos.<sup>1</sup>

## 2.1.4 Manifestações Clínicas

A baixa estatura e a disgenesia gonadal são os achados clínicos mais constantes. Mas diversas anomalias congênitas, dismorfismos e doenças adquiridas estão relacionadas à ST.

### Edema linfático e pescoço alado

Nas recém-nascidas, os sintomas clássicos da ST são o edema das mãos e dos pés e a retenção de fluídos na região cervical. A intensidade do edema pode variar entre as crianças e pode ser recorrente durante a infância. É causado pelo acúmulo de linfa devido ao desenvolvimento inadequado do sistema linfático. As unhas são frequentemente pequenas e displásicas e, devido ao edema, pode ser difícil evitar irritação e infecção.<sup>2</sup>

Durante o período gestacional, o edema na região cervical pode ser tão pronunciado que leva ao estiramento da pele e, ao nascimento, identifica-se excesso de pele do pescoço aos ombros. Essa conformação recebe a denominação de pescoço alado. Se as pregas de pele forem muito justas, pode haver comprometimento da movimentação do pescoço. Além disso, pode também ser um problema estético importante e requerer intervenção cirúrgica.<sup>2</sup>

### Sistema Cardiovascular

A consequência mais grave e crônica da haploinsuficiência do cromossomo X envolve o sistema cardiovascular. Isso é mais evidente durante o desenvolvimento fetal, quando malformações maiores no desenvolvimento do coração e da aorta resultam em mortalidade elevada de fetos com cariótipo 45,X. Fetos com insuficiência cardíaca quase sempre demonstram obstrução dos vasos linfáticos jugulares com higromas císticos nucais. Esses higromas se resolvem com a abertura dos vasos linfáticos com o avanço da gestação, mas a permanência no pós-natal de um pescoço alado é preditor de defeitos como valva aórtica bicúspide e coarctação de aorta.<sup>3</sup>

Essa associação leva à especulação de que os higromas císticos fetais causam os defeitos cardíacos por compressão externa dos seus vasos. Mas é também possível que a haploinsuficiência para o mesmo gene prejudique tanto o desenvolvimento vascular quanto linfático.<sup>3</sup>

Aproximadamente 50% dos indivíduos com ST apresentam cardiopatias congênitas, que é a maior causa de mortalidade em adultos.<sup>7</sup> Estudos recentes sugerem a prevalência de coarctação de aorta de cerca de 11% e de 16% de valva aórtica bicúspide em pacientes com ST. Essas anomalias são aproximadamente 4 vezes mais frequentes em pacientes com pescoço alado.<sup>3</sup>

A coarctação da aorta pode não ser detectada na infância e ser primariamente diagnosticada em crianças mais velhas e até na vida adulta. A presença de uma valva aórtica anormal é, em geral, clinicamente silenciosa em pacientes jovens e diagnosticada por ocasião de triagem.<sup>3</sup>

Uma grande preocupação é a rara, mas frequentemente, fatal ocorrência de dilatação, dissecção ou ruptura de aorta em pacientes jovens. Essas complicações estão associadas com fatores de risco adicionais incluindo valva aórtica bicúspide, coarctação ou dilatação da aorta e hipertensão arterial. A hipertensão arterial é comum na ST (25 % das adolescentes e 50% das adultas) e pode ser o fator de risco tratável mais importante na prevenção da dilatação e dissecção da aorta. Em alguns casos esses fatores de risco não foram identificados e postulase que a vasculopatia associada a ST por si só pode predispor a essa complicação.<sup>3,7</sup>

A avaliação por um cardiologista é mandatória em todos os indivíduos com ST bem como a realização de exames complementares para detecção e acompanhamento dessas anomalias.<sup>3</sup>

## Olhos

É comum a presença de epicanto, ptose, hipertelorismo e fissuras palpebrais inclinadas para cima. Daltonismo está presente em 8%, similar à prevalência no sexo masculino.<sup>2</sup>

Muitas crianças apresentam estrabismo e há uma tendência para o desenvolvimento de hipermetropia em 25 a 35%, com risco de evolução para ambliopia. É recomendado acompanhamento regular com oftalmologista para prevenção de complicações permanentes.<sup>2</sup>

## Ouvidos

Outro importante motivo para o diagnóstico precoce é o risco aumentado para infecções de ouvido médio de repetição que, em longo prazo, podem aumentar o risco de perda auditiva. Essa predisposição se deve ao desenvolvimento inadequado da tuba auditiva, que conecta o ouvido médio a faringe. A falta de troca de ar no ouvido médio resulta em acúmulo de fluido que pode ser doloroso e causar infecções.<sup>2</sup>

Na adolescência é encontrada deficiência auditiva condutiva em 36% dos casos, deficiência neurosensorial em 14 % e, em 23%, deficiência mista, com predomínio de perda auditiva para sons de alta frequência.<sup>18</sup>

É recomendado acompanhamento regular com especialista, bem como averiguar se existe perda auditiva. O tratamento com drenagem, através de tubos de ventilação, pode ser necessário.<sup>2</sup>

A orelha externa pode ter anormalidades que não afetam a audição. Achados comuns incluem fusão da parte superior e inferior da anti- hélice e alargamento da concha. O alargamento da concha causa a proeminência das orelhas, que são frequentemente de implantação baixa e posteriormente rodadas.<sup>2</sup>

## Boca e mandíbula

Respiração oral é comum. Isso geralmente é devido a hipotonia dos músculos faciais e da língua e/ou obstrução das vias aéreas pelas adenoides e tonsilas hipertrofiadas. Essas alterações podem ser acompanhadas por roncos e apneia obstrutiva do sono.<sup>2</sup>

O palato pode ser alto e estreito. Pode haver protuberâncias no palato. Essas anormalidades anatômicas podem causar dificuldade na fala e na sucção.

Retrognatia é também comum.<sup>2</sup>

## Pele

Nevos são comuns na ST e aumentam em número com a idade. Não há uma tendência maior para desenvolvimento de neoplasia do que o risco da população geral.<sup>2</sup>

Cicatrizes hipertróficas e queloides ocorrem mais comumente.<sup>2</sup>

## Rins e vias urinárias

Anomalias do trato urinário são comuns em crianças com ST, presentes em 30 a 40%.<sup>3</sup> Frequentemente são encontradas alterações do sistema coletor (20%), seguida pela presença de rins “em ferradura” (10%), má-rotação e outras anomalias de posição (5%). As malformações estruturais são mais comuns em meninas com cariótipo 45,X e as do sistema coletor são mais frequentes naquelas com mosaicismos.<sup>3</sup>

É recomendada a realização de ultrassonografia ao diagnóstico para identificar essas anomalias e acompanhamento com especialista.<sup>2,3</sup>

## Metabolismo

O metabolismo dos carboidratos é alterado na ST. Intolerância à glicose é relatada e diabetes tipo 2 é cerca de 4 vezes mais comum e com um início mais precoce que na população geral. Meninas com ST apresentam obesidade central e um estilo de vida mais sedentário e esses fatores podem contribuir para o risco de desenvolver diabetes.<sup>6</sup>

## Desordens da tireoide

A tireoidite autoimune é comum durante a infância na ST e tem uma prevalência de 15 a 30%. A média de aparecimento é na terceira década, mas 5 a 10% dos casos têm início antes da adolescência e há relato de surgimento aos 4 anos de vida. Não está claro porque indivíduos com ST têm predisposição para autoimunidade.<sup>3</sup>

É recomendado que todos os pacientes sejam submetidos a triagem anual da função tireoideana.<sup>3,7</sup>

## Doenças gastrointestinais

O risco para desenvolvimento de doença celíaca é aumentado, com 4 a 6% de indivíduos com ST afetados, contra 0.35 a 0.5% da população geral. É recomendado que as meninas sejam submetidas a triagem anual, a partir de 4 anos de vida, com dosagem de anti-transglutaminase IgA e repetidos a cada 2-5 anos.<sup>2,3,7</sup>

É também alto o risco para o desenvolvimento de retocolite ulcerativa e doença de Crohn. É estimado um risco de 2.6 a 3% nesses indivíduos, sendo a doença de Crohn duas vezes mais comum que a retocolite ulcerativa. O motivo não é claro, mas anormalidades no cromossomo X parecem ter um papel na patogênese do desenvolvimento de doença inflamatória intestinal.<sup>2,7</sup>

## Doenças hepáticas

Alterações nas enzimas hepáticas e de colestase na ST são frequentes. A prevalência varia de 20 a 80%, dependendo da idade da paciente, com valores mais altos em pacientes mais velhas. Múltiplas causas podem levar a essas alterações, mas a mais frequente é o excesso de peso.<sup>2</sup>

O envolvimento hepático é assintomático na maioria dos casos, sendo descoberto durante triagem rotineira. As alterações histológicas descritas variam de anormalidades mínimas a esteatose, esteatohepatite, envolvimento biliar, cirrose e hiperplasia nodular. Entre essas alterações, a esteatose hepática é a mais comum.<sup>2</sup>

## Desenvolvimento cognitivo e aprendizado

A maioria das pessoas com ST possuem inteligência normal, com média de QI 90. Aproximadamente 10% dos pacientes, independente do cariótipo, irão apresentar atrasos substanciais no desenvolvimento, necessitando de educação especial e assistência na vida adulta. O risco de retardo mental é maior entre as paciente com um cromossomo marcado (66%) ou com um cromossomo X em anel (30%).<sup>1</sup>

Aproximadamente 70% das pacientes com ST apresentam dificuldade de aprendizado afetando habilidades visuo-espaciais e motoras e percepção não verbal. Esses déficits parecem ser mais comuns entre os pacientes com cariótipo 45,X que entre aqueles com cariótipo 45,X/46,XX. As habilidades verbais e de execução parecem estar relacionadas com a herança do cromossomo X paterno, embora isso ainda não tenha sido comprovado.<sup>1</sup>

Uma meta-análise de 13 estudos envolvendo 226 pacientes com ST e 142 controles identificou déficits na organização visuo-espacial, cognição social, solução de problemas não verbais e função psicomotora nessas pacientes. Déficits na memória não verbal, execução e atenção são comuns. Esses déficits se manifestam em diversas atividades como matemática, capacidade de dirigir, realização de tarefas simultâneas e função social. Déficit de atenção e hiperatividade é relativamente comum.<sup>1</sup>

Essas pacientes tem em geral uma autoestima baixa, particularmente na área social, em comparação com meninos e meninas com baixa estatura de outra etiologia e meninas com altura normal. Durante a adolescência, a imaturidade, isolamento social e ansiedade são comuns.<sup>1</sup>

Pessoas com ST podem interpretar erroneamente pistas sociais, expressões faciais e linguagem corporal, contribuindo para o enfraquecimento das relações sociais. Um treinamento e acompanhamento adequado podem ser necessários para resolução dessas e das outras dificuldades mencionadas.<sup>1</sup>

Apesar dessas limitações, a maioria das pacientes com ST adultas relatam estarem satisfeitas, com bom desempenho social e profissional.<sup>1</sup>

## Crescimento espontâneo

Taxa de crescimento lento e baixa estatura são traços característicos de meninas com ST em cerca de 95 a 99%.<sup>2,4</sup> Esse crescimento pode ser aparente ao nascimento, mas, aos 6 anos de vida, a maioria das garotas estará abaixo da faixa da normalidade. Curvas especiais foram criadas para meninas com ST porque foi demonstrado que nelas o crescimento segue um padrão comum e único. O padrão é tão característico que deve levantar a suspeita do diagnóstico, caso ainda não tenha sido realizado.<sup>2</sup>

O diagnóstico precoce é, mais uma vez, muito importante porque o tratamento com hormônio de crescimento pode ser iniciado precocemente com aumento considerável da altura final.<sup>2</sup>

A causa da baixa estatura não é a deficiência de hormônio de crescimento ou de outros hormônios, mas é devido a uma alteração na zona de crescimento dos ossos. Essa alteração é expressa como uma sensibilidade reduzida ao hormônio de crescimento e, assim, muito mais hormônio de crescimento é necessário para estimular o crescimento ósseo.<sup>2</sup>

Contudo essa não é a única explicação porque mesmo o tratamento com altas doses de hormônio de crescimento normaliza o crescimento apenas parcialmente. A causa genética de base é a presença de uma única cópia do gene designado de "SHOX" (*Short-statureHOmeoboX-containing gene*). O gene SHOX está localizado na região pseudoautosômica do braço curto do cromossomo X, e que escapa à inativação nas mulheres normais. É responsável pela síntese de uma proteína que desempenha um papel importante no crescimento e maturação dos ossos longos.<sup>2</sup>

A sensibilidade reduzida da zona de crescimento e a ausência do gene SHOX levam ao crescimento lento durante o período pré-puberal e, devido à disgenesia gonadal, o crescimento é reduzido durante a puberdade, pela ausência do estirão puberal.<sup>2</sup>

As recém-nascidas com ST são geralmente menores que as outras recém-nascidas. Em média, uma menina com ST a termo pesa cerca de 2.800g e mede 48cm, enquanto as demais pesam 3.300g e medem 51cm. Esse crescimento reduzido já é percebido desde os estágios iniciais da gestação e é particularmente notável no último trimestre e afeta peso e estatura igualmente.<sup>2</sup>

Após o nascimento, a taxa de crescimento nos primeiros anos é discretamente menor que nas outras meninas, mas a discrepância é visível e tem seu ápice na puberdade.<sup>3</sup> Aos 12 anos de idade, uma menina com ST é menor se comparada com as outras, mas ela terá um leve "catch up" posterior. Isso acontece porque no início da puberdade as meninas fazem o estirão puberal. A maioria das garotas com ST não entram em puberdade e assim não fazem o estirão. Assim, continuam a crescer por muitos anos após as outras meninas terem cessado o crescimento. Contudo, esse crescimento por tempo prolongado não é suficientemente compensador.<sup>2,4</sup>

As mulheres adultas com ST são cerca de 20 cm menores que as outras mulheres. Mas a altura final de cada mulher é também dependente do seu alvo genético. Se uma mulher com ST tem pais altos, ela será maior do que outras mulheres com ST, mas será cerca de 20 cm menor que suas irmãs.<sup>2</sup>

O distúrbio do crescimento não afeta apenas a altura mas também as proporções corporais. A mulher com ST tipicamente tem pernas curtas, um tronco largo, pescoço curto e alado, mas as mãos e os pés são proporcionais à altura.<sup>2</sup>

Ossos específicos podem ser afetados. As meninas com ST podem apresentar metatarsos e metacarpos curtos, cúbito valgo e palato alto. A micrognatia pode levar a problemas ortodônticos. A cifoescoliose, que ocorre com frequência, pode requerer tratamento especializado.<sup>2</sup>

Em razão do crescimento das pacientes com ST diferir consideravelmente dos padrões normais, curvas de crescimento específicas devem ser usadas no seu seguimento (Figura 1).<sup>2</sup>

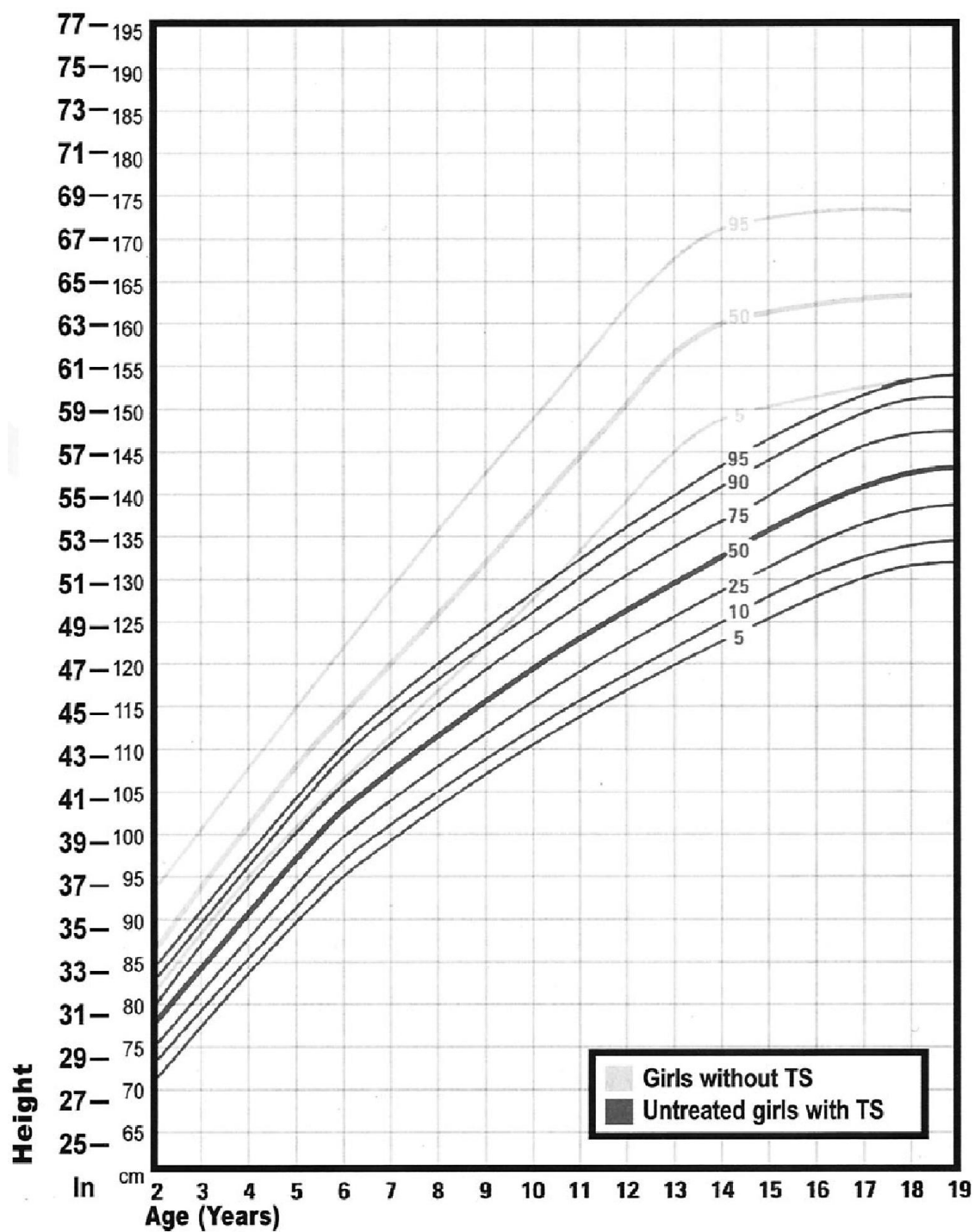


Figura 1- Curva de crescimento de meninas com Síndrome de Turner



## Puberdade e Fertilidade

A disgenesiagonadal é um dos achados principais da ST. Mais de 90% das pacientes necessitarão de reposição hormonal para indução da puberdade ou para completar o desenvolvimento. Os ovários tem um número reduzido de folículos primordiais que parecem evoluir para apoptose prematura e, geralmente, estão ausentes na vida adulta. O útero pode ser pequeno devido à falta de estrogênio, mas em geral anomalias estruturais não estão presentes.<sup>1</sup>

Algumas meninas, cerca de 20 a 30%, têm reserva ovariana suficiente para desenvolvimento de telarca e menarca, mas a maioria delas irá evoluir para amenorreia secundária.<sup>7</sup> Uma minoria poderá manter ciclos ovulatórios. Dois quintos de meninas com mosaicismo 45,X/46,XX apresentarão menarca espontânea. Contudo, falência ovariana secundária geralmente se segue.<sup>1</sup>

Se o status da função ovariana de uma adolescente é incerto, dosagem de hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e estradiol podem ajudar a determinar a necessidade de reposição hormonal.<sup>1</sup> Gonadotrofinas elevadas e útero ou ovários hipoplásicos indicam potencial pobre para fertilidade. Níveis séricos de hormônio anti-mulleriano e inibina A podem ser usados como teste de triagem para averiguar a reserva ovariana. Níveis indetectáveis de inibina B são preditivos de falência ovariana e ausência de puberdade espontânea.<sup>7</sup>

Fertilidade espontânea é raridade entre as pacientes com ST (2 a 5%) e é mais provável naquelas com mosaicismos.<sup>7</sup> Essas mulheres tem risco aumentado para perdas gestacionais, gravidez gemelar e aneuploidias.<sup>1</sup>

## Osteoporose

Mulheres com ST têm um risco aumentado para fratura óssea, embora alguns estudos tenham demonstrado que com a reposição estrogênica adequada, esse risco não é maior.<sup>17</sup> Em média, o risco de fratura é duas vezes maior, sendo o punho o lugar mais vulnerável.<sup>2</sup>

Existem provavelmente vários fatores que contribuem para uma menor densidade mineral óssea na ST: a haploinsuficiência do cromossomo X, resistência ao GH e, o mais importante, ausência de estrogênio.<sup>2</sup>

Assim, em todas as idades é necessário otimizar a saúde do osso e prevenir a osteoporose. Recomenda-se realização de atividade física regular, consumo adequado de cálcio, níveis adequados de vitamina D e reposição de estrogênios em idade e por períodos apropriados.<sup>2</sup>

## Neoplasias

Pacientes com ST apresentam risco relativo de 1,1 de desenvolverem neoplasia em relação à população geral. As mais frequentes são neoplasias de cólon, tumores neurogênicos, carcinomas renal e de endométrio, neoplasias hematológicas e gonadais.<sup>18</sup>

A presença de material do cromossomo Y em pacientes com gônadas disgenéticas aumenta o risco de desenvolvimento do gonadoblastoma (risco de 7 a 30%). Apesar de ser um tumor benigno, existe o risco de evolução para disgerminoma invasivo em 60% dos casos. Assim, justifica-se a pesquisa de sequencias específicas desse cromossomo e gonadectomia profilática.<sup>19</sup>

## 2.1.6 Diagnóstico

Quando o diagnóstico de ST é realizado no período pré-natal, geralmente é baseado no encontro de edema fetal à ultrassonografia, níveis anormais de gonadotrofina coriônica humana, estriol não conjugado e alfa-fetoproteína em sangue materno. Também pode ser suspeitado pelo encontro de cariótipo fetal anormal, solicitado quando a idade materna é avançada.<sup>1</sup>

Fetos afetados geralmente evoluem para aborto espontâneo (cerca de 90% ou mais)<sup>7</sup>. O prognóstico de um feto 45,X identificado no período pré-natal e que sobreviveu até o nascimento é semelhante ao de uma criança com diagnóstico pós-natal.<sup>1</sup>

Um quinto a um terço das crianças afetadas recebe o diagnóstico no período neonatal devido ao edema de mão e pés e ao excesso de pele na região do pescoço (figuras 2,3 e 4).<sup>1</sup>

Aproximadamente um terço das crianças recebe o diagnóstico durante a infância média, após propedêutica para baixa estatura. Nas demais pacientes, o diagnóstico é realizado na adolescência ou na vida adulta, por amenorreia primária ou secundária.<sup>1</sup>

Na maioria dos casos, a realização de um cariótipo em sangue periférico é suficiente para estabelecer o diagnóstico. É recomendada uma revisão de pelo menos 30 células, que identifica pelo menos 10% de mosaicismos com 95% de confiabilidade. Se há uma forte suspeita de ST e o cariótipo de sangue periférico é normal, células de outros tecidos (pele, por exemplo) devem ser analisadas. A distribuição do mosaicismo pode ser diferente nos diferentes tecidos de um mesmo indivíduo.<sup>2</sup> Indivíduos com cariótipo 45,X geralmente apresentam fenótipo mais característico do que aqueles com mosaicismo.<sup>7</sup>



Figura 2 - Excesso de pele em região do pescoço em recém-nascida com Síndrome de Turner



Figura 3 - Linfedema congênito de mãos em paciente com Síndrome de Turner



Figura 4 - Linfedema congênito de pés em paciente com Síndrome de Turner

### 2.1.7 Tratamento

#### A) Indução puberal

Aproximadamente 70-85% das meninas com ST não iniciam puberdade espontaneamente e necessitarão de reposição hormonal.<sup>2</sup> Essa indução tem o objetivo de alcançar desenvolvimento físico e psíquico natural dessa época e também de estabelecer adequado pico de massa óssea.<sup>6</sup>

A idade ótima para início da reposição hormonal ainda está para ser determinada.<sup>7</sup> Antes da disponibilidade do GH para tratamento da baixa estatura, a recomendação era postergar a reposição com estrógeno até os 15 anos de idade, para prevenir fusão epifisária prematura e aumentar a estatura final. Publicações recentes sugerem que essa prática deve ser repensada.<sup>7</sup>

Um estudo duplo-cego controlado publicou recentemente que a combinação de estrógeno em dose baixa e hormônio de crescimento melhorou o crescimento e teve outros benefícios.<sup>12</sup> Cento e quarenta e nove meninas foram randomizadas em quatro grupos diferentes: placebo, tratamento com GH (0.1mg/kg, 3 vezes/semana), tratamento com estrógeno e tratamento com GH e estrógeno. As doses de estrógeno foram ajustadas para idade e estágio puberal. O estudo concluiu que o efeito na estatura final foi maior no grupo em uso de GH e estrógeno (2.1cm) quando comparado como o GH sozinho ou placebo. Essa dose pequena de estradiol pode ter mediado um aumento na resposta local ao IGF-1 e ou um efeito direto do GH na placa de crescimento. Foi sugerido que essa combinação tem o potencial de otimizar estatura final e melhorar função neurocognitiva, comportamento e autoestima.<sup>12</sup>

Se não há indícios de desenvolvimento mamário e se as dosagens hormonais mostram que não há evidências de desenvolvimento de puberdade espontânea, recomenda-se início dos hormônios sexuais em torno de 12 anos de idade.<sup>2,7</sup>

Os princípios dessa reposição hormonal são doses pequenas de estrógeno que são aumentadas gradualmente. Deve permitir um desenvolvimento mamário cosmeticamente satisfatório e fornecer condições para o crescimento e para o uso do GH. Isto é, a cartilagem

de crescimento não deve se fechar prematuramente. Após cerca de 2 anos ou quando a menstruação iniciar, deve ser iniciado o progestágeno para regularizar os períodos menstruais.<sup>2</sup>

A melhor rota para administração dos hormônios ainda não foi estabelecida.<sup>6</sup> Podem ser administrados via oral ou transdérmica. A vantagem da via oral é a facilidade de administração e a desvantagem é a metabolização hepática.<sup>2</sup>

### B) Tratamento da baixa estatura com hormônio de crescimento

A baixa estatura da ST pode afetar gravemente essas pacientes tanto do ponto de vista psicológico quanto em relação à realização de atividades cotidianas. Ainda é controverso se a baixa estatura tem alguma influência no desempenho social e acadêmico dessas pacientes. Entretanto atingir uma estatura normal e desenvolvimento puberal parece melhorar a qualidade de vida.<sup>2</sup>

Em 1938, nos Estados Unidos, foi iniciado estudo da eficácia do hormônio de crescimento recombinante (GH) na baixa estatura da ST. O uso do mesmo foi aprovado em 1996 pela Food and Drug Administration (FDA).<sup>1,13</sup>

Estudos comparando a altura final de pacientes tratadas com GH com a altura final projetada ou prevista variam de nenhum ganho até aumentos de 11.9cm. A análise desses estudos é dificultada pelas diferenças nas idades do início e duração da terapia e diferenças na dose de hormônio administradas.<sup>1,7</sup>

Porém a afirmação de que a terapia com GH quando usada de maneira adequada melhora a altura final dessas pacientes foi adequadamente validada em estudo randomizado e controlado. Foi utilizada dose de GH 0.9UI/kg/semana e o ganho estatural com uso do GH por um período médio de 5,7 anos, quando comparado com o grupo controle foi de 7.2cm.<sup>14</sup>

O benefício do GH nesse ganho depende da idade e da altura ao início da terapêutica, da dose de hormônio utilizada, da duração do tratamento e do alvo genético. Algumas meninas se beneficiam mais e outras menos e não é possível prever quais delas responderão ao tratamento.<sup>2,4</sup>

Devido à variabilidade de resposta ao uso do GH muitos estudos tentam identificar causas genéticas responsáveis por essa variação. A influência da origem parental do cromossomo X foi avaliada em um estudo controlado. Os resultados indicam que indivíduos com um cromossomo de origem materna crescem mais que aqueles com origem paterna, em média 3,37cm e que esse efeito de *imprinting* explicaria 36% do ganho estatural total com o uso do GH.<sup>7,8</sup> Outro estudo com 180 pacientes com ST e cariótipo 45,X relatou que a origem parental do cromossomo X não teve nenhuma influência no crescimento antes ou durante o tratamento com GH ou na estatura final.<sup>9</sup> Estudos adicionais são necessários para confirmar esses achados tanto no crescimento quanto em outras características da ST.<sup>7</sup>

A dose preconizada de hormônio de crescimento para ST é 54mcg/kg/dia, maior que a dose recomendada para crianças com deficiência do hormônio de crescimento (27mcg/kg/dia). O hormônio é administrado uma vez ao dia, por injeção subcutânea, de preferência à noite, para mimetizar o ritmo fisiológico de secreção.<sup>2</sup>

A idade ótima para início do tratamento com o GH ainda não foi estabelecida, mas essa terapia mostrou-se eficaz mesmo quando iniciada com apenas 9 meses de idade.<sup>7</sup> Um estudo clínico multicêntrico mostrou que o tratamento com GH em crianças com ST com média de idade de início aos 2 anos, restaurou a altura a um valor normal em aproximadamente 93% dessas pacientes antes de atingir os 6 anos de vida.<sup>10</sup> Por esse motivo é sugerido iniciar tratamento com o GH assim que a falha de crescimento é identificada, o que

pode ser demonstrado pela queda da velocidade de crescimento em curvas normais de crescimento.<sup>3,7</sup>

A média de idade de início de GH, porém, tem sido elevada ( $8.6 \pm 4.0$  anos)<sup>11</sup>, seja por diagnóstico tardio, falência em fazer a indicação ou por entraves burocráticos.<sup>3</sup> A continuidade do tratamento por período igual ou maior a 3 anos, resulta em 62.5% dos pacientes alcançando uma estatura dentro do valor normal para a população.<sup>11</sup>

O tratamento deve durar até que uma estatura satisfatória tenha sido alcançada ou até o término do crescimento, caracterizado por uma idade óssea maior ou igual a 14 anos ou velocidade de crescimento menor que 2cm/ano.<sup>3</sup>

Muitas meninas são diagnosticadas apenas tardiamente na infância ou na puberdade e nessas situações o uso do GH pode ser questionável, já que a resposta é melhor com um tempo de uso mais prolongado.

Durante o tratamento, a criança deve ser avaliada periodicamente, para realização de medidas antropométricas e acompanhamento da resposta ao uso do hormônio. Além disso, glicemia de jejum, avaliação da função tireoideana e dosagem de IGF-1 (fator de crescimento insulina similar) devem ser rotineiramente monitorizados e mantidos dentro do valor de referência.<sup>7</sup>

Já foi demonstrado que os efeitos colaterais decorrentes da terapia com GH são extremamente raros e frequentemente temporários. Os efeitos colaterais descritos são hipertensão intracraniana benigna, escoliose, pancreatite, deslizamento da epífise femoral e intolerância a glicose. Aparentemente não há associação com aumento do risco de neoplasias. Porém são necessários mais estudos com seguimento prolongado que comprovem a segurança dessa terapia, principalmente naqueles que começaram o uso de GH em idade tenra e por períodos prolongados.<sup>7</sup>

## 2.1.8 Prognóstico

### Mortalidade

A mortalidade é maior no grupo de mulheres com ST comparada com mulheres de mesma idade do mesmo país.<sup>13</sup>

Um estudo dinamarquês de causas de morte identificou um número aumentado de morte por doença cardiovascular, anomalias congênitas e problemas hormonais. O mesmo estudo mostrou uma melhora no prognóstico, com diminuição da mortalidade no período de 1970 a 1999.<sup>13</sup>

Um estudo inglês mostrou um aumento no número de mortes devido à doença cardiovascular, anomalias congênitas, diabetes, epilepsia, doença hepática, doença do trato urinário, doença intestinal e pneumonia.<sup>2</sup>

Uma simples, mas rara causa de aumento da mortalidade, é a ruptura de aorta. A dissecação de aorta ocorre em algumas pacientes com ST em uma idade substancialmente inferior à da população geral. É estimado que para cada 100.000 mulheres com ST acontecerão 36 casos de ruptura de aorta ao ano. Na população geral, a estimativa é de 6 casos para 100.000 pessoas/ano, das quais uma a cada três são mulheres. Além disso, a média de idade para dissecação de aorta na ST é de 36 anos. Na população geral, a dissecação de aorta ocorre entre 50 a 80 anos de idade.<sup>2</sup>

Finalmente, pode ser mencionado que nas mulheres com ST há aumento da mortalidade no cariótipo 45,X em comparação com os outros cariótipos.<sup>2</sup>

## Qualidade de vida e de vida sexual na idade adulta

A ST por influenciar o crescimento, desenvolvimento, puberdade e fertilidade apresenta um impacto psicossocial muito importante. O manejo médico visa, portanto, corrigir esses aspectos e dessa forma melhorar o status de saúde e aliviar as consequências psicossociais da síndrome.<sup>2</sup>

Existem vários instrumentos descritos para avaliar a qualidade de vida das pessoas, mas todos eles possuem limitações muito evidentes. Em geral, são avaliados qualidade de vida relacionada à saúde, autoestima, depressão e adaptação social.<sup>2</sup>

### Qualidade de vida relacionada à saúde

Os escores de qualidade de vida relacionada à saúde em mulheres com ST não são diferentes se comparados com mulheres da mesma idade na população geral, de acordo com estudo prospectivo realizado na França, o estudo "StaTur".<sup>2,15</sup>

Nesse estudo 566 mulheres adultas com ST que receberam tratamento com GH (70% do total convocado) responderam a questionário específico para avaliar sua auto-percepção de qualidade de vida. As respostas foram comparadas a um grupo controle de mulheres da mesma idade e não foi encontrado diferença entre os dois grupos nas dimensões avaliadas (Figura 5).

Em estudo similar na Holanda, o resultado encontrado foi semelhante. Nesse estudo, as mulheres foram tratadas com GH e a puberdade foi induzida em idade média de  $12.9 \pm 1.1$  anos.<sup>16</sup>

Os maiores problemas associados a diminuição da qualidade de vida são a presença de problemas cardíacos e auditivos.<sup>2</sup>

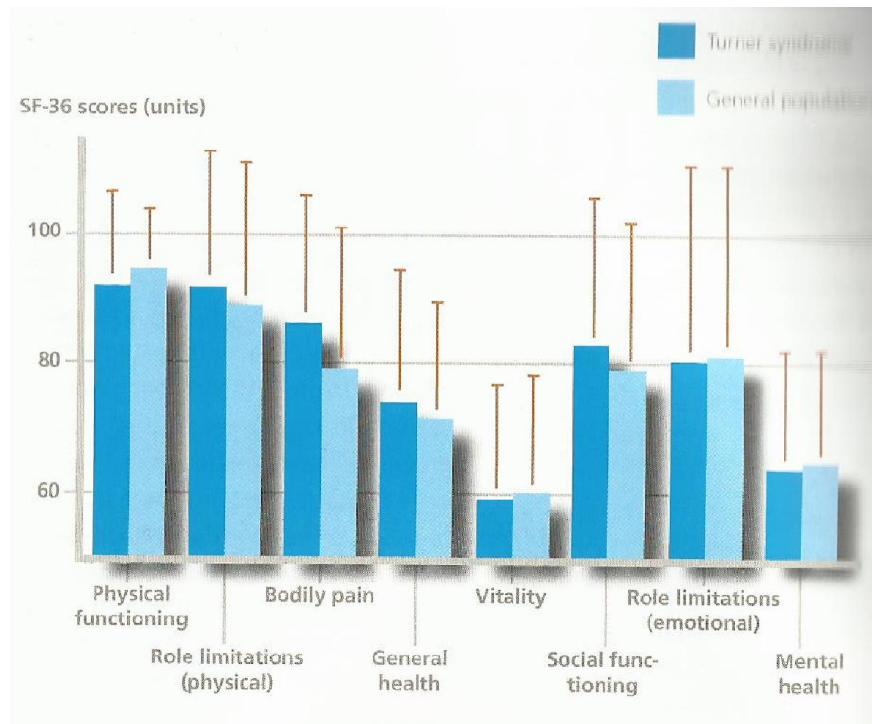


Figura 5: Comparação entre escores de 8 dimensões de qualidade de vida de mulheres com ST e mulheres da população geral. Não houve diferença entre os dois grupos.

#### Avaliação da depressão e da ansiedade

No estudo StarTur, a ansiedade e depressão foram avaliadas por questionário específico. Mulheres com ST mostraram menor proporção desses problemas (24%) em comparação ao grupo controle (31%).<sup>15</sup>

Outros estudos mostram resultados controversos. Alguns concluíram que o índice de depressão é maior, outros, menor e outros, equivalente ao grupo controle.<sup>2</sup>

#### Autoestima

No estudo StarTur, os escores de autoestima encontrados foram bem inferiores em comparação com a população geral, o que corrobora o resultado de outros estudos semelhantes.<sup>2,15</sup>

A infertilidade é certamente o maior fator contribuinte para a redução da autoestima. Em estudo comparando mulheres com ST e com falência ovariana primária por outra causa, os escores são semelhantes para autoestima, ansiedade e timidez.<sup>2</sup>

#### Puberdade e sexualidade

É sabido que mulheres com ST têm uma tendência menor a contrair matrimônio e iniciam a vida sexual mais tardiamente que mulheres não afetadas.<sup>2</sup>



A idade mais tardia de relacionamento sexual é atribuída a presença de malformação cardíaca, contexto socioeconômico, necessidade de indução da puberdade e indução da puberdade tardiamente. Dos fatores citados, o mais importante parece ser a idade de indução da puberdade, o único passível de intervenção.<sup>2</sup>

#### Fertilidade

Gestações espontâneas já foram descritas em pacientes com ST. Abortos espontâneos são frequentes e atribuídos a anormalidades cromossômicas e causas uterinas.<sup>2</sup>

Independente de a gestação ser espontânea ou através de doação de ovos, são sempre gestações de risco e requerem acompanhamento meticuloso. A complicação mais grave é a dissecação de aorta.<sup>2</sup>

Embora a estatura nas pacientes com ST tenha sido bastante valorizada por ser passível de intervenção, esta não deve ser a principal preocupação no acompanhamento médico dessas pacientes. Os problemas otológicos são certamente mais importantes em longo prazo e o acompanhamento com a especialidade de otorrinolaringologia deve ser tão frequente quanto o acompanhamento com endocrinologia.<sup>2</sup>

## **3. Objetivos**

### **3.1 Objetivo geral**

Identificar a idade média em que as pacientes com ST são encaminhadas para tratamento de baixa estatura com o GH no estado de Minas Gerais entre janeiro e julho de 2012.

### **3.2 Objetivos específicos**

\*Comparar idade de diagnóstico das pacientes com ST e de encaminhamento com dados nacionais e internacionais.

\* Identificar se há atraso significativo entre idade de diagnóstico e encaminhamento.

\* Avaliar a eficácia do tratamento da baixa estatura com o GH no primeiro ano de uso, nessa população.

## 4. Casuística e Métodos

### 4.1 Casuística

A casuística inclui todas as pacientes encaminhadas para uso do GH para tratamento de baixa estatura do estado de Minas Gerais com diagnóstico de ST, cuja inclusão aconteceu no período de janeiro a julho de 2012.

### 4.2 Métodos

Realizou-se um estudo descritivo, com base em dados clínicos e laboratoriais coletados dos processos enviados à secretaria de saúde do estado de Minas Gerais, num período de 12 meses de observação.

#### 4.2.1 Obtenção de dados

##### 4.2.1.1 - Idade de diagnóstico

Empregou-se a data de realização do cariótipo como a idade de diagnóstico das pacientes.

##### 4.2.1.2 – Idade de inclusão

Empregou-se a data de encaminhamento do processo como a idade de inclusão.

##### 4.2.1.3 – Transformação dos dados antropométricos em escores Z

A altura das pacientes foi transformada em desvios padrão da média (escore z), usando como referência para população normal as curvas de crescimento da OMS 2006/2007.

##### 4.2.1.4 – Cálculo da velocidade de crescimento

A avaliação da velocidade de crescimento em altura (cm/ano) foi obtida utilizando dados dos processos enviados para continuidade do tratamento com o GH.

#### 4.2.2 Análise dos dados

Foram analisadas as seguintes variáveis: idade de diagnóstico, idade de inclusão, altura, velocidade de crescimento, cariótipo (mosaico e não mosaico) e alterações clínicas (renais, cardiológicas, neurológicas, oftalmológicas e otorrinolaringológicas).

O teste t pareado foi utilizado para análise das diferenças entre as médias observadas das idades de diagnóstico e de inclusão e para análise das diferenças nas médias observadas do escore Z da altura ao longo do período de observação de 12 meses.

O teste t independente foi utilizado para comparação das médias da velocidade de crescimento, das médias de idade de diagnóstico e das médias de escore Z de estatura em relação a presença ou não de mosaico ao cariótipo.

O teste exato de Fisher foi usado para avaliar a distribuição da frequência de idade de diagnóstico e da idade de inclusão em relação a categorias de idade nessa população.

O valor de 5% ( $p < 0,05$ ) foi empregado como limiar de significância estatística.

#### 4.2.3 Estratégia de busca e critério de seleção de artigos

Na revisão da literatura foi utilizada uma busca informatizada nos bancos de dados Pubmed (National Library of Medicine's – NLM), Scielo (Scientific Electronic Library Online) e MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde- Interface BVS). Em seguida, selecionados resumos e textos completos dos artigos. Informações adicionais foram incluídas a partir de estudos identificados das referências de artigos selecionados.

Na estratégia de busca utilizou-se os termos “Síndrome de Turner”, “hormônio de crescimento” e “atraso diagnóstico”.

Critérios de inclusão: foram selecionados todos os artigos referentes ao objeto de estudo publicados no período de 2004 a 2012 e disponibilizados em português e inglês.

## 5. Resultados

O número de pacientes com diagnóstico de ST incluídos no período mencionado foi de 30. Desses, 27 pacientes foram submetidos à análise estatística e 3 pacientes foram excluídos da mesma por falta de dados completos.

A idade média de diagnóstico foi de 6,8 anos ( $\pm 5,2$  anos) com amplitude de 0 a 15,3 anos.

A idade média de inclusão foi de 8,3 anos ( $\pm 4,5$  anos), com amplitude de 2 a 15,5 anos.

A frequência de cariótipo 45,X encontrada foi de 59,3% e de mosaicos foi 40,7%.

Em relação à presença de comorbidades, foram encontradas 3 pacientes com alterações cardiológicas, 2 pacientes com alterações renais, 2 pacientes com alterações otorrinolaringológicas, 1 paciente com alteração oftalmológica e nenhum paciente com alteração neurológica. O resultado encontra-se na tabela 5.1.

Tabela 5.1 – Frequência observada das comorbidades

Comorbidades	n (%)
Renais	2 (7,4)
Cardiológicas	3 (11,1)
Neurológicas	0 (0,0)
Oftalmológicas	1 (3,7)
Otorrinolaringológicas	2 (7,4)

A diferença entre as médias de idade de diagnóstico e de idade de inclusão foram analisadas usando o teste t pareado e foi encontrada diferença estatisticamente significativa, conforme mostra a tabela 5.3.

Tabela 5.3 – Diferença entre as médias observadas das idades

Variável	Média $\pm$ desvio padrão	Teste t pareado	Valor p
Idade inclusão	8,3 $\pm$ 4,5	4,59	0,0001
Idade diagnóstico	6,8 $\pm$ 5,2		
Diferença	1,5 $\pm$ 1,7		

A tabela 5.4 mostra a distribuição da frequência da idade de diagnóstico e da idade de inclusão em relação a 3 categorias de idade. Três pacientes (11,1%) receberam o diagnóstico de ST no período neonatal, 6 pacientes (22,2%) receberam esse diagnóstico com mais de 12 anos de idade e 8 pacientes (29,6%) foram encaminhadas para uso do GH com mais de 12 anos de idade. A comparação desses grupos mostra que há diferença estatisticamente significativa entre idade de diagnóstico e de encaminhamento por categoria de idades.

Tabela 5.4 – Distribuição da frequência de idade do diagnóstico e da idade de inclusão em relação a 3 categorias

Idade do diagnóstico	Inclusão: ≤ 6 anos	Inclusão: > 6 a 12 anos	Inclusão: >12 anos	Total
≤ 6 anos	12	2	0	14
> 6 a 12 anos	0	5	2	7
>12 anos	0	0	6	6

Teste Exato de Fisher,  $p < 0,0001$

Foram analisadas as variáveis idade de diagnóstico e presença ou não de mosaico. O resultado encontra-se na tabela 5.5. A comparação entre esses 2 grupos mostrou que o diagnóstico é mais tardio na presença de mosaico, com diferença estatisticamente significativa.

Tabela 5.5 – Comparação das médias da idade do diagnóstico em relação à presença ou não de mosaico ao cariótipo

Mosaico	n	Média ± desvio padrão	Teste t independente	Valor p
Sim	11	9,3 ± 3,7	2,20	0,0371
Não	16	5,0 ± 5,5		

Foram analisadas as diferenças entre as médias de escore Z de desvio padrão da estatura em relação a presença ou não de mosaico. Não houve diferença significativa. O resultado encontra-se na tabela 5.6.

Tabela 5.6 – Comparação das médias do escore Z de estatura em relação à presença ou não de mosaico ao cariótipo

Mosaico	n	Média ± desvio padrão	Teste t independente	Valor p
Sim	11	-3,44 ± 0,74	1,07	0,29
Não	16	-3,05 ± 1,04		

Foram analisadas a diferença nas médias do escore Z de desvio padrão da altura ao longo de 12 meses de observação. O resultado encontra-se na tabela 5.6. Houve diferença estatisticamente significativa entre o início e 3 meses de observação e entre 3 e 6 meses de observação. Porém entre 6 e 12 meses de observação, a diferença não foi significativa.

Tabela 5.7 – Diferença nas médias observadas do escore Z da altura

Escore Z da altura	Média ± desvio padrão	Teste t pareado	Valor p
Inicial	-3,21 ± 0,93	-	-
3 meses	-3,01 ± 0,85	Comparação inicial e 3m = 4,11	0,0003
6 meses	-2,69 ± 1,14	Comparação 3m e 6m = 3,50	0,0016
12 meses	-2,69 ± 0,80	Comparação 6m e 12m = 0,03	0,9754

Foram comparados as médias de velocidade de crescimento aos seis meses e 12 meses em relação a presença ou não de mosaico ao cariótipo. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação a essas variáveis. O resultado encontra-se na tabela 5.7.

Tabela 5.8– Comparação das médias da velocidade de crescimento aos seis meses e aos doze meses em relação à presença ou não de mosaico ao cariótipo

Velocidade de crescimento	Mosaico	n	Média ± desvio padrão	Teste t independente	Valor p
0 a 6 meses	Sim	11	4,7 ± 1,1	0,11	0,91
	Não	16	4,8 ± 1,5		
6 a 12 meses	Sim	11	3,0 ± 0,9	0,87	0,39
	Não	16	2,6 ± 1,5		

## 6. Discussão

A média de idade ao diagnóstico das pacientes que compõem essa amostra (6,8 anos  $\pm$  5,2 anos) é inferior à observada atualmente nos Estados Unidos e no Brasil. Estudos prévios mostram que a idade média de diagnóstico da ST é de 7,7 anos nos Estados Unidos e que esse diagnóstico foi realizado, em média, 5,2 anos depois que a estatura encontrava-se abaixo do percentil 5 na curva de crescimento.<sup>20</sup>

Estudos brasileiros em grandes centros mostram uma média de diagnóstico mais elevada (11,8 anos<sup>20</sup> e 12,01 anos  $\pm$  7,06 anos<sup>21</sup>). No primeiro deles, foram analisadas 29 pacientes diagnosticadas entre 2004 e 2007. O diagnóstico mais precoce nessa amostra esteve relacionado à presença de algum dos antecedentes mórbidos associados a essa síndrome, o que determinaria encaminhamento a serviços de atenção secundária ou terciária. Houve ainda indícios de que o déficit de crescimento menos evidente, a dificuldade por parte dos médicos em reconhecer anomalias sugestivas dessa síndrome e determinantes socioeconômicos contribuíram para o atraso no diagnóstico.<sup>20</sup>

No segundo estudo, foram analisadas 157 pacientes, diagnosticadas no período de 1989 a 2006. A média de idade diagnóstica apesar de elevada foi inferior à encontrada no mesmo serviço entre 1970 e 1980 (15,13 anos) e entre 1981 e 1988 (13,01 anos).<sup>21</sup>

Na Bélgica a média de idade de diagnóstico encontrada em estudo de 2005 foi de 6,6 anos, uma média bem menor que estudo realizado no mesmo país há uma década anterior (11,2 anos). Isso foi atribuído a melhor disponibilidade do GH para tratamento da baixa estatura dessas pacientes e a um melhor conhecimento da síndrome. Apesar disso, cerca de 20% das pacientes foram diagnosticadas após os 12 anos de idade e com um déficit estatural grave. O estudo também mostrou que pacientes com cariótipo 45X tiveram um diagnóstico mais precoce.<sup>22</sup>

Na presente amostra, podemos concluir que o diagnóstico foi mais precoce se comparado com a média brasileira. Apesar disso, 22,2% foram diagnosticadas após 12 anos de idade, o que representa a perda da oportunidade de usar o GH em idade apropriada, com recuperação da velocidade de crescimento e indução da puberdade em período fisiológico. O presente trabalho também aponta que pacientes com cariótipo 45,X compõem a maior parte da amostra (59,3%) e são diagnosticados mais precocemente, o que é concordante com outros estudos.<sup>22</sup> O fato do fenótipo dessas pacientes ser mais evidente pode explicar esse encaminhamento mais precoce.

O diagnóstico tardio da ST implica em encaminhamento tardio para o uso de GH para tratamento da baixa estatura, com comprometimento do resultado desse tratamento. O que é discrepante nessa amostra é a diferença entre a idade de diagnóstico e de inclusão no programa para uso do hormônio. Essa diferença é evidente tanto ao se avaliar a diferença das médias globais das idades bem como quando se compara a diferença entre grupos de categorias de idades. Quase 30% das pacientes iniciaram o tratamento após 12 anos de idade e 44% iniciaram o tratamento após os 10 anos de idade, apesar de o diagnóstico ter sido feito em 22,2% e 33,3% após essas idades, respectivamente.

O trabalho não nos permite concluir quais seriam as possíveis causas desse achado. Podemos, no entanto, inferir que o desconhecimento médico a respeito da síndrome, a demora na indicação do tratamento da baixa estatura com o GH e entraves burocráticos para a obtenção dessa medicação são explicações plausíveis.

Houve mudança significativa no escore Z de estatura nos 6 primeiros meses de uso do hormônio e, principalmente, nos 3 primeiros meses. Não houve diferença no período de observação entre 6 e 12 meses, ocorrendo manutenção do escore Z de estatura. Não houve



diferença significativa entre a velocidade de crescimento e a presença ou não de mosaico ao cariótipo. Assim, as pacientes responderam ao tratamento com o GH, mas o cariótipo não parece ser um preditor de resposta nessa amostra.

Estudos prévios tentaram, sem sucesso, identificar causas genéticas responsáveis pela variabilidade de resposta ao uso de GH nas pacientes com ST. Foi postulado que a origem parental do cromossomo poderia explicar a diferença de crescimento, mas essa hipótese não foi confirmada. Assim, permanece incerto o motivo porque algumas pacientes respondem melhor ou pior ao tratamento e até o momento não é possível prever quem se beneficiará do mesmo.

Em relação às outras variáveis analisadas, é importante destacar a discrepância existente entre os dados da literatura e os obtidos nessa amostra no que diz respeito à presença de comorbidades. A frequência observada de alterações cardíacas, renais, oftalmológicas, neurológicas e otorrinolaringológicas foi muito menor do que a esperada. O trabalho não nos permite concluir o motivo desse achado.

## 7. Conclusão

- A idade média de encaminhamento das pacientes com ST para uso do GH no estado de Minas Gerais no período de janeiro a julho de 2012 foi de 8,3 anos ( $\pm 4,5$  anos), com amplitude de 2 a 15,5 anos.
- O diagnóstico da Síndrome de Turner é realizado tardiamente e o atraso é maior nas pacientes com cariótipo em mosaico.
- As pacientes com ST no estado de Minas Gerais encaminhadas tardiamente para o uso do hormônio de crescimento, da mesma forma que no estado de São Paulo e em outros países do mundo.
- Existe atraso significativo em relação a idade de diagnóstico e de encaminhamento, provavelmente por entraves burocráticos, desconhecimento da síndrome e do tratamento.
- O tratamento com o GH foi eficaz nessa população, principalmente nos primeiros seis meses.
- A resposta ao tratamento com o GH foi a mesma nos grupos mosaico e não mosaico.

## **8. Considerações finais**

O diagnóstico precoce da ST tem potencialmente vários benefícios que são o diagnóstico das comorbidades associadas, o tratamento específico dessas comorbidades e, conseqüentemente, a melhora na qualidade e expectativa de vida.

Esse diagnóstico é frequentemente tardio no nosso meio por várias razões, bem como o encaminhamento para o uso do GH no tratamento da baixa estatura. Uma vez identificados os fatores responsáveis por esse atraso, é necessário encontrar soluções apropriadas, visando instituição do tratamento em tempo hábil e com resultados melhores.

## 9. Referências

1. Virginia P. Sybert, M.D., and Elizabeth McCauley, **Turner's Syndrome**, N Engl J Med September 16, 2004 351;12
2. Gravholt C. H., Turner - **Know your body! - An information book on Turner Syndrome**, 2009
3. Carolyn A. Bondy for the Turner Syndrome Consensus Study Group, **CLINICAL PRACTICE GUIDELINE Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group**, J ClinEndocrinolMetab, January 2007, 92(1):10–25
4. The Canadian Growth Hormone Advisory Committee, **Impact of Growth Hormone Supplementation on Adult Height in Turner Syndrome: Results of the Canadian Randomized Controlled Trial**, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2005; 90:3360-3366
5. Ana Vlândia Ramos Fonteles<sup>1</sup>, Roberta Savaris Dondoni<sup>1</sup>, Margaret Cristina da Silva Boguszewski<sup>1</sup>, Suzana Nesi-França<sup>1</sup>, Rosana Marques-Pereira<sup>1</sup>, Romolo Sandrini Neto<sup>1</sup>, Luiz de Lacerda Filho<sup>1</sup>, **Final height (FH) in Turner syndrome (TS): experience of 76 cases followed at the Pediatric Endocrinology Unit, Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná**, Arq Bras Endocrinol Metab. 2011; 55/5
6. Paulo Ferrez Collett-Solberg<sup>1</sup>, Carla Tavares Gallicchio<sup>1</sup>, Simone Cristina da Silva Coelho<sup>1</sup>, Rodrigo Azeredo Siqueira<sup>1</sup>, Solange Travassos de Figueiredo Alves<sup>1</sup>, Marília Martins Guimarães, **Endocrine diseases, perspectives and care in Turner syndrome**, Arq Bras Endocrinol Metab. 2011; 55/8
7. Elizabeth Chacko, Evan Graber, Molly O. Regelman, Elizabeth Wallach, Gertrude Costin, Robert Rapaport, **Update on Turner and Noonan Syndromes**, Endocrinol Metab Clin N Am 41 (2012) 713–734
8. Hamelin CE, Anglin G, Quigley CA, et al. **Genomic imprinting in Turner syndrome: effects on response to growth hormone and on risk of sensorineural loss**. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:302–3010.
9. Devernay M, Bolca D, Kerdhjana L, et al. **Paternal X-chromosome does not influence growth hormone treatment effects in Turner syndrome**. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(7):e1241–8
10. Linglart A, Cabrol S, Berlier P, et al. **Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome**. Eur J Endocrinol 2011; 164:891–7
11. Ross J, Lee PA, Gut R, et al. **Impact of age and duration of growth hormone therapy in children with Turner syndrome**. Horm Res Paediatr 2011; 76:392–9
12. Ross JL, Quigley CA, Cao D, et al. **Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome**. N Engl J Med 2011; 364(13):1230–42

13. KirstineStochholm, SvendJuul, KnudJuel, RuneWeisNaeraa, andClausHøjbjergGravhol, **Prevalence, Incidence, Diagnostic Delay, and Mortality in Turner Syndrome**, J Clin Endocrinol Metab, October 2006, 91(10):3897–3902
14. Alexis D. Guedes, Bianca Bianco, Emmanuela Q. Callou, Ana Luíza Gomes, Mônica V. N. Li pay, Ieda T. N. Verresch, **O Hormônio de Crescimento na Síndrome de Turner: Dados e Reflexões**, ArqBrasEndocrinolMetab2008; 52/5
15. Carel *et al*, **Self-Esteem and Social Adjustment in Young Women with Turner Syndrome—Influence of Pubertal Management and Sexuality: Population-Based Cohort Study**, J Clin Endocrinol Metab, August 2006, 91(8):2972–2979
16. 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 Jan; 148(1):95-101.
17. Bakalov VK *et al*, **Bone mineral density and fractures in Turner syndrome**. Am J Med 2003; 115: 259-264
18. Marini SHVL, **Altura final espontânea de pacientes portadoras de síndrome de Turner**, Campinas 2004
19. Oliveira RMR *et al*, **Y chromosome in Turner syndrome: review of the literature**. São Paulo Med J. 2009; 127 (6): 373-8
20. Neto J.M. *et al*, **Fatores associados a atraso no diagnóstico da síndrome de Turner**, Rev Paul Pediatr 2011;29(1):67-72.
21. Carvalho A. B. *et al*, **Síndrome de Turner: um diagnóstico pediátrico frequentemente realizado por não pediatras**, J Pediatr (Rio J). 2010;86(2):121-125:
22. Massa G. *et al*, **Trends in age at diagnosis of Turner syndrome**, Arch Dis Child 2005;90:267–268.