

**FLAVIANA DALLA VECHIA**

**SÍNDROME DE TURNER: ASPECTOS CLÍNICOS E  
TRATAMENTO DA BAIXA ESTATURA COM  
HORMÔNIO DE CRESCIMENTO**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a  
conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina.**

**FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA**

**1999**

**FLAVIANA DALLA VECHIA**

**SÍNDROME DE TURNER: ASPECTOS CLÍNICOS E  
TRATAMENTO DA BAIXA ESTATURA COM  
HORMÔNIO DE CRESCIMENTO**

**Trabalho apresentado à  
Universidade Federal de Santa  
Catarina, para a conclusão do  
Curso de Graduação em  
Medicina.**

**Presidente do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina: Edson José Cardoso**

**Orientador: Marilza Leal Nascimento**

**Co-orientadores: Genoir Simoni**

**Paulo César Alves da Silva**

**FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA**

**1999**

## AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores Dra. Marilza Leal Nascimento, Dr. Genoir Simoni e Dr. Paulo César Alves da Silva pelos ensinamentos compartilhados. Ao Dr. Genoir minha gratidão e admiração pela amizade e disponibilidade em todas as etapas de execução deste trabalho.

Ao Dr. Maurício Pereima pelos esclarecimentos a respeito da elaboração e normatização do trabalho.

À Dra. Gisele De Luca pela clareza e organização dos prontuários que foram essenciais na coleta dos dados.

À minha querida mãe, Rosana Dalla Vechia, pelo exemplo de fé e perseverança em todos os momentos difíceis, pelo apoio e compreensão nas decisões complicadas, pelo amor e amizade incondicionais. A você mãe, meu eterno amor, respeito e admiração.

Aos meus irmãos, Marcello, Graziella e Daiana pela amizade, cumplicidade e acima de tudo pela confiança. A vocês todo o meu carinho.

Aos meus amigos Daniel Philippi e Maurício Conti pelo companheirismo e compreensão durante toda a nossa convivência. Vocês sempre terão um lugar especial no meu coração.

A todos os outros amigos que merecem minha gratidão e lembrança por terem sido especiais em algum momento da minha vida.

Ao meu pai, Eurico Dalla Vechia (*in memoriam*), que mesmo ausente certamente acredita e torce pelo meu sucesso. A ele e ao meu “Anjo da Guarda”, que iluminam o meu caminho e orientam minhas decisões, minha eterna confiança.

## ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	01
2. OBJETIVOS.....	07
3. MÉTODO.....	08
4. RESULTADOS.....	12
5. DISCUSSÃO.....	27
6. CONCLUSÕES.....	45
7. REFERÊNCIAS.....	46
NORMAS ADOTADAS.....	52
RESUMO.....	53
SUMMARY.....	54
APÊNDICES.....	55

## 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Turner, descrita inicialmente por Henry Turner, em 1938, como a combinação de infantilismo sexual, pregas no pescoço e cúbito valgo<sup>1-3</sup>, é definida como uma anomalia do cromossomo X, com fenótipo feminino, baixa estatura, gônadas rudimentares e imaturidade sexual<sup>1, 2, 4, 5</sup>. Ela ocorre numa incidência aproximada de 1:2000 a 1:5000 nativos femininos<sup>1-5</sup>.

Os estudos cromossômicos demonstram que a Síndrome de Turner (ST) é caracterizada pela presença de apenas um cromossomo X funcional, o outro pode estar ausente ou apresentar anomalias estruturais<sup>1</sup>. Em 50% o cariótipo é 45,XO<sup>1,2,4,5</sup>. O mosaïcismo corresponde a 30-40%, sendo 10 a 15% 45,XO/46,XX e 2 a 5% 45,XO/46,XY<sup>1, 2, 5</sup>. Os 10 a 20% restantes correspondem às pacientes com isocromossomo X<sup>1,2,5</sup>.

A fisiopatologia da ST ainda não está bem esclarecida. Acredita-se, no entanto, que o fenótipo seja produzido por uma desigualdade na dosagem do gene, que ocorre na ausência de parte ou de todo o segundo cromossomo sexual<sup>1</sup>.

Devido à alta incidência de monossomia do cromossomo X, tem-se tentado determinar sua etiologia. Estudou-se a influência da idade dos pais na determinação do cariótipo. A alta frequência de abortos de fetos 45,XO (99%) foi relacionada à idade materna jovem<sup>1, 2, 4</sup>. No entanto, mulheres jovens não possuem risco aumentado de ter nativos com cariótipo 45,XO<sup>1, 2, 4</sup>. Já a idade paterna avançada parece estar relacionada à presença de isocromossomo X no cariótipo, diferente da monossomia X<sup>1-4</sup>.

Estudos prévios tentaram identificar a origem do cromossomo X perdido na monossomia. Eles afirmam que em 2/3 dos casos o cromossomo X perdido é de origem paterna, porém nem todos confirmam estes resultados<sup>1,2</sup>.

As características clínicas encontradas na ST estão diretamente ligadas ao número de células afetadas nas pacientes <sup>1</sup>.

A anormalidade física mais comum é a baixa estatura. Ela é consequência de um crescimento esquelético anormal <sup>2,4</sup>, dividido em quatro fases: 1) retardo de crescimento intra-uterino com perda de aproximadamente 500 gramas no peso e 2,8 cm na estatura, determinando valores antropométricos 1DP (Desvio Padrão) abaixo da média; 2) velocidade de crescimento (VC) próximo do normal durante os primeiros 2 ou 3 anos; 3) rápido decréscimo na VC dos 3 aos 13 anos de idade, determinando a maior perda de estatura nestas crianças; 4) ausência do estirão puberal e manutenção do crescimento até 20 anos de idade com baixa VC (pacientes não tratadas) <sup>1,2,4</sup>.

O atraso no crescimento parece ter origem multifatorial, incluindo fatores genéticos próprios da cromossomopatia, fatores do organismo como alteração primária na cartilagem de crescimento determinando uma resistência à ação dos fatores de crescimento e fatores hormonais secundários ao hipoestrogenismo crônico <sup>2,5</sup>.

A maturação óssea na ST está geralmente 1½ a 2 anos atrasada. A fusão epifisária pode estar ausente após os 20 anos de idade se as pacientes não receberem terapia hormonal <sup>1,2</sup>.

Vários estudos têm relatado que a estatura média das mulheres adultas com monossomia X varia entre 143 e 145 cm <sup>1-6</sup>. A estatura das meninas 45,XO parece ser menor que a das pacientes com mosaicismo ou com isocromossomo do braço longo do cromossomo X <sup>1</sup>.

Outras anomalias no crescimento esquelético incluem o tórax “em escudo” com aparente hipertelorismo mamário, pescoço curto com implantação baixa dos cabelos na nuca, escoliose, cúbito valgo, metacarpianos curtos, particularmente o 4º, micrognatia e palato arqueado <sup>1-5</sup>.

A falência gonadal, com perda dos oócitos e fibrose do ovários, ocorre na maioria das pacientes com ST desenvolvendo um hipogonadismo hipergonadotrófico<sup>1-5</sup>. A puberdade espontânea ocorre em 5 a 10% dos casos sendo menos provável no cariótipo 45,XO<sup>1,2,4,5</sup>.

Obstrução linfática, decorrente da falta de comunicação entre o saco linfático e a veia jugular, determina o aparecimento de linfedema de mãos e pés ao nascimento. Outras características frequentes na ST são o pescoço alado ou *pterygium colli*, a displasia dos pavilhões auriculares e as unhas hipoplásicas<sup>1-5</sup>.

As malformações viscerais envolvendo os sistemas cardiovascular e renal são as mais frequentes. Das malformações cardiovasculares a válvula aórtica bicúspide e a coarctação da aorta são as mais encontradas, a mesoversão cardíaca, o prolapso de válvula mitral, a hipertensão e o aneurisma aórtico também podem ser vistos<sup>1-5</sup>. A incidência de malformações renais varia de 30 a 70 % incluindo três tipos específicos: duplicações do sistema pielocalicial, anomalias topográficas como ureter em posição retrocava ou rim “em ferradura” e anomalias vasculares<sup>1-4</sup>.

Estão presentes na ST fenômenos auto-imunes sendo o de maior prevalência a Tiroidite de Hashimoto (50% dos casos)<sup>1-5</sup>.

No trato gastrointestinal podem ser encontradas alterações vasculares (telangiectasias, hemangiomas, dilatações venosas) e alterações inflamatórias nas alças<sup>1-5</sup>.

A intolerância aos carboidratos é uma alteração metabólica registrada com certa frequência nas portadoras da ST<sup>1-5</sup>.

Otite média bilateral recorrente talvez seja o problema médico mais comum nas pacientes com ST. Acredita-se que isto ocorra como consequência de anormalidades no crescimento de estruturas da base do crânio. Essas anormalidades determinariam uma comunicação entre ouvido médio e Trompa de Eustáquio alterada que, associada ao palato em ogiva, facilitaria a retenção de

secreções e infecções secundárias<sup>1,2</sup>. Sugeriu-se que essas infecções seriam as responsáveis pelas deficiências auditivas encontradas nessas pacientes. No entanto, estudos demonstram que a origem das alterações auditivas possuem causas diferentes de acordo com a idade das pacientes. Perdas auditivas de causa condutiva são mais frequentes nas crianças com ST e as perdas neuro-sensoriais são vistas nas pacientes com mais de 10 anos de idade<sup>2</sup>.

As pacientes com ST também possuem risco aumentado para desenvolver tumores do sistema reprodutor (15 a 25%). A presença do cromossomo Y no cariótipo aumenta o risco de aparecimento de gonadoblastomas nas estrias gonadais. A remoção das estrias logo após a identificação do cariótipo é indicada como forma de prevenir a degeneração maligna<sup>1-5</sup>.

Vale ressaltar que as pacientes com ST parecem não apresentar alterações em sua capacidade intelectual se comparadas a indivíduos normais<sup>1, 2, 4, 5</sup>.

O diagnóstico da ST pode ser sugerido pelas características clínicas das pacientes, mas a confirmação diagnóstica só é obtida após análise cromossômica encontrando-se uma das anormalidades já citadas<sup>1-5</sup>.

Variados protocolos de tratamento para a baixa estatura foram sugeridos mas não se chegou a um consenso. Devido aos estudos que demonstram a melhora na estatura final com o uso do Hormônio de Crescimento Humano (HC), muitos têm optado pelo seu uso. As pacientes candidatas ao uso de HC são aquelas com previsão de estatura final (baseada na curva de Lyon) abaixo do 5º percentil para pacientes normais ou 2 DP abaixo da estatura alvo<sup>2</sup>. O objetivo do tratamento deve ser o alcance dessa estatura alvo orientando a família quanto à longevidade do tratamento e possibilidade de falha em atingir a estatura esperada.

A necessidade de realização do teste de liberação do HC com estímulo farmacológico é controversa já que a resposta ao uso do HC não varia entre as pacientes com resposta normal e aquelas com resposta inadequada. Sugere-se



que tal teste seja realizado se a velocidade de crescimento estiver abaixo da esperada para meninas com ST na mesma idade <sup>2</sup>.

Vários estudos têm afirmado que a secreção espontânea ou estimulada de HC nessas meninas é normal, com a média de níveis séricos semelhante aos grupos controle ( meninas não portadoras da ST)<sup>6-8</sup>. Já no estudo de Zadik, Landau, Chen et al <sup>9</sup>, encontrou-se uma secreção de HC diminuída tanto durante o sono quanto durante o dia, particularmente em idade puberal. Eles indicam que esta diminuição pode ser decorrente da deficiência de estrogênios que determinaria uma resistência, a nível periférico, à ação do fator de crescimento 1. Nesse estudo, a administração de estrogênios normalizava a concentração de HC, anteriormente reduzida. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Ross, Long, Loriaux et al <sup>10</sup>.

O tratamento deve ser iniciado no momento em que a paciente demonstrar desaceleração no seu crescimento. A dose inicial de HC preconizada é de 0,3 mg/kg/semana ou 1UI/kg/semana (aplicações diárias)<sup>2,3,5</sup>. A associação com esteróide anabolizante (oxandrolona) pode ser considerada quando a VC não apresenta um aumento significativo. Inicia-se com uma dose de 0,0625 mg/kg/dia que parece não provocar virilização<sup>2, 3, 5</sup>.

A terapia com HC pode ser continuada até que a previsão de estatura final seja atingida ou se a fusão das epífises estiver num estágio em que o efeito da terapia não seja significativo<sup>2</sup>. No estudo de Rosenfeld, Frane, Attie et al<sup>11</sup>, a terapia foi suspensa quando a VC tornou-se < 2,5 cm/ano ou idade óssea ≥14 anos.

Se a terapia com esteróide anabolizante foi iniciada, sua suspensão pode ser feita no momento do início da terapia estrogênica<sup>2</sup>. Esta deve ser iniciada durante a adolescência com doses lentamente progressivas (0,3 mg/dia por 6 meses seguida de 0,625 mg/dia) com o objetivo de induzir o desenvolvimento mamário e uterino<sup>1, 2, 5</sup>. Alguns preferem retardar a terapia estrogênica para os

anos tardios da puberdade procurando, desta forma, permitir o máximo de crescimento linear já que a mesma provoca fusão das cartilagens de crescimento<sup>1,2,5</sup>.

Após 18 a 24 meses de terapia estrogênica administra-se progestágenos (10 mg/dia), ou seja, uma terapia cíclica onde o estrogênio é usado do 1º ao 23º dia do ciclo e a progesterona do 10º ao 23º dia. Essa terapia cíclica é recomendada até a 6ª década de vida para prevenção da osteoporose e proteção endometrial<sup>1,2,4</sup>.

Este trabalho visa analisar os aspectos clínicos e as medidas terapêuticas usadas na promoção do crescimento linear das pacientes com ST acompanhadas pela equipe de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão e Hospital Universitário-UFSC. Será discutida a eficácia das terapias em promover aumento na velocidade de crescimento e possíveis incrementos na previsão de estatura final. Todos os aspectos analisados serão comparados com a literatura.

## **2. OBJETIVOS**

- 1- Relacionar as características clínicas típicas da Síndrome de Turner aos cariótipos.
- 2- Observar a presença de alterações endócrinas que estão associadas com maior frequência à Síndrome de Turner e que interferem no crescimento.
- 3- Avaliar a velocidade de crescimento em resposta ao uso de Hormônio de Crescimento Humano e a repercussão na previsão de altura final em pacientes com Síndrome de Turner.

### 3. MÉTODO

Este é um estudo retrospectivo, longitudinal, descritivo.

#### 3.1. CASUÍSTICA

A população em estudo é constituída por pacientes portadoras da Síndrome de Turner em acompanhamento endocrinológico no Hospital Infantil Joana de Gusmão e Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. Foram incluídas no estudo somente as pacientes que receberam Hormônio de Crescimento Humano (HC) para tratamento da baixa estatura, por um período mínimo de dois anos, mesmo que tivessem recebido outras medicações promotoras do crescimento associadas ao HC. Seguindo este critério foram selecionadas 16 pacientes.

#### 3.2. PROCEDIMENTOS

Os dados das pacientes selecionadas, contidos nos prontuários médicos, foram coletados com base numa ficha de coleta de dados previamente desenvolvida (apêndice 1).

A partir dos controles trimestrais de estatura, foi construída uma curva de crescimento para cada paciente baseada no gráfico de Ranke et al<sup>12</sup> para meninas com ST (apêndice 2).

Quanto à procedência, as pacientes foram distribuídas em dois grandes grupos: moradoras da Grande Florianópolis e procedentes de outras cidades do estado.

Com os valores de peso e altura ao nascimento foi calculada a média ( $\pm$  DP) de tais variáveis.

Os diversos cariótipos foram distribuídos em quatro grupos: monossomia do cromossomo X (45,XO), mosaicismo com presença do cromossomo Y (45,XO/46,XY), outros tipos de mosaicos e presença de isocromossomo X. Estes dados foram relacionados à idade cronológica no diagnóstico.

As características clínicas mais encontradas no grupo estudado foram analisadas e relacionadas ao cariótipo 45,XO.

A presença de malformações cardíacas e renais e de alterações auditivas foram estudadas e relacionadas aos cariótipos das pacientes. A presença de malformações viscerais foi verificada pelos resultados dos exames de ecocardiograma e ultra-sonografia abdominal. A ultra-sonografia pélvica permitiu a verificação do aspecto das gônadas.

Foram verificadas também alterações nos exames laboratoriais e a realização do teste de liberação do HC com estímulo farmacológico

Foi considerada como início da puberdade a idade em que as pacientes apresentavam as características do estágio P2 do desenvolvimento sexual de Tanner<sup>13</sup>.

No início do tratamento, foram analisados os seguintes aspectos: idade cronológica e óssea, peso, altura, dose inicial do HC. As pacientes foram numeradas em ordem crescente de idade cronológica no início do tratamento, o que determinou a formação de dois grupos: um deles com idade cronológica menor de dez anos e outro com idade cronológica maior de dez anos, semelhante ao estudo de Setian, Damiani, Kuperman et al<sup>14</sup>. A idade óssea foi determinada pela radiografia de mãos e punhos com base no atlas de Greulich e Pyle<sup>15</sup>. A diferença entre idade cronológica e óssea (IC-IO) foi determinada no início e após dois anos de terapia com HC.

Foi calculado o índice de massa corpórea ou índice de Quetelet para cada paciente ( $IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$ ) e as mesmas foram classificadas num dos quatro grupos, segundo a Organização Mundial de Saúde<sup>17</sup> : baixo peso ( $IMC < 20$ ), peso normal ( $IMC$  entre 20 e 25), sobrepeso ( $IMC$  entre 25 e 30) e obesidade ( $IMC > 30$ ).

A velocidade de crescimento (cm/ano) em cada ano de terapia foi determinada com base na curva de crescimento construída para cada paciente. A altura após dois anos de tratamento foi comparada, no gráfico de crescimento, à altura no início da terapia.

Com os valores de idade óssea e estatura no início e após dois anos de tratamento foram calculadas as previsões de estatura final nestes dois momentos do estudo usando o método de Bayley & Pinneau<sup>16</sup>.

As pacientes que fizeram uso de outras medicações foram divididas em três grupos: pacientes que usaram oxandrolona antes do uso do HC, pacientes que usaram oxandrolona associada ao HC e aquelas que usaram estrogênio, associado ou não ao HC. No primeiro grupo, verificou-se a ação da oxandrolona sobre a VC comparando-a com o valor anterior ao uso da medicação. No grupo dois, determinou-se o período de uso da oxandrolona associada ao HC, dose utilizada e VC neste período. Esta foi comparada à VC determinada pelo uso do HC somente. E finalmente no grupo três, a idade de início do uso de estrogênio, a dose e a VC promovida por este medicamento, associado ou não ao HC, foram estabelecidos. Semelhante ao grupo 1, a VC foi comparada à VC prévia ao uso dessa medicação.

Nas pacientes que iniciaram o uso da progesterona, a idade de início, a dose e o período do ciclo em que foi usada foram avaliados. Também foi pesquisado quanto tempo após o início do estrogênio a progesterona foi iniciada.

Os critérios de suspensão do tratamento com HC citados por Rosenfeld, Frane, Attie et al (idade óssea  $\geq 14$  anos ou VC  $< 2,5$  cm/ano)<sup>11</sup> foram verificados nas pacientes que pararam o tratamento hormonal.

Naquelas que atingiram sua estatura final, essa foi comparada à previsão de estatura final após dois anos de terapia e à estatura alvo determinada pela altura dos pais<sup>18</sup>.

Os exames laboratoriais de controle foram semelhantes aos exames no momento do diagnóstico (apêndice 1), dando-se atenção especial aos valores de TSH, T3, T4, T4 livre, presença de anticorpos anti-tireoideanos, FSH, LH e estradiol e valores de glicemia.

Finalizando o estudo, os efeitos adversos sobre os sistemas orgânicos foram verificados baseando-se no estudo de Wilton<sup>19</sup>.

## 4. RESULTADOS

Participaram do estudo 14 pacientes do Hospital Infantil Joana de Gusmão e duas pacientes do Hospital Universitário-UFSC.

Das 16 pacientes estudadas, 14 (87,5%) eram procedentes de outras cidades do estado e apenas duas (12,5%) da Grande Florianópolis.

O peso ao nascimento variou de 2200 a 3500 g, com média de 2894g ( $\pm$  391). Já a altura variou de 46 a 51 cm, com média de 48 cm ( $\pm$  1,56). Nesta última variável, faltaram os dados de três pacientes.

A análise cariotípica das pacientes foi realizada e as mesmas foram divididas em quatro grupos conforme mostrado na figura 1.

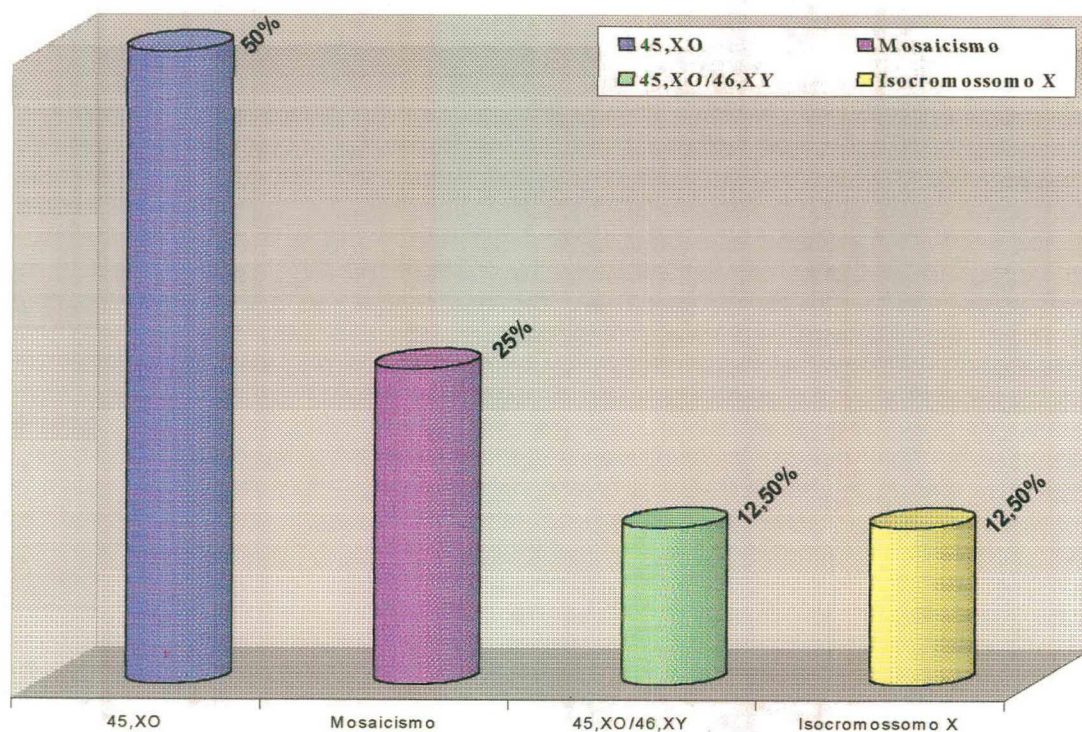


Figura 1: Frequência dos cariótipos em 16 pacientes com Síndrome de Turner



Os diversos cariótipos foram relacionados à idade cronológica no diagnóstico, demonstrado na tabela 1.

**Tabela I: Relação entre os cariótipos e idade cronológica no diagnóstico.**

<i>PACIENTE</i>	<i>CARIÓTIPO</i>	<i>IC NO DIAGNÓSTICO</i>
1	45,XO	2m
2	45,XO	3m
3	45,XO	2anos 7m
4	45,XO	5anos 2m
5	45,XO	7anos 1m
6	46,X(iso Xq)	7anos 5m
7	45, XO	7anos 9m
8	45,XO/46,XXq <sup>-</sup>	7anos 10m
9	45,XO	8anos
10	45,XO/46,XX	8anos 4m
11	45,XO	8anos 5m
12	45,XO/46,XX	9anos 5m
13	45,XO/46,XX	10anos 10m
14	45,XO/46,XY	12anos 2m
15	45,XO/ 46,X(isoXq)/ 47,X(iso Xq)	12anos 8m
16	45,XO/46,XY	13anos 2m

Fonte: SAMEs - Hospital Infantil Joana de Gusmão e Hospital Universitário-UFSC, 1999.

As características clínicas mais encontradas foram relacionadas ao cariótipo 45,XO, representado na tabela II.

**Tabela II: Relação entre características clínicas e cariótipo 45,XO.**

	<i>45,XO</i>	<i>OUTROS CARIÓTIPOS</i>	<i>TOTAL</i>
Implantação baixa dos cabelos na nuca	7 (70%)	3 (30%)	10 (100%)
Palato arqueado	7 (70%)	3 (30%)	10 (100%)
Tórax “em escudo”	6 (66,67%)	3 (33,3%)	9 (100%)
Pescoço alado	7 (87,5%)	1 (12,5%)	8 (100%)
Cúbito valgo	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8 (100%)

Fonte: SAMEs - Hospital Infantil Joana de Gusmão e Hospital Universitário-UFSC, 1999.

As alterações cardíacas foram verificadas em três (18,75%) das 16 pacientes estudadas: duas (12,5%) apresentavam válvula aórtica bicúspide e uma (6,25%) coarctação da aorta. Essas alterações foram diagnosticadas após realização do ecocardiograma. Todas possuíam cariótipo 45,XO.

As malformações renais estavam presentes também em três pacientes portadoras da ST (18,75%). Uma delas, também portadora de coarctação da aorta, apresentava dilatação ureteral no exame ultra-sonográfico. Outra, com válvula aórtica bicúspide, apresentava redução do parênquima e pequena dilatação do grupo calicial à esquerda. O exame ultra-sonográfico da terceira paciente, com cariótipo 45,XO/46,XY, mostrou ausência de rim à direita (agenesia? nefrectomia?) e hidronefrose à esquerda no momento do diagnóstico. Uma paciente não apresentava resultado da ultra-sonografia abdominal.

A ultra-sonografia pélvica permitiu a análise dos ovários visando a identificação de gônadas rudimentares. Apresentaram esta característica quatro pacientes com cariótipo 45,XO, duas meninas com mosaicismo, duas portadoras de isocromossomo X e as duas pacientes com cariótipo 45,XO/46,XY. Estas realizaram gonadectomia.

Três pacientes (uma com cariótipo 45,XO e duas com mosaicismo) apresentavam ovários homogêneos, com volume dentro da normalidade e três meninas portadoras de monossomia não possuíam resultados ultra-sonográficos em seus prontuários.

Nenhuma paciente mostrou alterações auditivas durante o acompanhamento médico. Uma paciente, com cariótipo 45,XO, apresentou quadros de otite média recorrentes.

Somente três das 16 pacientes estudadas mostravam alterações nos exames laboratoriais no diagnóstico. Elas apresentavam níveis de colesterol total, LDL, FSH e LH elevados.

O teste de liberação do HC com estímulo farmacológico foi realizado em oito pacientes. Os testes foram considerados positivos quando os níveis séricos de HC atingiram 10 ng/ml ou mais. Sete pacientes tiveram o teste positivo e uma apresentou nível sérico abaixo do considerado normal (5 ng/ml).

O início da puberdade (estágio P2 do desenvolvimento sexual de Tanner) variou de 10 a 17 anos, com média de 12 anos 4 meses ( $\pm$  1 ano 6 meses). Quatro pacientes, com idade cronológica menor de 11 anos de idade, não entraram na puberdade.

Parâmetros antropométricos no início do tratamento estão mostrados na tabela III. Foram formados dois grupos: pacientes com menos de 10 anos e pacientes maiores de 10 anos de idade. Cada grupo foi composto por 8 pacientes.

**Tabela III: Parâmetros antropométricos no início do tratamento de 16 meninas portadoras da Síndrome de Turner.**

<i>Paciente</i>	<i>IC</i>	<i>IO</i>	<i>IC-IO</i>	<i>Altura (cm)</i>	<i>Peso (kg)</i>
1	2anos 8m	-	-	81,5	10,9
2	5anos 9m	5anos 6m	3m	97	13,8
3	6anos 7m	4anos	2anos 7m	98	14
4	7anos 5m	6anos 6m	11m	112	22
5	8anos 7m	7anos	1ano 7m	119,2	25
6	8anos 11m	8anos	11m	120	26
7	9anos	7anos	2anos	106,5	16
8	9anos 10m	9anos	10m	117,5	29,5
9	10anos 5m	10anos 6m	-1m	116	25,5
10	11anos 11m	10anos 6m	1ano 5m	126	36
11	11anos 11m	11anos 2m	9m	138	34,4
12	12anos 11m	12anos 6m	5m	129	34,5
13	13anos 3m	12anos 7m	8m	136	33,9
14	13anos 5m	11anos	2anos 5m	117,5	20,4
15	15anos 3m	12anos	3anos 3m	133	34,2
16	17anos 5m	12anos	5anos 5m	132,5	31,5

Fonte: SAMEs - Hospital Infantil Joana de Gusmão e Hospital Universitário-UFSC, 1999.

A média da diferença IC-IO foi de 18,67 meses. Devido à idade precoce no início do tratamento, uma paciente não teve esta variável calculada.

A dose de HC foi de 1 unidade/kg/semana, em média, administração diária, via subcutânea.

Os valores de altura de todas as pacientes, no início da terapia, foram colocados num gráfico de DP para meninas com ST, associado ao gráfico de meninas normais (área sombreada). O mesmo foi construído com base no gráfico de Ranke et al <sup>12</sup>. O resultado está demonstrado na figura 2.

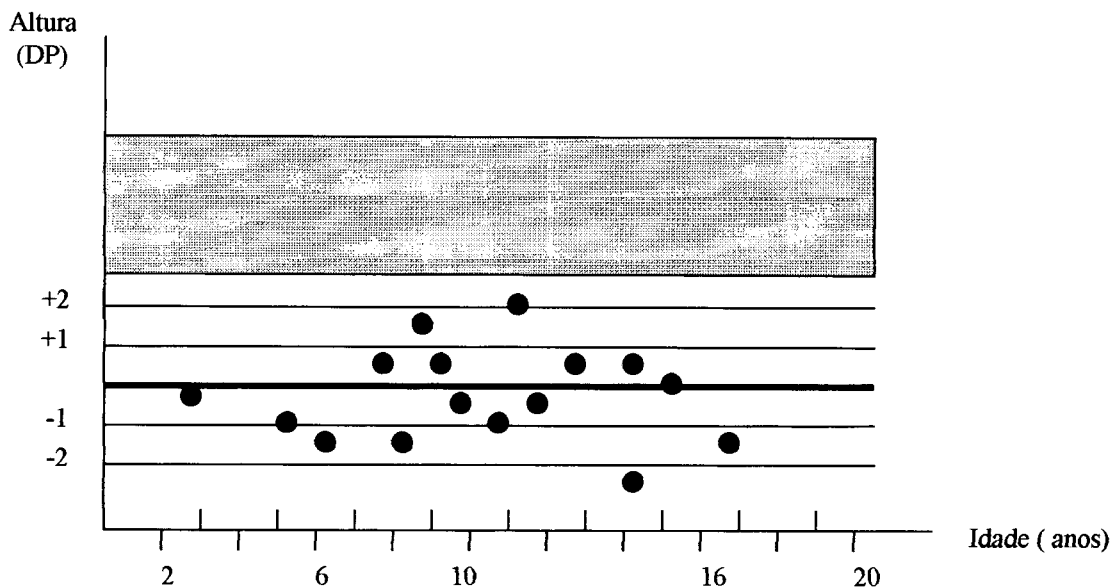


Figura 2: Altura de pacientes com Síndrome de Turner (em DP) anterior ao uso de HC.

Observando o gráfico, verificou-se que 9 pacientes (56,25%) apresentavam altura abaixo da média para meninas portadoras da ST. Uma delas estava abaixo de  $-2DP$  e outra possuía altura  $2DP$  acima da média. Todas estavam abaixo do 5º percentil para meninas normais.

A tabela IV mostra os resultados do  $IMC^{17}$  das pacientes estudadas.

Tabela IV: Classificação das pacientes segundo IMC.

	Nº	%
<i>Baixo Peso</i>	13	81,25
<i>Peso Normal</i>	3	18,75
<i>Sobrepeso</i>	-	-
<i>Obesidade</i>	-	-
<b>Total</b>	16	100

A tabela V apresenta a VC (cm/a) antes e durante o uso de HC e tempo de uso da medicação.

**Tabela V: Velocidade de crescimento (cm/a) antes e durante o uso de HC e tempo de uso da medicação (anos).**

<i>Nº</i>	<i>Antes</i>	<i>1º Ano</i>	<i>2º Ano</i>	<i>3º Ano</i>	<i>4º Ano</i>	<i>5º Ano</i>	<i>6º Ano</i>	<i>Tempo Uso</i>
1	7,5	7	6	-	-	-	-	2
2	3	7,5	7	-	-	-	-	2
3	-	6	5,5 <sup>+</sup>	7	-	-	-	3
4	3	7	4,5	5 <sup>+</sup>	-	-	-	3
5	4,5	6,5	6,5	-	-	-	-	2
6	-	7	8	-	-	-	-	2
7	6,5	6	7,5	4,5	4,5	4,2	3,4	6
8	-	8,5	8	5	5	-	-	3
<b>Média</b>	4,9	6,9	6,6	-	-	-	-	-
9	-	3	3	5 <sup>o</sup>	-	-	-	3
10	3	7	5	4 <sup>o</sup>	-	-	-	3
11	1,5	9	7 <sup>o</sup>	-	-	-	-	2
12	-	6	5 <sup>o</sup>	-	-	-	-	2
13	-	7 <sup>o</sup>	3 <sup>o</sup>	-	-	-	-	2
14	-	4,5	5,5	5	6 <sup>o</sup>	-	-	4
15	2,5 <sup>*</sup>	2,5	1,5	-	-	-	-	2
16	3 <sup>*</sup>	2	2,5 <sup>o</sup>	3 <sup>o</sup>	-	-	-	3
<b>Média</b>	2,5	5,0	4,0	-	-	-	-	-

Fonte: SAMEs - Hospital Infantil Joana de Gusmão e Hospital Universitário-UFSC, 1999.

+ Uso de oxandrolona associado ao HC por  $\pm$  1 ano.

o Uso de estrogênio associado ao HC

\* Último ano de uso da oxandrolona

No primeiro grupo (pacientes menores de 10 anos) verificou-se um aumento na média das velocidades de crescimento de 4,9 cm/a para 6,9 e 6,6 cm/a nos dois primeiros anos de terapia. Em uma paciente não se verificou aumento na VC com o uso de HC. No entanto, a paciente não usou a medicação no 3º ano e a VC caiu para 2 cm/a .

Excetuando-se uma paciente, aquelas que usaram HC por mais de dois anos tiveram a VC mantida ou reduzida nos anos seguintes.

No segundo grupo também houve aumento da VC com o uso de HC: 2,5 cm/ano para 5 e 4 cm/ano nos dois anos de terapia

As pacientes acima de 15 anos de idade cronológica não tiveram sua VC aumentada com o uso de HC.

Somente uma das pacientes do grupo 2 fez uso exclusivo de HC no terceiro ano de tratamento. Diferente do grupo 1, não se observou queda na VC.

As tabelas VI e VII e a figura 3 mostram os resultados após dois anos de tratamento.

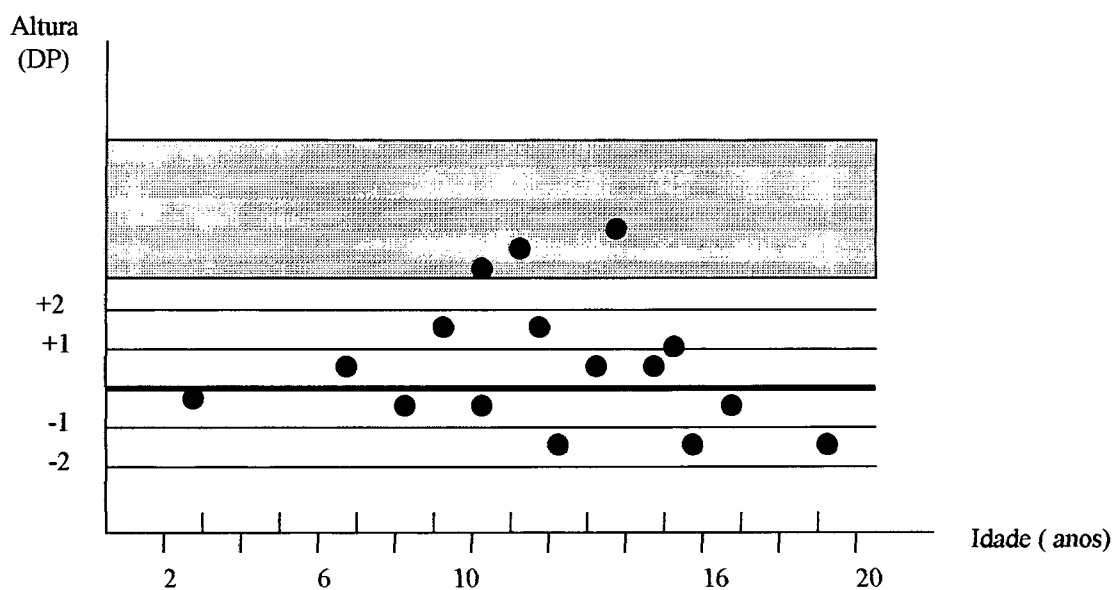
**Tabela VI: Parâmetros antropométricos após dois anos de terapia com HC.**

<i>PACIENTE</i>	<i>IC</i>	<i>IO</i>	<i>IC-IO</i>	<i>ALTURA (cm)</i>
1	4 a 8 m	-	-	94
2	7 a 9 m	7 a	9 m	111,5
3	8 a 7 m	8 a	7 m	110,5
4	9 a 4 m	9 a 4 m	-	123,5
5	10 a 8 m	10 a 6 m	2 m	133,5
6	10 a 11 m	12 a	-1 m	137
7	10 a 11 m	9 a	1 a 11 m	120
8	11 a 10 m	13 a	-1 a 2 m	135
9	12 a 5 m	11 a 6 m	11 m	122
10	13 a 11 m	11 a 6 m	2 a 5 m	138,5
11	13 a 11 m	12 a	1 a 11 m	154
12	14 a 10 m	13 a	1 a 10 m	140
13	15 a 3 m	14 a	1 a 3 m	145,5
14	15 a 5 m	11 a	4 a 5 m	128,5
15	17 a 3 m	12 a	5 a 3 m	137
16	19 a 6 m	13 a	6 a 6 m	137

Fonte: SAMEs - Hospital Infantil Joana de Gusmão e Hospital Universitário-UFSC, 1999.

A média da diferença IC-IO após 2 anos de terapia foi de 22,64 meses.





**Figura 3: Altura de pacientes (em DP) com Síndrome de Turner após 2 anos de terapia com HC.**

Após dois anos de terapia, 7 pacientes (43,75%) encontravam-se abaixo da média para meninas com ST. Nenhuma estava abaixo de  $-2DP$ . Três pacientes apresentavam altura acima do 5º percentil para meninas normais.

**Tabela VII: Previsão de estatura final antes e após dois anos de uso de HC.**

<i>Paciente</i>	<i>Antes</i>	<i>Após 2 anos</i>
1	Não calculado	Não calculado
2	Não calculado	147 cm
3	Não calculado	140 cm
4	151,7 cm	147,7 cm
5	155 cm	151 cm
6	152 cm	152 cm
7	138,3 cm	142,7 cm
8	142 cm	142,8 cm
<b>Média</b>	147,8 cm	146,2 cm
9	132 cm	133,5 cm
10	140,5 cm	149,5 cm
11	151,6 cm	165,2 cm
12	137 cm	145 cm
13	144,5 cm	148 cm
14	128 cm	140 cm
15	142,7 cm	147 cm
16	142 cm	142 cm
<b>Média</b>	139,8 cm	146,3 cm

Fonte: SAMEs - Hospital Infantil Joana de Gusmão e Hospital Universitário-UFSC, 1999.

Três pacientes não tiveram sua previsão de estatura final calculada porque iniciaram o tratamento com idade óssea < 6 anos o que impossibilitou o cálculo pelo método de Bayley & Pinneau<sup>16</sup>. Em uma delas o cálculo não foi possível também após dois anos de uso de HC.

No grupo 1 (IC < 10 anos) tem-se uma média de previsão de estatura final antes da terapia de 147,8 cm e de 146,2 cm após dois anos de tratamento.

No grupo 2 (IC > 10 anos) a média de estatura foi de 139,8 cm antes do tratamento e de 146,3 cm após dois anos de terapia.

Nas pacientes que fizeram uso de outras medicações foram encontrados os seguintes resultados: grupo 1 formado por três pacientes que receberam oxandrolona antes do uso do HC, uma delas iniciou a medicação com 8 anos e 4 m e usou-a durante 6 anos. A VC anterior à medicação era de 2,5 cm/a . Nos três primeiros anos de uso, com dose de 1mg/d, as VC foram de 5, 5,5 e 3 cm/a . Nos dois anos seguintes, com dose de 2,5 mg/d, a VC aumentou para 4,5 e 6 cm/a . No último ano de uso da oxandrolona (0,5 mg/d) a VC caiu para 2,5 cm/a .

Outra paciente iniciou a medicação aos 14 anos de idade e usou-a durante três anos. A dose inicial foi de 1,75 mg/d (1a 5m) e após foi reduzida para 1mg/d (1a 7m). A VC anterior ao uso da oxandrolona foi de 2,5 cm/a . Nos três anos de tratamento, as velocidades de crescimento foram de 4,5 cm/a no primeiro ano e 3 cm/a nos dois anos seguintes.

A terceira paciente do grupo usou oxandrolona durante 8 meses, na dose de 2,5 mg/d. Durante este ano, a paciente cresceu apenas 1,5 cm.

Fazem parte do grupo 2 quatro pacientes que fizeram uso da oxandrolona associada ao HC. Duas pacientes receberam a terapia combinada durante 1 ano. A primeira recebeu 1mg/d de oxandrolona durante o segundo ano de uso do HC, determinando uma VC=5,5 cm/a, 0,5 cm menor que no ano anterior (HC exclusivo). Já a segunda usou o esteróide anabolizante (1mg/d) durante o 3º ano de HC. A VC foi de 5 cm/a, 0,5 cm maior que no ano anterior.

As outras duas receberam terapia combinada por um período menor que 1 ano. Portanto, esse período de terapia combinada não foi considerado no estudo.

O grupo 3 é formado por 9 pacientes que usaram estrogênio associado ou não ao HC. Os resultados estão na tabela VIII.

**Tabela VIII: Idade de início, dose utilizada e velocidade de crescimento (VC) determinada pelo uso do estrogênio.**

<i>Paciente</i>	<i>Idade Início</i>	<i>Dose (mg/d)</i>	<i>VC (cm/ano)</i>	
			<i>Uso Estrogênio</i>	<i>Ano Anterior</i>
7	13 a	0,3	4,2	4,3
9	12 a 7 m	0,625	3,5cm/6m	3,5
10	14 a 5 m	0,3	5	4,5
11	14 a 3 m	0,625	1,5*	5
12	14 a 5 m	0,3	5	6,5
13	13 a 3 m	0,625	7	-
14	16 a 5 m	0,625	6	4,5
15	17 a 10 m	0,3	1*	2,5
16	19 a	0,625	3,5	1

Fonte: SAMEs – Hospital Infantil Joana de Gusmão e Hospital Universitário-UFSC, 1999.

\* Estrogênio não associado ao HC

Sete das 16 pacientes iniciaram o uso de progesterona . A idade de início variou de 15anos a 19anos e 10m, com média de 16anos e 9m, aproximadamente 1ano e 2m após o início do estrogênio. A dose inicial foi de 5 mg/d, em média, do 10º ao 20º dia do ciclo.

Os critérios de suspensão do tratamento com HC citados por Rosenfeld et al (idade óssea  $\leq$  14 anos ou VC  $<$  2,5 cm / ano)<sup>11</sup> foram verificados nas pacientes que tiveram a medicação suspensa. Os resultados estão descritos na tabela IX.

**Tabela IX: Critérios de suspensão do tratamento com HC nas pacientes do grupo estudado.**

<i>Paciente</i>	<i>IC</i>	<i>IO</i>	<i>VC último ano uso HC</i>
8	13 a 4 m	15 a	5 cm/a
11	13 a 11 m	12 a	7 cm/a
12	15 a 6 m	14 a 6 m	2,5 cm / 6 m
13	15 a	13 a 3 m	3 cm/a
15	17 a 1 m	12 a	1,5 cm/a
16	20 a 6 m	14 a	3 cm/a

Fonte: SAMEs – Hospital Infantil Joana de Gusmão e Hospital universitário-UFSC, 1999.

Uma paciente suspendeu o tratamento antes do recomendado porque não recebeu a medicação da Secretaria de Saúde, após dois anos de uso de HC. As outras pacientes respeitaram um ou outro critério de suspensão do tratamento.

Cinco das 16 pacientes atingiram sua estatura final. Essa foi comparada à previsão de estatura final após 2 anos de terapia e à estatura alvo determinada pela altura dos pais, como demonstrado na tabela X.

**Tabela X: Comparação entre altura final atingida, previsão de estatura final e estatura alvo.**

<i>Paciente</i>	<i>Altura Final (cm)</i>	<i>Previsão de estatura final (cm)</i>	<i>Estatura Alvo (cm)*</i>
11	160	165,2	172,5
12	143,5	145	157,5
13	145	144,5	153,5
15	141	147	166,5
16	141	142	-

Fonte: SAMEs – Hospital Infantil Joana de Gusmão e Hospital Universitário-UFSC, 1999.

\* Estatura alvo = altura do pai (cm) + altura da mãe (cm) – 6,5

A média de altura final atingida foi de 146 cm nas cinco pacientes. Excluindo uma das pacientes que apresentou estatura final muito acima das outras, a média de estatura passou a ser de 142,5 cm.

Três pacientes tiveram estatura final próxima de suas estaturas previstas. Todas ficaram abaixo da estatura alvo (16 cm em média).

A Tireoidite de Hashimoto foi diagnosticada em 6 pacientes (37,5%). Todas apresentavam aumento nos níveis séricos de TSH e redução dos níveis de T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> e/ou T<sub>4</sub> livre, mas somente em quatro os anticorpos anti-tireoideanos estavam presentes. Uma paciente não realizou dosagem de anticorpos e outra não apresentou anticorpos circulantes.

Observou-se um aumento nos níveis de FSH e LH anterior ao uso do estrogênio. Uma das pacientes com cariótipo 45,XO/46,XY apresentou níveis aumentados de FSH e LH durante todo o acompanhamento. Nenhuma apresentou aumento nas glicemias jejum.

Uma das pacientes, nascida com suspeita da Síndrome de Prunne Belly, apresentou hematúria em vários exames parciais de urina. Foi realizada uma exaustiva investigação das vias urinárias: USG e cintilografia renal e diversas uroculturas, todas com resultados negativos.

Uma paciente apresentou níveis de colesterol nos limites superiores da normalidade durante todo o acompanhamento médico.

Não há relato de efeito adverso pelo uso do HC nestas pacientes.

## 5. DISCUSSÃO

O retardo no crescimento e o atraso no desenvolvimento sexual são as queixas mais frequentes das pacientes com ST<sup>1-5,7-12,14,18,21-34</sup>.

O atraso no crescimento esquelético pode ser observado já na vida intra-uterina determinando perda de  $\pm 500$  g no peso e 2,8 cm na altura<sup>1-4, 12, 21</sup>. Tendo como referência o gráfico de crescimento do NCHS<sup>35</sup>, as médias de peso e altura ao nascimento são de 3200 g e 49,9 cm, respectivamente. No estudo as meninas apresentaram perda de aproximadamente 300 g no peso e 2 cm na altura, confirmando o retardo de crescimento intra-uterino.

O estudo cariotípico das pacientes com suspeita de ST é indispensável para a confirmação diagnóstica<sup>1-5</sup>. Além disso, a identificação do cariótipo 45,XO é importante devido a maior incidência de malformações viscerais nessas meninas<sup>1-4,36</sup>. Da mesma forma, a presença do cromossomo Y predispõe ao desenvolvimento de gonadoblastoma nas estrias gonadais, o que também justifica a análise precoce do cariótipo<sup>1-5</sup>.

Em vários estudos o cariótipo 45,XO é identificado em aproximadamente 50% das pacientes<sup>1,2,4,5,8,14,18,23,24,26,28,31</sup>. Já no estudo de Rosenfeld, Frane, Attie et al<sup>11</sup>, a incidência foi de 75%. Embora este cariótipo seja bastante frequente nas portadoras de ST, alguns autores são citados como defensores da hipótese de que todas as meninas nascidas vivas possuem células 46,XX normais em seus tecidos, ou seja, todas seriam mosaicismo para o cromossomo sexual<sup>1,14</sup>.

O mosaicismo 45,XO/46,XX é encontrado em 10 a 15% das pacientes, a presença do cromossomo Y em 2 a 5% e o isocromossomo X corresponde a 10 ou 20% dos cariótipos<sup>1,2,5,11,14,18,23,24,26</sup>.

No grupo estudado, as pacientes 45,XO e as portadoras do isocromossomo X (12,5%) apareceram em frequência semelhante à literatura. Já as porcentagens de mosaicismo (25%) e de pacientes com cromossomo Y (12,5%) foram maiores que as citadas pelos diversos autores.

A suspeita diagnóstica ocorre em quatro etapas da vida da menina com ST. Os embriões ou fetos afetados pela ST são reconhecidos *in útero* pela presença de edema fetal ou hidropsia. Se a ultra-sonografia identificar uma massa nugal com septações (higroma cístico), a possibilidade de ST é ainda mais reforçada. O recém nascido apresenta estatura reduzida, linfedema de mãos e pés e excesso de pele na nuca. Durante a infância, a baixa estatura associada aos sinais físicos característicos da ST sugerem o diagnóstico. E finalmente na adolescência, a amenorréia primária levanta a possibilidade da ST<sup>1,2,5</sup>.

Neste estudo, nenhuma paciente teve o diagnóstico feito na vida intra-uterina e em apenas duas a ST foi diagnosticada logo após o nascimento pela presença de edema em mãos e pés. A grande maioria foi diagnosticada pela queda na VC que inicia aos 2 ou 3 anos de idade. Três pacientes incluindo as duas portadoras de cromossomo Y, tiveram seu diagnóstico firmado na adolescência.

Relacionando os cariótipos à idade cronológica no diagnóstico, verificou-se que as pacientes com monossomia tiveram a ST diagnosticada mais precocemente. Isso pode ser explicado pela maior frequência das características físicas típicas da ST nesse cariótipo<sup>1,2,4,5</sup>. No presente estudo, 70% das características mais frequentes foram encontradas nas pacientes 45,XO.

As malformações viscerais também são descritas com maior frequência na monossomia X<sup>1-4,36</sup>. Num estudo realizado na Dinamarca<sup>36</sup>, verificou-se a presença de alterações cardíacas em 26% das 179 pacientes com ST estudadas, incidência aumentada em relação aos 2 ou 3% da população em geral. A válvula



aórtica bicúspide e a coarctação da aorta apareceram em 14 e 10% dos casos, respectivamente.

Hall e Gilchrist <sup>1</sup> relatam a frequência de coarctação da aorta de 15 a 30% nas pacientes com ST. A válvula aórtica bicúspide foi observada em 1/3 das pacientes estudadas. Resultados semelhantes são descritos por Lippe <sup>2,4</sup>, Setian <sup>3</sup> e Mayayo et al <sup>5</sup>.

Neste estudo, três pacientes (18,75%) apresentaram malformações cardíacas: duas com válvula aórtica bicúspide (12,5%) e uma com coarctação da aorta (6,25%). Todas possuíam o cariótipo 45,XO. Esses números podem não representar a realidade desse grupo já que 8 pacientes não apresentavam resultados ecocardiográficos em seus prontuários. Das pacientes que realizaram o exame, três (37,5%) apresentavam alterações cardíacas, frequência semelhante a encontrada na literatura.

As anormalidades estruturais ou posicionais dos rins têm sido descritas em 30 a 70% das pacientes com ST, em comparação aos 10% da população normal <sup>1-4</sup>. Cerca de 10% apresentam rins em ferradura, 20% têm sistemas coletores duplos ou ausência de um rim e a má rotação aparece em 15% dos casos <sup>1,2,4</sup>. Na ST tem sido descrita hipoplasia da musculatura abdominal associada a anomalias genitourinárias <sup>1</sup>. Em pacientes adultas, hidronefrose silenciosa é encontrada em 6 a 10% dos casos <sup>1</sup>.

Devido a essa alta incidência de anomalias renais, recomenda-se a realização de ultra-sonografia abdominal tão logo seja feito o diagnóstico da ST <sup>1-5</sup>. Em três pacientes (18,75%) foram encontradas alterações renais. Uma delas, com dilatação ureteral, apresentava também hipoplasia da musculatura abdominal. Suspeitou-se inicialmente da Síndrome de Prunne Belly mas esse caso pode ser representante da associação entre anomalias genitourinárias e hipoplasia da musculatura abdominal citada anteriormente.

A disgenesia gonadal está presente em 88 a 95% das pacientes com ST<sup>1-5,33</sup>. Histologicamente, o ovário de um feto com ST apresenta-se normal entre 14-18 semanas de gestação. Após este período começa a ocorrer perda de oócitos com progressiva fibrose do estroma. Acredita-se que esta perda permaneça até os dois primeiros anos de idade. Esse processo de evolução fibrótica não ocorre obrigatoriamente em todas as portadoras da ST. Cerca de 10% das meninas podem secretar estrogênio suficiente para promover o início do desenvolvimento mamário e a menarca. Este fato é mais comum entre as portadoras de mosaicismo mas também pode ocorrer na monossomia<sup>1-5</sup>.

Nas pacientes do grupo estudado, 10 (62,5%) apresentavam gônadas rudimentares no exame ultra-sonográfico, quatro delas com cariótipo 45,XO. Esse grupo pode ser maior, já que três pacientes com cariótipo 45,XO não possuíam resultados ultra-sonográficos em seus prontuários. Considerando que 95% das pacientes com monossomia apresentavam ovários rudimentares, a incidência dessa característica pode estar subestimada. Além disso, a paciente 45,XO que apresentava ovários homogêneos, realizou a USG precocemente, aos 2 meses de idade, e a substituição fibrótica poderia estar apenas iniciando.

Nas pacientes com cromossomo Y no cariótipo há risco aumentado de degeneração maligna nas estrias gonadais (15 a 25%). As duas pacientes portadoras do cromossomo Y realizaram a retirada cirúrgica das gônadas logo após a identificação cariotípica, como indicado pela literatura<sup>1-5</sup>.

Otite crônica é referida em até 80% das portadoras da ST e a incidência de perturbações auditivas chega a 20% nos adultos com ST<sup>1,2,4,5</sup>. Hall e Gilchrist<sup>1</sup> relatam uma frequência de alterações auditivas de 50-70% na monossomia, 45% no mosaicismo e de até 100% nas pacientes com isocromossomo X. Apenas uma paciente do grupo estudado apresentou quadros de otite média durante o acompanhamento médico. Nenhuma paciente referiu dificuldades auditivas. A

frequência de perturbações auditivas também pode estar subestimada já que a audiometria foi realizada em apenas duas pacientes.

A Tiroidite de Hashimoto é o fenômeno auto-imune de maior prevalência na ST (50% dos casos) <sup>1-5</sup>. O *screening* para diagnóstico da Tiroidite (TSH e T4 livre) deve ser realizado anualmente. Dosagens séricas de TSH elevadas e T4 livre reduzidas associadas à presença de auto-anticorpos anti-tireoideanos diagnosticam a doença. Embora tenha sido associada inicialmente às anormalidades estruturais do cromossomo X (isocromossomo), níveis séricos elevados de anticorpos anti-tireoideanos, com ou sem falência tireoideana, têm sido vistos também na monossomia e no mosaicismo <sup>1,2</sup>.

O diagnóstico e tratamento precoce do hipotireoidismo é importante porque o mesmo determina retardo no crescimento e atraso no desenvolvimento puberal <sup>37</sup>. Tal atraso no crescimento e desenvolvimento nas pacientes com ST seria ainda mais pronunciado pelas próprias características da ST: baixa estatura e falência gonadal.

No presente estudo, 6 pacientes (37,5%) tiveram a Tiroidite de Hashimoto. Quanto ao cariótipo, duas eram 45,XO, três apresentavam mosaicismo e uma possuía isocromossomo X, confirmando os dados de literatura anteriormente citados <sup>1,2</sup>.

A intolerância à glicose é uma alteração metabólica registrada em até 60% das pacientes com ST. Os testes de tolerância à glicose refletem respostas hiperglicêmicas ao teste oral ou pós-refeição. Os níveis de insulina podem estar elevados, normais ou baixos <sup>1-5</sup>. Nas 16 pacientes estudadas, nenhum resultado laboratorial indicou a presença desta alteração.

Verificou-se a presença de sobrepeso através do cálculo do índice de massa corpórea <sup>17</sup>. Ao contrário do citado na literatura <sup>1,18</sup>, nenhuma paciente apresentou IMC acima do normal.

Em meninas normais, a puberdade ocorre entre os 8 e 13 anos de idade. A telarca (presença de broto mamário) é a primeira manifestação da puberdade, seguida pela pubarca (presença dos primeiros pêlos pubianos) e, por último, pela menarca que deve ocorrer entre os 10 e 15 anos de idade <sup>13</sup>. O hipotálamo através da liberação do GnRH estimula a liberação de FSH e LH pela hipófise. Estes hormônios atuam sobre as gônadas que secretam os esteróides sexuais, responsáveis pelo desenvolvimento das características sexuais secundárias. Nas meninas normais, o estágio P2 do desenvolvimento sexual de Tanner (pêlos terminais, grossos, pigmentados, discretamente curvilíneos nos grandes lábios e monte de vênus) ocorre por volta dos 9 ou 10 anos de idade <sup>13</sup>.

O atraso puberal é visto em 92% das meninas com cariótipo 45,XO. O fenótipo é feminino mas os órgãos genitais externos têm aspecto infantil. Os seios não se desenvolvem e os pêlos pubianos estão em pequena quantidade ou ausentes <sup>38</sup>.

No grupo estudado, o estágio P2 de Tanner foi verificado aos 12 anos e 4 meses, em média, o que caracteriza um atraso no início da puberdade. Além disso, o aparecimento dos pêlos pubianos não foi acompanhado de desenvolvimento dos brotos mamários o que pode significar um crescimento de pêlos pelo estímulo androgênico adrenal e não pelos esteróides sexuais <sup>38</sup>.

O tratamento das pacientes com ST tem dois objetivos principais: a) melhorar o atraso no crescimento e b) induzir o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e a menarca.

Vários estudos têm aferido ao tratamento com HC e estrogênio uma melhora na qualidade de vida das pacientes com ST <sup>22,26,34,39</sup>. A normalização da altura durante a infância pode ter importantes efeitos psicológicos e sociais e influenciar positivamente a auto estima e a relação com outras crianças <sup>22</sup>.

Lagrou, Xhrouet-Heinrichs, Heinrichs et al <sup>26</sup> realizaram um estudo com 31 meninas com ST objetivando avaliar a percepção da estatura, aceitação e

função psicossocial da terapia com HC. As pacientes foram distribuídas em três grupos de acordo com a idade: A- 3,7 a 5,8 anos, B-7,2 a 11,8 anos e C-12,5 a 16,4 anos. A altura era percebida como um problema nos grupos B e C. No grupo C, a altura, após dois anos de tratamento, deixou de ser vista como tal.

As aplicações subcutâneas diárias eram pouco aceitas nas menores de 6 anos de idade. Da mesma forma, esse grupo possuía uma expectativa pela altura final muito maior que os outros grupos. Essa expectativa não foi alterada com a terapia.

No estudo da função psicossocial, observou-se nos grupos A e B problemas de atenção, concentração e impaciência. Também no grupo B foram verificados dificuldades para aceitar as brincadeiras sobre a baixa estatura e na participação em atividades sociais, culturais e esportivas. Nesses grupos, a terapia não promoveu mudanças significativas.

No grupo C predominaram os problemas sociais, a baixa auto estima e os sentimentos de inferioridade. Após dois anos de tratamento com HC, as pacientes passaram a trabalhar melhor os problemas e melhoraram a auto estima.

Concluiu-se que a percepção da baixa estatura e a função psicossocial da terapia com HC podem variar com a idade, apresentando mudanças significativas após dois anos de tratamento.

Nielsen <sup>34</sup>, estudando vários autores, concluiu que o diagnóstico precoce, a informação dos pais e pacientes, a estimulação, participação em grupos e tratamento hormonal adequado determinam uma boa qualidade de vida para as pacientes com ST.

O teste de liberação do HC com estímulo farmacológico é indicado nas pacientes em que a VC esteja abaixo da esperada para meninas com ST na mesma idade <sup>2</sup>.

Alguns estudos afirmam que a secreção espontânea ou estimulada do HC nas pacientes com ST é normal <sup>6-8</sup>. Ao contrário, Zadik, Landau, Chen et al <sup>9</sup> e

Ross et al <sup>10</sup> encontraram uma secreção de HC diminuída tanto durante o sono quanto durante o dia, principalmente em idade puberal. No estudo de Ross et al <sup>10</sup>, as meninas entre 2 ou 8 anos de idade não apresentavam níveis séricos, frequência e amplitude dos picos de liberação de HC diferentes das meninas normais. A diferença só ocorreu em meninas entre 9 e 20 anos.

Neste estudo, 8 pacientes realizaram o teste. Em sete ele foi positivo e somente em três a indicação de realização foi respeitada. Em uma paciente, o nível sérico de HC, após a estimulação, ficou abaixo do considerado normal. O teste foi realizado aos 7 anos e 9 meses de idade o que pode ser uma confirmação do estudo de Ross et al <sup>10</sup> citado anteriormente, apesar da idade ser um pouco menor que a evidenciada pelos autores. Da mesma forma pode-se tratar de um caso de deficiência de HC associada à ST. Observando a resposta dessa menina ao tratamento com HC, quanto à VC, verificou-se uma melhora na VC semelhante a outras pacientes com testes normais, o que confirma os dados de Lin, Kirkland J, Kirkland R<sup>8</sup>. Em seu estudo, eles afirmam que algumas meninas, apesar de apresentarem níveis séricos reduzidos de HC pós-estimulação, parecem responder ao tratamento da mesma forma que as pacientes com teste normal.

Em 1925, um médico russo chamado N. A. Seresevskij descreveu o quadro de uma mulher de 25 anos com retardo no crescimento, ausência de desenvolvimento puberal, características típicas, sem comprometimento da inteligência. Sugeriu um tratamento a base de “extrato pituitário”(HC) e transplante ovariano (doação de óvulos) <sup>33</sup>. Antes mesmo da descrição de Henry Turner, em 1938, o médico russo já tinha determinado as bases do tratamento da ST.

Variados protocolos têm sido descritos para o tratamento da baixa estatura: uso de HC associado ou não aos esteróides anabolizantes (oxandrolona), oxandrolona isoladamente ou ainda estrogênios em baixas doses.

Diversos estudos foram realizados para avaliar o impacto da terapia com HC na VC e na estatura final de pacientes com ST, associado ou não à oxandrolona <sup>8,11,14,18,21,22,24,25,31,39-43</sup>.

O estudo de Rosenfeld et al <sup>11,21,22,41</sup>, iniciado em 1986, foi um marco no estudo do uso do HC na ST. As 70 meninas foram acompanhadas durante 6 anos. Sessenta delas atingiram a altura final nos 12 anos de estudo.

Até o terceiro ano, a terapia combinada (HC+oxandrolona) mostrou-se mais eficaz em promover o crescimento que o HC isoladamente. Após, as pacientes tratadas somente com HC apresentaram VC maior ou igual aos grupos de terapia combinada. Independente do grupo, todas as pacientes apresentaram redução gradativa na VC em decorrência da desaceleração progressiva na VC que ocorre nas meninas com ST: 1 a 2 cm/ano.

O HC administrado diariamente promoveu melhores ganhos no crescimento que a administração 3 vezes por semana. Não se observou aumento na idade óssea. O ganho na previsão de estatura final foi maior no grupo de terapia combinada. As pacientes atingiram 150 cm ou mais na altura final.

Ranke <sup>18</sup> descreveu em seu trabalho os resultados do tratamento com HC em 923 pacientes registrados no Kabi Internacional Growth Study (KIGS). Semelhante ao estudo de Rosenfeld et al <sup>11,21,22,41</sup>, observou-se um efeito sinérgico da oxandrolona e do HC em estimular o crescimento. O grupo tratado somente com HC apresentou aumento na VC durante os três anos de uso, com redução gradativa nos valores. Houve ganho na previsão de estatura final. A associação com estrogênio promoveu o crescimento durante os dois primeiros anos, após houve queda. Não houve aumento significativo na idade óssea.

Outros estudos tentaram verificar o efeito benéfico do estrogênio associado ao HC no crescimento das meninas com ST <sup>29, 30</sup>. Os resultados foram semelhantes aos de Ranke <sup>18</sup>, ou seja, a adição do estrogênio à terapia com HC

não promove aumentos sustentados na VC e na altura final, ao contrário, pode acelerar a maturação óssea e provocar o fechamento precoce das epífises.

Rudman, Goldsmith, Kutner et al <sup>31</sup> obtiveram resultados semelhantes a Ranke <sup>18</sup> e Rosenfeld et al <sup>11,21,22,41</sup> quanto aos efeitos sinérgicos do HC e oxandrolona no tratamento da baixa estatura de pacientes com ST. Eles explicam esse sinergismo pela diferença no mecanismo de ação dessas duas drogas.

Outros autores estudaram o efeito do HC isoladamente na promoção do crescimento nas pacientes com ST <sup>8,24,40,43</sup>. Lin et al <sup>8</sup> encontraram aumento na VC e na previsão de estatura final durante um ano de tratamento. Raiti, Moore, Vliet et al <sup>40</sup> encontraram efeito semelhante na VC, sem aumento na idade óssea.

Dacou-Voutetakis, Karavanaki-Kanassiou, Petrou et al <sup>24</sup> acompanharam 123 portadoras da ST durante 3 anos. Os resultados foram semelhantes ao estudo de Ranke <sup>18</sup>: a VC aumentou durante os três anos de tratamento mas com redução gradativa a cada ano de tratamento. Já a altura final atingida por 35 meninas tratadas com HC não diferiu significativamente das pacientes não tratadas, diferente do descrito por Ranke.

Takano, Shizume, Hibi et al <sup>43</sup> estudaram os efeitos do HC no tratamento de pacientes japonesas usando doses diferentes: um grupo recebeu 0,5 UI/kg/sem e outro 1 UI/kg/semana. O grupo que recebeu dose maior mostrou aumento na VC durante os quatro primeiros anos de tratamento. Não houve avanço na idade óssea em relação à cronológica. Após 5 anos de uso de HC, houve aumento na previsão de estatura final principalmente no grupo que recebeu 1 UI/kg/semana.

O efeito das terapias na altura final foi estudado especificamente por alguns grupos <sup>28,32,42,44,45</sup>. Rongen-Werterlaken, Es, Wit et al <sup>42</sup> encontraram um aumento significativo na estatura após dois anos de tratamento com HC quando aplicado 6 vezes/semana. Em pacientes com idade óssea inicial maior que 13



anos, o aumento na VC e na estatura final foi pequena. Van den Broeck, Massa, Attanasio <sup>44</sup> estudaram meninas maiores de 10 anos e encontraram pequeno ganho na altura final (3 cm) após dois anos de tratamento com HC mesmo com idades ósseas entre 9,4 e 11,8 anos.

Nilsson, Albertsson-Wikland, Alm et al <sup>28</sup> verificaram a ação do HC associado à oxandrolona sobre a estatura final. Em crianças maiores de 9 anos de idade, a terapia combinada resultou numa significativa aceleração no crescimento e aumento na altura final para mais de 150 cm. Verificaram também o efeito da adição do estrogênio à terapia: houve redução na VC e no ganho de altura, semelhante a outros estudos <sup>18, 29, 30</sup>.

Sybert <sup>32</sup>, ao contrário de Nilsson et al <sup>28</sup>, não encontrou efeito positivo dos esteróides anabolizantes na altura final de pacientes com ST. Também não verificou efeito deletério dos estrogênios na altura final mesmo quando iniciados precocemente para induzir a puberdade.

Da mesma forma, Ross, Long, Skerda et al <sup>45</sup>, após o acompanhamento de 16 meninas com ST, durante 6 meses, verificaram um aumento significativo na VC e na previsão de altura final com o uso do estrogênio, sem avanço na idade óssea.

Algumas características das pacientes podem influenciar a resposta à terapia com HC: idades cronológica e óssea, peso, altura no início do tratamento e estatura alvo. Aspectos do tratamento também podem alterar os efeitos da terapia como a dose e frequência de administração do HC <sup>11,14,23,25,32,39,42,43</sup>.

Hofman, Cutfield, Robinson et al <sup>23</sup> afirmaram que pacientes mais jovens, mais pesadas, com atraso na idade óssea e pais altos têm uma melhor resposta ao crescimento. Donaldson <sup>39</sup> refere fatores semelhantes como indicativos de melhor resposta ao tratamento. Cita ainda as altas doses de HC e a maior frequência de administração também como promotores do crescimento. Rosenfeld et al <sup>11</sup> e Rongen-Westerlaken et al <sup>42</sup> observaram que a administração

de HC 6 vezes por semana é mais eficaz em aumentar a VC em meninas com ST, resultados semelhantes ao de Hofman<sup>23</sup> e Donaldson<sup>39</sup>. Da mesma forma, Takano et al<sup>43</sup> encontraram melhores efeitos de altas doses de HC no crescimento. Ao contrário, Ross, Long, Skerda et al<sup>25</sup> concluíram que baixas doses de HC, administradas três vezes por semana têm os mesmos resultados que o uso de altas doses.

A relação entre cariótipo, resposta ao tratamento e altura final ainda é controversa. Na literatura pesquisada, Rudman et al<sup>31</sup>, Price e Ranke<sup>46</sup> associaram os resultados do tratamento com HC aos diversos cariótipos. Melhores resultados foram vistos nas variantes da ST. Setian et al<sup>14</sup>, Sybert<sup>32</sup> e Donaldson<sup>39</sup>, ao contrário, não encontraram diferenças na resposta ao tratamento entre pacientes com cariótipos diferentes.

Vêm do estudo de Setian et al<sup>14</sup> as principais bases do presente estudo. As pacientes tratadas com HC foram divididas em dois grupos: menores de 10 anos de idade e maiores de 10 anos. Os melhores resultados foram vistos nas meninas menores de 10 anos tanto na promoção do crescimento (VC) como na previsão de estatura final. Houve redução da VC nos dois anos de terapia. A previsão de estatura final superou a altura final de meninas não tratadas nos dois grupos. Não houve aumento na idade óssea após o tratamento.

Neste estudo, o uso do HC foi eficaz em promover aumento na taxa de crescimento nos dois primeiros anos de terapia em ambos os grupos. Ao contrário do encontrado na literatura<sup>14, 23, 39</sup>, o aumento na VC no primeiro ano, em relação ao valor pré-tratamento, foi maior no grupo 2. No segundo ano, o aumento foi semelhante. É importante salientar que a VC anterior ao tratamento pode não representar verdadeiramente todo o grupo já que em apenas algumas pacientes ela pôde ser determinada.

A eficácia do HC em aumentar a VC foi mais modesta que a citada por muitos autores mas ainda assim positiva. Isso pôde ser verificado pelos gráficos de altura (em DP) mostrados nos resultados.

As duas pacientes que iniciaram a terapia com HC em idade cronológica avançada (15 anos 3 meses e 17 anos e 5 meses), não apresentaram nenhuma melhora na VC com o uso de HC. Essas pacientes confirmam a necessidade do diagnóstico precoce para que o tratamento seja também iniciado numa idade precoce, possibilitando uma melhora no crescimento durante a infância e adolescência. A idade cronológica avançada era um indício de maus resultados na promoção do crescimento, como já descrito por vários autores<sup>14, 23, 39</sup>.

No terceiro ano de tratamento, os resultados variaram. No grupo 1, quatro pacientes usaram HC por três anos: em duas, a VC caiu semelhante ao estudo de Rosenfeld et al<sup>11,22,41</sup>; em uma paciente a VC manteve-se semelhante à VC no segundo ano<sup>18,24,43</sup> e na quarta paciente, a VC no terceiro ano foi maior que no segundo, sem adição de outros medicamentos, resultado diferente de toda a literatura pesquisada, que refere uma redução gradativa na VC como característica normal do crescimento na ST<sup>11,14,18,22,24,41</sup>.

No grupo 2, três pacientes mantiveram VC semelhante ao ano anterior ao tratamento<sup>18,24,43</sup>. Em uma delas, a VC no terceiro ano foi maior que no segundo, após a adição do estrogênio o que pode confirmar o efeito benéfico deste medicamento sobre a VC, nos primeiros anos de uso, citado por alguns autores<sup>18,29</sup>.

Duas pacientes fizeram uso de oxandrolona antes do início do HC. Mesmo com as oscilações na VC, verificou-se um efeito positivo na VC como descrito na literatura<sup>11,21,31,41</sup>.

A terapia combinada (HC+oxandrolona) foi usada em quatro pacientes, mas apenas em duas durante um período mínimo de um ano. Comparando a VC no ano de terapia combinada com o ano anterior (uso de HC somente), não se

verificou aumento na taxa de crescimento como demonstrado pela literatura <sup>11,18,21,28,41</sup>. Somente Sybert <sup>32</sup> não encontrou efeito benéfico do uso do esteróide anabolizante no crescimento de meninas com ST.

O uso do estrogênio, além de permitir o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, estimula o crescimento uterino que pode ser útil na tentativa de fecundação *in vitro*, com doação de óvulos <sup>1,2,4,33</sup>. Outro efeito benéfico é a prevenção da osteoporose vista como a alteração óssea que ocorre com maior frequência e em idade mais precoce nas mulheres com ST <sup>1,2,4,5</sup>.

Nove das 16 pacientes iniciaram terapia estrogênica. O critério para introdução da terapia foi o aumento nos níveis de FSH e LH <sup>2,4,5,33</sup>. A idade média de início foi de 15 anos 7 meses, idade mais tardia que a preconizada pelos autores estudados <sup>2,4,5,33</sup>. Esse atraso no uso do estrogênio provavelmente ocorreu para que as meninas atingissem o máximo de estatura, já que tal hormônio promove fusão das epífises ósseas <sup>1,2,5,29,30</sup>. Ao mesmo tempo, o atraso na indução da puberdade pode ter efeitos psicológicos negativos nas pacientes já que as meninas normais geralmente desenvolvem os caracteres sexuais antes dos 15 anos 7 meses <sup>13,33,34,39</sup>.

A dose de estrogênio foi semelhante à usada em outros estudos <sup>2,4,5,18,28-30,33</sup>: 0,3 a 0,625 mg/dia.

Quanto à promoção do crescimento, em três pacientes houve aumento na VC como citado por alguns autores <sup>18,28,29</sup>. Uma paciente iniciou a terapia estrogênica associada ao HC aos 13 anos 3 meses. A boa resposta ao tratamento (VC=6cm/ano) pode ter sido impulsionada pelo uso do estrogênio. A redução na VC em duas pacientes que fizeram uso do estrogênio isoladamente pode confirmar o que foi descrito por Ross et al <sup>30</sup>: pequenas doses de etinil-estradiol, por curto período de tempo, parecem não promover o crescimento de meninas com ST.

A progesterona foi iniciada, em média, 1 ano 2 meses após o início do estrogênio, na dose de 5 mg/dia, do 10<sup>o</sup> ao 20<sup>o</sup> dia do ciclo, de acordo com os protocolos descritos na literatura<sup>2,4,5,33</sup>.

A média da diferença IC-IO (18,67 meses) no início do tratamento mostrou que a maturação óssea está geralmente atrasada na ST, 1½ a 2 anos em média, confirmando dados da literatura<sup>1,2</sup>. Comparando com a média após dois anos de tratamento (22,64 meses), verificou-se que não houve aumento na idade óssea após a terapia com HC, semelhante ao encontrado por diversos autores<sup>11,14,18,21,22,24,29,32,40-44</sup>.

Quanto ao efeito do HC sobre a previsão de estatura final, houve diferença nos dois grupos estudados. Diferente do encontrado na literatura<sup>8,11,14,18,21,22,39-43</sup>, o grupo 1 (pacientes com idade cronológica menor de 10 anos) não apresentou aumento na previsão de altura final. Resultado semelhante foi encontrado por Dacou-Voutetakis et al<sup>24</sup>. Já no grupo 2, a previsão de estatura final sofreu um aumento de cerca de 6,5 cm nos dois anos de tratamento, exemplificando os resultados dos autores acima citados. Setian et al<sup>14</sup> e Van den Broeck,<sup>44</sup> ao contrário, demonstraram piores resultados no aumento da estatura final em pacientes acima de 10 anos de idade.

No grupo 2, seis pacientes eram variantes da ST. Como elas apresentaram melhores resultados na previsão de estatura final, esse estudo pode ser demonstrativo do que foi descrito por Rudman et al<sup>31</sup> e Price e Ranke<sup>46</sup>: as variantes da ST apresentam melhor resposta ao tratamento com HC que as meninas portadoras de monossomia.

Nessas pacientes também se verificou uma maior diferença entre idade cronológica e idade óssea, o que poderia justificar o maior ganho na previsão de estatura final já que o método de Bayley & Pinneau<sup>16</sup> baseia-se na idade óssea. Essa diferença também confirma a manutenção do crescimento após 20 anos de idade mas com VC reduzida<sup>1,2,4,12</sup>.

Comparando a previsão de estatura final com a estatura final atingida por 5 pacientes, verificou-se que em 3 meninas as estaturas foram semelhantes e nas outras, a estatura atingida foi menor que a estatura prevista (5,6 cm em média). A média de altura final atingida foi de 142,5 cm, excluindo a paciente que apresentou altura muito acima das outras, não diferindo da citada na literatura para pacientes não tratadas <sup>1-6</sup>. Mesmo quando essa paciente é incluída no cálculo, a altura atingida (146 cm) não ultrapassou a altura final de meninas que não receberam HC para promoção do crescimento (143 a 145 cm).

Essa paciente que apresentou altura final acima da média das outras meninas possuía a maior estatura alvo, o que pode confirmar os estudos que mostram melhores resultados da terapia em meninas com pais mais altos <sup>23,39</sup>. Ao contrário, Sybert <sup>32</sup> não encontrou diferenças entre as alturas finais de pacientes com maior ou menor estatura alvo.

Com exceção de uma paciente, todas as outras meninas que tiveram sua terapia suspensa respeitaram um ou outro critério de suspensão do tratamento citado na literatura <sup>11,14,33,41</sup>.

Uma paciente apresentou níveis de colesterol nos limites superiores da normalidade durante o acompanhamento médico. Essa alteração pode ser um dos efeitos adversos pelo uso do HC citados por Rosenfeld et al <sup>21</sup>: alteração da glicose sanguínea, aumento do colesterol e triglicerídeos e alteração da função hepática.

De uma forma geral, os resultados encontrados estão de acordo com a literatura pesquisada. A baixa estatura e o infantilismo sexual são as características mais comumente encontradas e que levam as pacientes a procurar auxílio médico especializado.

As características físicas típicas da ST foram mais encontradas nas pacientes 45,XO o que pode facilitar o diagnóstico nessas pacientes.

A realização do *screening* diagnóstico mostrou-se eficaz na identificação da Tireoidite de Hashimoto e a introdução da terapia medicamentosa evitou os efeitos deletérios do hipotireoidismo sobre o crescimento e desenvolvimento sexual.

O tratamento com HC mostrou-se eficaz em aumentar a VC das portadoras de ST, mas aumentou a previsão de estatura final apenas nas pacientes maiores de 10 anos de idade, diferente do descrito na literatura.

De qualquer forma, o efeito positivo na VC justifica o tratamento principalmente quando iniciado em idade precoce. Um dos principais problemas no relacionamento social das meninas com ST é a baixa estatura em relação a meninas normais. Elas sentem-se inferiores e sofrem com as brincadeiras, o que leva a um isolamento social e afetivo. O uso do HC melhora a altura durante a infância e adolescência favorecendo o relacionamento das pacientes com meninas da mesma idade. Como a maioria dos estudos demonstram uma melhora na previsão de altura final, esse efeito do HC pode ser mais um benefício para as portadoras da ST.

Promovendo um maior ganho na altura durante as fases iniciais do crescimento, o uso do HC também permite o início da terapia estrogênica mais precocemente. O desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários numa idade semelhante à de meninas normais também favorecerá um melhor relacionamento social e a auto estima.

O uso de outras terapias associadas ao HC deve ser considerado quando possa promover melhores resultados que o uso da droga isolada.

Além de verificar os efeitos do HC no crescimento de meninas com ST, este trabalho procurou demonstrar a importância do diagnóstico precoce. Um melhor esclarecimento dos profissionais da área médica, em especial os pediatras, sobre as características típicas da ST e o padrão do crescimento das portadoras permitirá a identificação precoce das meninas afetadas e a introdução

da terapia em idade adequada, o que promoverá melhoras nos resultados se comparados a esse grupo estudado.



## **6. CONCLUSÕES**

Com base nos resultados obtidos, pôde-se chegar às seguintes conclusões:

1. As características físicas típicas da ST são encontradas com maior frequência nas pacientes com monossomia do cromossomo X (45,XO).
2. A Tiroidite de Hashimoto é a alteração endócrina mais encontrada.
3. Hormônio de Crescimento mostra-se eficaz em aumentar a velocidade de crescimento durante dois anos de terapia. Promove aumento na previsão de estatura final somente nas pacientes maiores de 10 anos de idade.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Hall JG, Gilchrist DM. Síndrome de Turner e suas variantes. *Clin Pediatr Am Norte* 1990; 6: 1537-53.
2. Lippe BM. Turner syndrome. In: Sperling, MA. *Pediatric Endocrinology*. Pennsylvania: Saunders Company; 1996 p.387-416.
3. Setian N. Puberdade atrasada na menina. In: Setian N. *Endocrinologia Pediátrica- Aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente*. São Paulo: Sarvier; 1989 p. 396-401.
4. Lippe BM. Turner syndrome. In: *A Current Review of Pediatric Endocrinology*. Washington: Serono Symposia; 1993 p. 161-71.
5. Mayayo E, et al. Puberdade retrasada. Hipogonadismos. In: Arias MP, editor. *Tratado de Endocrinologia Pediátrica*. 2 ed. Madrid: Diaz de Santos; 1997 p.746-8.
6. Lanes R. Usos no convencionales de la hormona de crecimiento. In: Arias MP, editor. *Tratado de Endocrinologia Pediátrica*. 2 ed. Madrid: Diaz de Santos; 1997 p. 472-4.
7. Lanes R, Brito s, Suniaga M, Moncada G, Borges M, et al. Growth hormone secretion in pubertal age patients with Turner s syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(3): 770-2.
8. Lin T, Kirkland JL, Kirkland R . Growth hormone assessment and short-term treatment with growth hormone in Turner syndrome. *J Pediatr* 1988; 112(6); 912-22.
9. Zadik Z, Landau H, Chen M, Altman Y, Lieberman E. Assessment of growth hormone (GH) axis in Turner s syndrome using 24-hour integrated concentrations of GH, insulin-like growth factor-1, plasma GH-binding activity,

GH binding to IM9 cells and GH response to pharmacological stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(2): 412-6.

10. Ross JL, Long LM, Loriaux L, Cutler Jr GB. Growth hormone secretory dynamics in Turner syndrome. *J Pediatr* 1985; 106(2): 202-6.

11. Rosenfeld RG, Frane J, Attie KM, Brasel JA, Birstein S, Cara JF, et al. Six-year results of a randomized, prospective trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome. *J Pediatr* 1992; 121(1): 49-55.

12. Ranke MB, Pfluger H, Rosendhal W, et al. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1983; 141: 81-8.

13. Acetta SG, Herter LD. Ginecologia infanto-juvenil. In: Duncan BB, et al. *Medicina Ambulatorial: condutas clínicas em atenção primária*. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 1996 p.164-72

14. Setian N, Damiani D, Kuperman H, Maksoudian A, Dichtchekian V, Manna TD. Síndrome de Turner: tratamento da baixa estatura com hormônio de crescimento. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1997; 41(2): 93-7.

15. Greulich WW, Pyle SJ. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. 2<sup>nd</sup> ed. Stanford Stanford University Press 1959.

16. Bayley NB, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age. *J Pediatr* 1952; 40: 423-41.

17. Schimidt MI, Duncan BB. Obesidade. In: Duncan BB, et al. *Medicina Ambulatorial: condutas clínicas em atenção primária*. 2ed. Porto Alegre: Artmed; 1996 p.280-6.

18. Ranke MB. Turner syndrome: demography, auxology and growth during growth hormone therapy in the Kabi International Growth Study. In: Ranke MB, Gunnarsson R, editors. *Progress in Growth Hormone Therapy- 5 years of KIGS*. Germany: J&J Verlag Mannheim; 1994 p.190-205.

19. Wilton P. Adverse events during growth hormone treatment: 5 years' experience in the Kabi International Growth Study. In: Ranke MB, Gunnarsson

R, editors. Progress in Growth Hormone Therapy- 5 years of KIGS. Germany: J&J Verlag Mannheim; 1994 p.291-307.

20. Cara JF, Johanson AJ. GH para baixa estatura não devida à deficiência do GH. Clin Pediatr Am Norte 1990; 6: 1335-6.

21. Rosenfeld RG, Hintz RL, Johanson AJ, Sherman B, Brasel JA, Burstein S, et al. Methionyl human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome: preliminary results of a prospective randomized trial. J Pediatr 1986; 109(6): 936-43.

22. Rosenfeld RG, Hintz RL, Johanson AJ, Sherman B, Brasel JA, Burstein S, et al. Three-year of a randomized prospective trial of methionyl human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome. J Pediatr 1988; 113(2): 393-400.

23. Hofman P, Cytfield WS, Robinson EM, Clavano A, Ambler GR, Cowell C. Factors predictive of response to growth hormone therapy in Turner syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab 1997; 10(1): 27-32.

24. Dacou-Voutetakis C, Karavanaki-Karanassiou K, Petrou V, Georgopoulos N, Maniati-Christidi M, Mavrou A. The growth pattern and final height of girls with Turner syndrome with and without human growth hormone treatment. Pediatrics 1998; 101(4): 663-8.

25. Ross JL, Long LM, Skerda M, Cassorla F, Loriaux L, Cutler Jr GB. Growth response relationship between growth hormone dose and short-term growth in patients with Turner's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63(4): 1028-30.

26. Lagrou K, Xhrouet-Heinrichs D, Heinrichs C, Craen M, Chanoine JP, Malvaux P, et al. Age-related perception of stature acceptance of therapy and psychosocial functioning in human growth hormone-treated girls with Turner's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(5): 1494-501.

27. Hausler G, Schmitt K, Blümel P, Plöchl E, Waldhör TH, Frisch H. Insulin, insulin-like growth factor binding protein-1 and sex hormone-binding globulin in patients with Turner's syndrome: course over age in untreated patients and

effect of therapy with growth hormone alone and in combination with oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(2): 536-41.

28. Nilsson KO, Albertsson-Wikland K, Alm J, Aronson S, Gustafsson J, Hagenäs L, et al. Improved final height in girls with Turner's syndrome treated with growth hormone and oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(2): 635-40.

29. Vanderschueren-Lodeweyckx M, Massa G, Maes M, Craen M, Vliet GV, Heinrichs C, et al. Growth-promoting effect of growth hormone and low dose ethinyl estradiol in girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(1): 122-6.

30. Ross JL, Cassorla F, Carpenter G, Long LM, Rougster MS, Loriaux L, et al. The effect of short term treatment with growth hormone and ethinyl estradiol on lower leg growth rate in girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67(3): 515-8.

31. Rudman D, Goldsmith M, Kutner M, Klackston D. Effect of growth hormone and oxandrolone singly and together on growth rate in girls with X chromosome abnormalities. *J Pediatr* 1980; 96(1): 132-5.

32. Sybert VP. Adult height in Turner syndrome with and without androgen therapy. *J Pediatr* 1984; 104(3): 365-9.

33. Naeraa RW. Oestrogen and growth hormone treatment. In: Konradsen B, Nielsen J, Sorensen G, editors. 1<sup>st</sup> European Turner contact group meeting. Copenhagen: Romer grafik; 1996 p.30-6.

34. Nielsen J. Quality of life women with Turner's syndrome. In: Konradsen B, Nielsen J, Sorensen G, editors. 1<sup>st</sup> European Turner contact group meeting. Copenhagen: Romer grafik; 1996 p.37-43.

35. Hamil PVV, et al. NCHS growth curves for children birth to 18 years. Washinton DC: National Center of Health Statistics 1977; series11: 165.

36. Nielsen J. Prenatal counselling when Turner's syndrome is the diagnosis. In: Konradsen B, Nielsen J, Sorensen G, editor., 1<sup>st</sup> European Turner contact group meeting. Copenhagen: Romer grafik: 1996 p.15-24.
37. Silva PCA, Nascimento ML. Hipotireoidismo adquirido. In: Fernandes VR, Fischer Jr R, Pereira LDC, org. Manual de Terapêutica-Pediatria. 2ed. Florianópolis: Associação Catarinense de Medicina; 1999 p.269-71.
38. François R. Patología del ovario. In: Bertrand J, Rappaport R, Sigonenko PC, editores. Endocrinologia Pediátrica – Fisiologia – Fisiopatologia - Clínica. Barcelona: Salvat; 1987 p.389-403.
39. Donaldson MDC. Unresolved problems in the treatment of short stature for Turner syndrome. *International Growth Monitor* 1998; 8(1): 2-9.
40. Raiti S, Moore WV, Vliet GV, Kaplan SL. Growth-stimulating effects of human growth therapy in patients with Turner syndrome. *J Pediatr* 1986; 109(6): 944-9.
41. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, Brasel JA, Burstein S, Cara JF, et al. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effects on adult height. *J Pediatr* 1998; 132(2): 319-24.
42. Rongen-Westerlaken C, Es AV, Wit JM, Otten BJ, Keizer-Schrama SM, Drayer NM, et al. Growth hormone therapy in Turner's syndrome-impact of injection frequency and initial bone age. *Am J Dis Child* 1992; 146(7): 817-20.
43. Takano K, Shizume K, Hibi I, Ogawa M, Okada Y, Suwa S, et al. Update of growth hormone therapy in Turner syndrome-the results of a five year multicentric study of growth hormone treatment in Japan. In: Cowell CT, Ho KKY, Werther GA, editors. *Growth and Sexual Development proceedings*. Sydney: Harwood academic publishers; 1993 p.131-41.
44. Van den Broeck J, Massa GG, Attanasio A, Matranga A, Chaussain JL, Price DA, et al. Final height after long-term growth hormone treatment in Turner syndrome. *J Pediatr* 1995; 127(5): 729-35.

45. Ross JL, Long LM, Skerda M, Cassorla F, Kurtz D, Loriaux L, et al. Effect of low doses of estradiol on 6-month growth rates and predicted height in patients with Turner syndrome. *J Pediatr* 1986; 109(6): 950-3.
46. Price DA, Ranke MB. The influence of genotype on growth response and final height following growth treatment in Turner syndrome. *KIGS Report* 1994;11.

## **NORMAS ADOTADAS**

Foram adotadas as normas da Convenção de Vancouver – Canadá, 5ª edição, com adaptações: Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos Uniformes para Originais submetidos a Revistas Biomédicas. J Pediatr 1997; 73:213-24.



## RESUMO

A baixa estatura e o atraso no desenvolvimento sexual são as características mais frequentes da Síndrome de Turner (ST). O Hormônio de Crescimento (HC) aumenta a velocidade de crescimento (VC), mas o benefício na altura final permanece incerto. Este estudo tem como objetivos analisar os aspectos clínicos e avaliar o efeito do HC no padrão de crescimento e na previsão de estatura final (PEF) em meninas com ST.

Foram selecionadas 16 pacientes, em acompanhamento endocrinológico no Hospital Infantil Joana de Gusmão e Hospital Universitário-UFSC, que usaram HC por pelo menos dois anos. Foram formados dois grupos (8 pacientes cada): 1- meninas com até 10 anos de idade; 2- pacientes a partir de 10 anos.

As características físicas típicas da ST estavam presentes em 70% das meninas 45,XO. A Tiroidite de Hashimoto foi diagnosticada em 37,5% das pacientes.

A VC aumentou nos dois grupos se comparada à VC anterior ao tratamento. A PEF no grupo 1, após dois anos de uso do HC, foi semelhante à PEF anterior ao tratamento (147,8 vs 146,2 cm). No grupo 2 houve aumento na PEF (139,8 vs 146,3 cm).

Pacientes 45,XO apresentam características típicas da ST com maior frequência. A alteração endócrina mais comum é a Tiroidite de Hashimoto.

O HC estimula o crescimento a curto prazo nos dois grupos, mas aumenta a PEF somente em meninas maiores de 10 anos.

## SUMMARY

The low height and the delayed sexual development are the most frequent characteristics of Turner syndrome (TS). Growth hormone (GH) increases growth speed (GS), but the benefit to final height remains uncertain. The present study has as a goal to analyze clinical aspects and to evaluate the effect GH has on growth patterns and also in the final height prevision (FHP) in girls who exhibit TS.

Sixteen patients were selected, who had been using GH for at least 2 years and attended endocrinologic follow-up at Joana de Gusmão Children Hospital and the University Hospital (UFSC). Two groups were formed, with 8 patients each: 1- girls up to 10 years old; 2- patients older than 10 years.

Typical physical characteristics were observed on 70% of the 45,XO girls. Hashimoto lymphocytic thyroiditis was diagnosed on 37.5% of the patients.

GS was seen to have increased in both groups when compared to GS previous to treatment; FHP for group 1, after a 2-year use of GH, was similar to that before treatment (147.8 cm x 146.2 cm). For group 2, there had been an increase of FHP (139.8 cm x 146.3 cm).

Greater frequency of typical TS characteristics is presented by 45.XO patients. The most common endocrine alteration is Hashimoto lymphocytic thyroiditis.

GH stimulates growth on a short term basis for both groups, but increases the FGP only for girls older than 10 years.

## APÊNDICES

## APÊNDICE 1

### FICHA DE COLETA DE DADOS: ASPECTOS CLÍNICOS E TRATAMENTO DA BAIXA ESTATURA COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO NA SÍNDROME DE TURNER

Nome da paciente:

Data de nascimento:

Endereço:

Peso ao nascer:

Altura ao nascer:

Data do diagnóstico:

Idade cronológica no diag:

Idade óssea no diag:

Peso no diag:

Altura no diag:

Altura dos pais – pai:

Cariótipo:

mãe:

Cardiopatias associadas

( ) sim

( ) não

• Ecocardiograma

( ) sim

( ) não

Resultado:

Alterações renais

( ) sim

( ) não

• USG abdominal

( ) sim

( ) não

Resultado:

Aspecto das gônadas

• USG pélvica

( ) sim

( ) não

## Resultado:

Alterações auditivas                      ( ) sim                      ( ) não

- Audiometria:

Início da Pubarca:

Características Clínicas:

Exames Laboratoriais no Diagnóstico:

- Hemograma                      Ht:                                      Hb:
- Glicemia:
- Colesterol total e frações:
- Triglicerídios:
- TSH:                                      • T4 Livre:                      • T4:                                      • T3:
- Anticorpos anti-tireoideanos:
- FSH:                                      • LH:                                      • estradiol:
- Eletrólitos:
- Fosfatase alcalina:
- EPU:
- EPF:
- TGO:                                      • TGP:
- Uréia:                                      • Creatinina:
- Ácido Úrico:
- Teste HC clonidina:

## TRATAMENTO COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO (HC)

- Idade cronológica no início do TTO:
- Idade óssea no início do TTO:
- Peso no início do TTO:
- Altura no início do TTO:
- Esquemas terapêuticos:
  1. Somente HC  
Dose:
  2. Outra Medicação usada inicialmente:  
Dose:
  3. Associação com oxandrolona a partir de:  
Dose:
  4. Associação com estrogênio a partir de:  
Dose:
- Velocidade de Crescimento (cm/ano) –
  - 1° Ano:
  - 2° Ano:
  - 3° Ano:
  - 4° Ano:
  - 5° Ano:
- Tempo de uso do HC:
- Altura final:
- Efeitos Colaterais do uso do HC:

- CONTROLE DO TRATAMENTO (TRIMESTRAL):

DATA								
Id. Cron.								
Id. Óssea								
Peso								
Altura								
FC								
PA								
Ht								
Hb								
Leucóc.								
Plaq.								
Glic.								
EPU								
EPF								
TGO								
TGP								
Uréia								
Creat.								
Ác.Úrico								
TSH								
T4I								
T4								
T3								
Ac.anti-Tireoid.								
FSH								
LH								
Estradiol								
Col. T								
HDL								
LDL								
TGC								
Ca <sup>+2</sup>								
Fosf.								
FA.								

Observação:

## APÊNDICE 2





TCC  
UFSC  
PE  
0399  
Ex.1

N.Cham. TCC UFSC PE 0399  
Autor: Vechia, Flaviana D  
Titulo: Síndrome de Turner : aspectos c  
972802673 Ac. 253995  
Ex.1 UFSC BSCCSM

