

# Síndrome de Turner - sugestão de protocolo de condutas em crianças e adolescentes

## Turner Syndrome - suggestion of protocol of conduct in children and teenagers

Mayara Teixeira Alexandrino Sales<sup>1</sup>. Lívia Vasconcelos Martins<sup>1</sup>. Nancy Pereira Dantas Linhares<sup>1</sup>. Raíssa Almeida Barros de Oliveira Pereira<sup>1</sup>. Milena Silva Sousa<sup>1</sup>. Luciana Felipe Férrer Aragão<sup>1</sup>. Annelise Barreto de Carvalho<sup>1</sup>. Ana Paula Dias Rangel Montenegro<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

A síndrome de Turner (ST) ocorre em 1 a cada 2.000-4.000 meninas e pode afetar múltiplos órgãos ao longo de todos os estágios da vida, necessitando de cuidados multidisciplinares. Este protocolo de condutas na ST foi elaborado com base no *Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting* e no *Turner syndrome: mechanisms and management*, como sugestão a ser aprovada para uso no complexo do Hospital Universitário Walter Cantídio - HUWC. O protocolo descreve as manifestações clínicas da síndrome, os critérios para suspeição e indicação da análise cromossômica, os rastreios necessários no momento do diagnóstico e ao longo da vida e as recomendações para uso do hormônio de crescimento (GH) e para a terapia de reposição hormonal (TRH) nos casos confirmados.

**Palavras-chave:** Síndrome de Turner. Hormônio do Crescimento Humano. Terapia de Reposição Hormonal.

### ABSTRACT

Turner syndrome (TS) occurs in 1 in every 2000-4000 girls and can affect multiple organs throughout all stages of life, requiring multidisciplinary care. This protocol of conduct in TS was prepared based on the “Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting” and on the “Turner syndrome: mechanisms and management” as a suggestion to be approved for use in the Walter Cantídio University Hospital complex - HUWC. The protocol describes the clinical manifestations of the syndrome, the criteria for suspicion and indication of chromosomal analysis, the screenings needed at the time of diagnosis and throughout life, and the recommendations for the use of growth hormone (GH) and for hormone replacement therapy (HRT) in confirmed cases.

**Keywords:** Turner syndrome. Human Growth Hormone. Hormone Replacement Therapy.

**Autor correspondente:** Mayara Teixeira Alexandrino Sales, Rua Moreira de Sousa, 903, Parquelândia, Fortaleza, Ceará. CEP: 60450-080. E-mail: mayaralexandrino@gmail.com

**Conflito de interesses:** Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 05 Ago 2021; Revisado em: 11 Out 2022; Aceito em: 15 Mai 2023.

## INTRODUÇÃO

Esta sugestão de protocolo foi elaborada com base no *Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting* e no *Turner syndrome: mechanisms and management* com o propósito de facilitar e uniformizar as condutas para crianças e adolescentes com síndrome de Turner (ST) no complexo do Hospital Universitário Walter Cantídio - HUWC.

A ST ocorre em 1 a cada 2.000-4.000 meninas e pode afetar múltiplos órgãos ao longo de todos os estágios da vida, necessitando de cuidados multidisciplinares. É uma desordem cromossômica caracterizada pela presença de um cromossomo X intacto e ausência completa ou parcial do segundo cromossomo sexual, em associação com uma ou mais manifestações clínicas.<sup>1,2</sup>

As principais anormalidades cromossômicas são a monossomia do X (45, X - 40-50% dos casos), o mosaicismos (45, X/46, XX - 15-25% dos casos), a presença de isocromossomo (20%) e cromossomo X em anel em poucas mulheres. Material do cromossomo Y está presente em 10-12% das mulheres e dessas, cerca de 3% são 45, X/46, XY.<sup>3</sup>

A ocorrência da ST não está associada a idade materna avançada. No período pré-natal, podem ser observadas, através de ultrassonografia, as seguintes anormalidades: aumento da translucência nucal, higroma cístico, coarctação da aorta e defeitos cardíacos do lado esquerdo, braquicefalia,

anormalidades renais, polidrâmnio ou oligodrâmnio e restrição do crescimento intrauterino.<sup>4</sup>

Este protocolo é uma sugestão a ser aprovada para uso no HUWC.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Os sinais dismórficos das portadoras de ST incluem: face triangular, implantação baixa dos cabelos na nuca, ptose palpebral, pregas epicânticas, estrabismo, orelhas proeminentes, micro e retrognatismo, palato ogival, nevos pigmentados, pescoço alado e curto, tórax em escudo, hipertelorismo mamário, mamilos hipoplásicos, cúbito valgo, linfedema residual em membros, encurtamento do quarto metacarpo e metatarso, unhas hiperconvexas<sup>4</sup> (Figura 1). O quadro dismórfico é extremamente variável, desde quadros exuberantes até meninas com pouquíssimos dismorfismos.<sup>5</sup>

Dentre as manifestações clínicas (Quadro 1), a baixa estatura é o sinal mais constante, presente em 95% dos casos. O comprimento ao nascimento é cerca de meio a um desvio-padrão abaixo da média. Ocorre redução discreta da velocidade de crescimento do nascimento até dois a três anos de idade e mais acentuada dos três aos 14 anos e ausência do estirão puberal.<sup>6</sup> A média de estatura final espontânea é cerca de 20 cm menor do que em mulheres em geral e em um estudo brasileiro a média de estatura final de 58 pacientes, sem tratamento, foi de 144,8cm.<sup>7</sup>

Figura 1. Alterações fenotípicas da síndrome de Turner.



Fonte: arquivo pessoal (consentido pelos pais).

**Quadro 1.** Anormalidades mais frequentes na síndrome de Turner e a prevalência aproximada.<sup>1</sup>

Característica	Frequência (%)
<b>Falência do crescimento e redução da altura adulta</b>	95-100
<b>Falência do crescimento durante o primeiro ano de vida</b>	50
<b>Endocrinopatias</b>	
Intolerância à glicose	15-50
Diabetes tipo 2	10
Diabetes tipo 1	incerto
Tireoidite e hipotireoidismo	15-30
Hipertensão	50
Composição corporal androide	incerto
<b>Desordens gastrointestinais e hepáticas</b>	
Elevação das enzimas hepáticas	50-80
Doença celíaca	8
Doença inflamatória intestinal	2-3
<b>Características fenotípicas</b>	
<b>Oculares</b>	
Epicanto	20
Miopia	20
Estrabismo	15
Ptose	10
<b>Auditivas</b>	
Infecção da orelha média	60
Defeito auditivo	30
Deformidades da orelha externa	15
<b>Orais</b>	
Micrognatia	60
Palato ogival	35
Desenvolvimento dentário anormal	incerto
<b>Cervicais</b>	
Baixa implantação posterior dos cabelos	40
Pescoço largo e curto	40
Pescoço alado	25
<b>Torácicas</b>	
Tórax largo	30
Mamilos invertidos	5
<b>Pele, unhas e cabelos</b>	
Linfedema de mãos e pés	25
Múltiplos nevus pigmentados	25
Hipoplasia/distrofia das unhas	10
Vitiligo	5
Alopécia	5

Continua.

Conclusão.

**Quadro 1.** Anormalidades mais frequentes na síndrome de Turner e a prevalência aproximada.<sup>1</sup>

Característica	Frequência (%)
<b>Esqueléticas</b>	
Atraso da idade óssea	85
Diminuição do conteúdo mineral ósseo	50-80
Cúbito valgo	50
Quarto metacarpo curto	35
Genu valgo	35
Luxação congênita do quadril	20
Escoliose	10
Deformidade de Madelung	5
<b>Cardíacas</b>	
Valva aórtica bicúspide	15-34
Coarctação da aorta	7-14
Dilatação/aneurisma da aorta	3-42
<b>Renais</b>	
Rim em ferradura	10
Posição anormal ou duplicação da pelve renal, ureteres ou bexiga	15
Aplasia renal	3
<b>Problemas neurocognitivos e psicossociais</b>	
Imaturidade emocional	40
Desordem de aprendizagem específica (não verbal)	40
Problemas psicológicos e de comportamento	25

O hipogonadismo é observado na maioria das mulheres com ST e se caracteriza por níveis elevados de gonadotrofinas hipofisárias e baixos de estradiol, em decorrência da presença de gônadas disgenéticas. A evolução da puberdade espontânea é em geral lenta ou incompleta e os ciclos menstruais, quando ocorrem, costumam ser irregulares ou com amenorreia secundária.<sup>5</sup> A fertilidade espontânea pode ocorrer em 4,8 a 7,6% das mulheres com ST, mas a frequência de abortos espontâneos é alta (30,8-45,1%). É consenso na literatura que deve ser feita gonadectomia profilática em pacientes com cromossomo Y em sua constituição, devido ao risco estimado de 10% de gonadoblastoma e/ou disgerminomas nas gônadas disgenéticas.<sup>2</sup>

Entre as anormalidades congênitas que podem ocorrer em vários sistemas, aquelas que acometem o sistema cardiovascular merecem atenção especial. As anomalias cardiovasculares afetam 23% a 50% das portadoras de ST e são a principal causa de óbito precoce. Elas ocorrem principalmente do lado esquerdo do coração e as mais comuns são valva aórtica bicúspide (15-30%) e coarctação da aorta (7-18%), com risco de aneurisma aórtico e suas complicações como dissecação e ruptura.<sup>4</sup>

## DIAGNÓSTICO

A definição tradicional de ST implicava a presença das características físicas típicas, entretanto, atualmente, a falência do crescimento linear, a insuficiência ovariana (atraso puberal), a perda auditiva neurosensorial precoce, típicas anormalidades congênitas cardiovasculares, renais e esqueléticas, mesmo na ausência de estigmas clássicos, deve levar a suspeição do diagnóstico de ST.<sup>1</sup>

Os critérios para suspeição da ST e indicação da análise cromossômica (cariótipo) são: higroma cístico fetal ou hidropisia (especialmente quando grave); baixa estatura idiopática; defeito cardíaco congênito obstrutivo do lado esquerdo; atraso da puberdade/menarca inexplicado; infertilidade e/ou características faciais típicas. Além desses critérios, a presença de pelo menos duas das seguintes características levam à suspeição de ST: anomalia renal; deformidade de Madelung; problemas neuropsicológicos e/ou psiquiátricos; nevus múltiplos típicos ou melanocíticos; displasia ou hiperconvexidade das unhas; outros defeitos cardíacos congênitos e/ou perda auditiva com < 40 anos de idade associada a baixa estatura.<sup>1</sup>

Todos os casos suspeitos deverão realizar cariótipo com 20 células, como recomendado pelo Colégio Americano de Genética Médica. Se o mosaïcismo é fortemente suspeito, mas não foi demonstrado com o cariótipo padrão, avaliação adicional de metafíses ou estudo FISH poderão ser realizados. Embora o cariótipo de sangue periférico seja usualmente adequado, um segundo tecido, como fibroblastos da pele, células da mucosa oral ou células epiteliais da bexiga na urina, pode ser examinado,

se há forte suspeita clínica de ST, a despeito de cariótipo do sangue normal, ou com baixos níveis de mosaïcismo. Uma vez confirmado o diagnóstico, é recomendado o rastreio das comorbidades associadas a ST, que podem estar presentes desde o período neonatal (alterações congênitas) ou que podem se desenvolver ao longo da vida, como osteoporose, perda auditiva, doenças autoimunes, além de condições que aumentam o risco cardiovascular destas pacientes (Quadro 2).<sup>1</sup>

**Quadro 2.** Recomendações para rastreio de comorbidades associadas a síndrome de Turner.<sup>1</sup>

	Ao diagnóstico	Após o diagnóstico (infância)	Após o diagnóstico (adulto)
Exame de pele	Sim	Anualmente	Anualmente
TSH e T4L	Sim	Anualmente	Anualmente
TGO/TGP/FA/GGT		Anualmente (após 10 anos)	Anualmente
HbA1c/glicemia de jejum		Anualmente (após 10 anos)	Anualmente
Lipidograma		Anualmente (após 10 anos)	Anualmente
25-OH-Vitamina D		A cada 2-3 anos (a partir de 9 anos)	A cada 3-5 anos
Antitransglutaminase e antiendomísio		A cada 2 anos (a partir de 2 anos)	Com sintomas sugestivos
FSH		Aos 10 anos	
Ultrassonografia de rins e vias urinárias	Sim		
Densitometria óssea			A cada 5 anos e quando descontinuado estrógeno
Avaliação cardiológica (ECG e ECO ou RM)	Sim	A cada 5 anos (na ausência de alterações)	A cada 5 anos (na ausência de alterações)
Avaliação esquelética	Sim - para displasia congênita do quadril no RN	5-6 anos e 12-14 anos	
Avaliação otorrinolaringológica/audiometria	Sim	A cada 3 anos	A cada 5 anos
Avaliação oftalmológica	Sim		
Avaliação odontológica	Sim		
Avaliação psicológica	Sim	Seguimento escolar	

**Nota:** TSH: hormônio tireoestimulante, T4L: tiroxina livre, TGO: transaminase glutâmico oxalacética, TGP: transaminase glutâmico pirúvica, FA: fosfatase alcalina, GGT: gama glutamiltransferase, HbA1c: hemoglobina glicada, FSH: hormônio folículo estimulante, ECG: eletrocardiograma, ECO: ecocardiograma, RM: ressonância magnética, RN: recém-nascido.

## TRATAMENTO

O acompanhamento e tratamento das pacientes com ST deve ser realizado de forma multidisciplinar e inclui a promoção do crescimento, a reposição de esteróides sexuais, a correção das anomalias congênitas e a terapia de patologias adquiridas.<sup>4</sup> Abaixo constam as principais informações quanto ao tratamento da baixa estatura e do hipogonadismo.

Há evidências de que o uso do hormônio de crescimento humano recombinante (rhGH) em doses suprafisiológicas melhora o crescimento e a altura final das pacientes. Na revisão da Cochrane Library de 2007, em dois estudos foi demonstrado um incremento de 3 cm na velocidade de crescimento anual nas meninas tratadas com rhGH comparadas às não tratadas e, em um deles, um incremento de 2 cm/ano, após dois anos

de tratamento. Nesse mesmo estudo, as meninas tratadas alcançaram uma altura final de  $148 \pm 6$  cm, 7 cm a mais que as não tratadas, estatisticamente significativa, correspondendo a uma variação de  $1,6 \pm 0,6$  no escore de desvio-padrão de altura, indicando um crescimento de recuperação. Embora os efeitos adversos graves do rhGH sejam raros, deve-se ter um cuidado especial nestas meninas, devido a própria condição.<sup>8</sup>

O hormônio de crescimento humano recombinante (rhGH) está indicado nos casos confirmados nas seguintes circunstâncias: evidência de falha do crescimento (por exemplo, velocidade de crescimento abaixo do percentil 50 observada durante seis meses, sem outra causa tratável de crescimento deficiente), baixa estatura ou grande probabilidade de baixa estatura (por exemplo, pais baixos e previsão de altura final baixa ou idade puberal no momento do diagnóstico).<sup>1</sup>

Várias linhas de evidência indicam que o início do tratamento em idade mais jovem é associado com melhores resultados. Assim, nos casos em que estiver indicado o GH, este deve ser iniciado o mais precocemente possível, em torno dos 4 a 6 anos de idade. É recomendado associar oxandrolona ao tratamento com rhGH, a partir dos 10 anos de idade, se o diagnóstico da ST foi atrasado e/ou se a previsão da altura final for insatisfatória com o uso do rhGH isoladamente.<sup>1</sup> O hormônio recombinante é dispensado pelo Ministério da Saúde para uso a partir dos 2 anos de idade, sendo critério de inclusão a idade óssea inferior a 14 anos.<sup>9</sup> As recomendações de dose de rhGH e de acompanhamento das crianças em uso do hormônio estão resumidas no Quadro 3.

**Quadro 3.** Recomendações para o uso do rhGH na síndrome de Turner.<sup>1</sup>

Indicado para os casos em que a VC esteja abaixo do percentil 50 sem outra causa tratável e para os casos com baixa estatura estabelecida ou com grande probabilidade de baixa estatura.
Iniciar idealmente entre 4-6 anos de idade.
Dose: 45-50ug/kg/dia ou 1,3-1,5mg/m <sup>2</sup> /dia (0,15UI/kg/dia ou 4.0-4.5UI/m <sup>2</sup> /dia); aumentar para 68ug/kg/dia (0,2UI/kg/dia) se o potencial de altura adulta estiver comprometido ou o início do tratamento foi tardio.
Realizar consultas a cada 4-6meses.
Realizar dosagem de IGF-1, HbA1c e glicemia jejum a cada 6 meses e idade óssea anualmente
Associar oxandrolona a partir de 10 anos idade (na dose de 0,03-0,05mg/kg/dia) se o diagnóstico de síndrome de Turner foi atrasado e/ou se a previsão de estatura final for insatisfatória com uso de GH isoladamente.
Suspender o GH se a VC for inferior a 2cm/ano, após atingir a altura esperada ou se a idade óssea for igual ou superior a 14 anos.

**Nota:** rhGH: hormônio de crescimento humano recombinante, VC: velocidade de crescimento, IGF-1: somatomedina C, HbA1c: hemoglobina glicada.

A segurança a longo prazo do uso do GH na ST é controversa, porém o Estudo Internacional de Baixa Estatura de 2017 não revelou aumento do risco de mortalidade nesse grupo após um tempo médio de tratamento de 5 anos.<sup>3</sup>

A terapia de reposição hormonal (TRH) tem o objetivo de induzir a puberdade, manter a feminização e reduzir a morbimortalidade da ST. Deve ser iniciada entre 11-12 anos de idade em casos com níveis elevados de FSH e LH. É sugerido o estradiol em baixa dose, administrado por via sistêmica, de preferência por via transdérmica, com aumento gradual em 2-3 anos para a dose de adulto. É recomendado adicionar progesterona após a ocorrência do primeiro sangramento ou após dois anos do tratamento com estrógeno.<sup>1,3</sup> Não há estudos sobre os efeitos da TRH na longevidade de mulheres com ST. No entanto, a deficiência de estrogênio na pré-menopausa

em outras populações leva a um risco aumentado de acidente vascular cerebral, doença cardíaca isquêmica e morte precoce, o que sugere que na ST a TRH também será benéfica. Uma metanálise sobre os efeitos da TRH a longo prazo na saúde cardiovascular e óssea, incluindo 25 estudos com um total de 771 mulheres com ST, mostrou aumento da densidade mineral óssea, independentemente da via de administração, e aumento do HDL pela via transdérmica.<sup>3</sup> As opções de reposição estrogênica para feminização de adolescentes com ST e as demais recomendações para a terapia de reposição hormonal estão descritas no Quadro 4.

**Quadro 4.** Recomendações para a terapia de reposição hormonal (TRH) na síndrome de Turner.

TRH
Estrógeno
Iniciar entre 11-12 anos e aumentar até dose de adulto em 2-3anos (aumentar 25-100% a cada 6 meses)
Preferência: dose baixa de estradiol, preferencialmente transdérmico ou sistêmico
Sugestões
- Estradiol transdérmico (System®25mcg, Estradot® 25mcg) Aplicar 2 vezes por semana
• 1/4 do adesivo – 12 meses
• 1/2 do adesivo – 6 a 12 meses
• 1 unidade do adesivo – 6 meses
- 17 beta estradiol oral (Primogyna® 1mg, Estrofem® 1mg, Natifa® 1mg)
• 0,5mg/dias alternados – 12meses
• 0,5mg/dia – 6 a 12meses
• 1mg/dia – 6meses
• 2 x 1mg/dia SN
Progestágeno
Iniciar após menarca ou 2 anos após início do tratamento com estrógeno
Sugestão
- Medroxiprogesterona (Provera® 10mg, Farlutal® 10mg, Acetoflux® 10mg)
• 5 a 10mg/dia - 7-10dias/mês (sugestão: do primeiro ao décimo dia do mês)
Gonadectomia – se cariótipo com fragmento Y

## REFERÊNCIAS

1. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(3):G1-70.
2. Bondy CA; Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):10-25.
3. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(10):601-14.
4. Guerra AT, Guerra G Júnior. Menino ou Menina? Os Distúrbios da Diferenciação do Sexo. Curitiba: Appris Editora; 2019.
5. Miguel J Neto, Carvalho AB, Marques AP, Guerra G Júnior, Maciel AT. New approach to phenotypic variability and karyotype-phenotype correlation in Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(4):475-9.
6. Davenport ML, Punyasavatsut N, Gunther D, Savendahl L, Stewart PW. Turner syndrome: a pattern of early growth failure. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88(433):118-21
7. Lemos SH, Morcillo AM, Baptista MT, Guerra G Jr, Guerra AT. Spontaneous final height in Turner's syndrome in Brazil. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20(11):1207-14.
8. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD003887
9. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta Nº 15, de 9 de maio de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome de Turner [Internet]. Brasília, 2018 [acesso em:12 maio 2021]. Disponível: [https://www.in.gov.br/web/guest/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/15747081/do1-2018-05-24-portaria-conjunta-n-15-de-9-de-maio-de-2018-15747077](https://www.in.gov.br/web/guest/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/15747081/do1-2018-05-24-portaria-conjunta-n-15-de-9-de-maio-de-2018-15747077)

### Como citar:

Sales MT, Martins LV, Linhares NP, Pereira RA, Sousa MS, Aragão LF, et al. Síndrome de Turner - sugestão de protocolo de condutas em crianças e adolescentes. *Rev Med UFC*. 2023;63(1):1-7.