

Síndrome de Turner, Várias Formas de Apresentação da Mesma Doença

Ana Pinheiro¹, Laura Martins¹, Isabel Fernandes²

RESUMO

A Síndrome de Turner é uma doença genética com uma incidência estimada de 1/2500 nados vivos do sexo feminino. Fenotipicamente apresenta um largo espectro de manifestações clínicas desde malformações cardíacas graves com diagnóstico no período neonatal, até pequenas alterações fenotípicas *minor*. A baixa estatura e falência gonadal, com diferentes graus de intensidade, são quase constantes. Para além das manifestações cardíacas outras alterações se associam nomeadamente renais, cutâneas, esqueléticas e neurológicas.

Os autores descrevem quatro casos clínicos de Síndrome de Turner com diferentes apresentações clínicas e diagnóstico em diferentes etapas do desenvolvimento: no período neonatal em recém-nascida com fenótipo característico; na infância numa criança com baixa estatura; na adolescência em duas irmãs gémeas com atraso pubertário.

As alterações físicas na Síndrome de Turner são frequentemente leves e nem sempre se apresenta com as manifestações típicas, como o linfedema, *pterigium coli*, baixa implantação do cabelo, baixa estatura e *cubitus valgus*, dificultando e atrasando por vezes o diagnóstico.

Palavras-chave: Síndrome de Turner, linfedema, *pterigium coli*, baixa estatura, atraso pubertário

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Turner (ST) afecta 1 em cada 2500 recém-nascidos vivos do sexo feminino⁽¹⁾, sendo uma das doenças genéticas mais frequentemente observadas em Pediatria⁽²⁾. Caracteriza-se pela ausência, total ou parcial, de um dos cromossomas X^(2,3), tendo cerca de metade das crianças monossomia X (45,X)^(3,4). As restantes podem apresentar anomalias estruturais do cromossoma X tais como a duplicação do braço longo concomitantemente com a deleção do braço curto de um dos cromossomas X formando um isocromossoma (isoXq), a formação de um anel (rX) ou uma deleção no braço curto ou longo (Xp- ou Xq-)^(3,4). Estas alterações aparecem muitas vezes associadas a mosaïcismo de uma ou mais linhas celulares adicionais⁽³⁾, e frequentemente estão associadas a fenótipos idênticos ao do cariotipo clássico. Mosaïcismo para uma linha celular contendo um Y (45,X/46,XY) ocorre em 5% dos casos⁽⁵⁾. Na maioria das crianças, o cromossoma X normal é de origem materna^(4,5).

Apesar de ter sido descrita pela primeira vez em 1938¹, nos últimos anos o conhecimento sobre a genética, a sua história natural e complicações na idade adulta avançou substancialmente^(2,3).

A correlação fenótipo/genótipo é geralmente fraca, e a variabilidade fenotípica pode estar relacionada com diferentes graus e padrões tecidulares de mosaïcismo oculto⁽⁴⁾. No entanto, estudos moleculares identificaram alguns genes que podem estar envolvidos na sua expressão clínica, nomeadamente o gene *SHOX*⁽³⁾. A deficiência do *SHOX* explica algumas das características do ST sobretudo a baixa estatura⁽³⁾. Crianças com pequenas deleções distais do braço curto (Xp-) incluindo o gene *SHOX* apresentam fre-

quentemente baixa estatura e outras alterações esqueléticas típicas do ST, mas a maioria tem um baixo risco de falência ovária e não devem ser diagnosticadas como ST se a banda Xp22.3 estiver presente⁽⁶⁾. Por outro lado, as deleções do braço longo distais ao Xq24 originam geralmente amenorreia primária ou secundária, sem baixa estatura ou outras características de ST, pelo que falência ovária prematura é o diagnóstico mais correcto⁽⁶⁾.

O diagnóstico é colocado por suspeição clínica na presença das características fenotípicas consistentes com ST, como a baixa estatura e a disgenésia gonadal, e a confirmação é citogenética, através da análise cromossómica⁽²⁾. Pode apresentar um largo espectro de manifestações, de gravidade variável, desde doença cardíaca congénita neonatal grave até baixa estatura e atraso pubertário em crianças ou adolescentes saudáveis⁽²⁾. O risco aumentado de dissecação aórtica na adolescência e vida adulta é provavelmente o problema médico mais grave, no entanto, a falência ovária parece ser o mais incapacitante⁽⁷⁾.

É uma doença multissistémica, com necessidade de acompanhamento por várias especialidades, devendo o Pediatra funcionar como elemento coordenador, ajudando posteriormente na transferência para os cuidados de saúde adequados na vida adulta⁽²⁾.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1: Criança do sexo feminino, gestação não vigiada, parto de termo eutócico, com peso à nascença de 2.800g. Alterações fenotípicas à nascença, pele redundante e linfedema das mãos e pés, pelo que foi logo pedido cariotipo do sangue periférico, confirmando-se o diag-

Nascer e Crescer 2009; 18(3): 152-155

¹ Internato Complementar de Pediatria, Hospital do Espírito Santo de Évora, EPE

² Serviço de Pediatria, Hospital do Espírito Santo de Évora, EPE

nóstico de ST (45,X). Desenvolvimento estatura ponderal (DEP) sempre inferior ao percentil P₅ (Figura 1), fenotipicamente com hipertelorismo, pterigium coli, cabelo de implantação baixa e mamilos afastados. Apresenta queratoconus e oti-te média aguda (OMA) de repetição, mas sem défices auditivos. Aos 9 anos iniciou hormona de crescimento (HC) e aos 15 anos estrogénios, mas sempre com mau cumprimento terapêutico. Aos 21 anos, estatura de 136 cm (estatura alvo de 159 cm), idade óssea (IO) de 15 anos, estádios de Tanner P1M1. Sem outras comorbilidades.

Caso 2: Criança do sexo feminino, referenciada aos 7 anos de idade à consulta de Pediatria por baixa estatura. Antecedentes pessoais irrelevantes, para além de uma estatura sempre inferior

ao P₅. Harmoniosa no exame objectivo (EO), sem alterações fenotípicas evidentes. Dos exames complementares de diagnóstico realizados para o estudo de baixa estatura destaca-se um cariotipo do sangue periférico 45,X/47,XXX (Figura 2). Tem um bom aproveitamento escolar, avaliação cardíaca, renal, oftalmológica e auditiva sem alterações. Função tiroideia normal. Velocidade de crescimento de 3cm/ano e IO aos 8 anos de 6 anos e 10 meses.

Casos 3 e 4: Adolescentes, gémeas monozigóticas, referenciadas aos 15 anos de idade por baixa estatura e atraso pubertário. Para além de DEP<P₅ e dificuldades alimentares nos primeiros meses de vida, restantes antecedentes pessoais irrelevantes. No exame objectivo destacava-se em ambas as irmãs implantação posterior de cabelo baixa, pavilhões auriculares proeminentes, palato ogival, mamilos afastados e cúbitos valgus. Apresentavam ainda miopia. Estádios de Tanner P3M3. A Radiografia das mãos evidenciou encurtamento do 4º e 5º metacarpo e Idade óssea de 13 anos (Figura 3). Útero de pequeno volume na ecografia pélvica. O cariotipo do sangue periférico (45,X) confirma o diagnóstico de ST em ambas as irmãs. Sem outras alterações. Iniciaram terapêutica com

estrogénios, com obtenção de períodos menstruais regulares.

DISCUSSÃO

A ST é uma das anomalias genéticas mais comuns, mas nem sempre o diagnóstico é precoce, nos primeiros anos de vida, atendendo às variadas características fenotípicas mais ou menos evidentes que a caracterizam.

A identificação precoce destas crianças após confirmação genética requer seguimento adequado tendo em atenção as alterações endócrinas, cardiovasculares e psicossociais na infância e na adolescência.

A suspeição clínica pode ocorrer de imediato no recém-nascido, que se apresenta com linfedema do dorso das mãos e dos pés ou com pele redundante, principalmente na região do pescoço⁽³⁾, como aconteceu no primeiro caso clínico descrito. No período neonatal podemos ainda associar o baixo peso e comprimento diminuído e alterações cardíacas a esta síndrome. Em qualquer criança do sexo feminino com edema cardíaco, coração esquerdo hipoplásico ou coarctação da aorta é obrigatório suspeitar de ST, uma vez que está associada a uma frequência aumentada destas situações³. Em cerca de 1/5 a 1/3 das crianças com ST o diag-

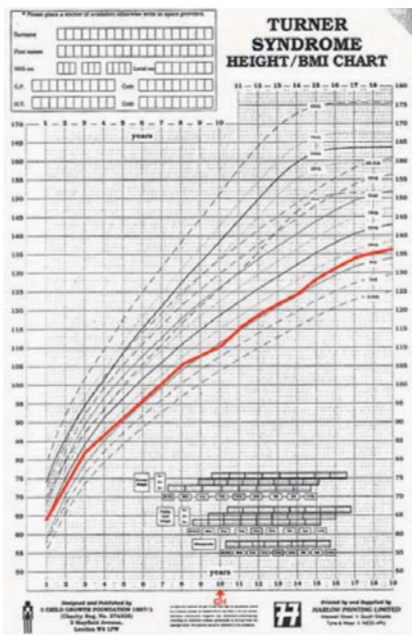


Figura 1 – Gráfico de evolução da estatura referente ao caso 1



Figura 2 – Cariotipo realizado no caso 2 (Mosaicismo 45X;47XXX)



Figura 3 – Radiografia das mãos com encurtamento do 4º e 5º metacarpo (caso clínico 3 e 4)

nóstico é feito nesta altura. Permite um acompanhamento precoce e identificação de outras malformações associadas, de alterações oftalmológicas e auditivas e possibilita a instituição de terapêutica nomeadamente hormona de crescimento numa idade mais precoce.

Durante a infância, algumas das características fenotípicas associadas são a baixa estatura, *pterygium coli*, inserção posterior de cabelo baixa, pavilhões auriculares proeminentes e baixamente implantados, epicanto, ptose, esclerótica azul, mandíbula pequena, palato ogival, tórax alargado com mamilos afastados, *pectus excavatum*, escoliose, deformidade de Madelung, *cubitus valgus*, 4º metacarpo ou metatarso curto, unhas hiperconvexas ou nevus em número aumentado.

A criança apresentada no caso clínico 2 para além da baixa estatura, não apresentava outros estigmas de ST, o que justifica o diagnóstico mais tardio. A desaceleração do crescimento estatural inicia-se por volta dos 18 meses⁽³⁾, e é progressivamente mais pronunciada e evidente com o passar dos anos⁽⁵⁾. Em qualquer criança com baixa estatura e com uma velocidade de crescimento inferior ao percentil 10 para a idade é obrigatória a realização de cariotipo, o que aconteceu neste caso.

Na adolescência, para além das características descritas, que muitas vezes passam despercebidas, é o atraso pubertário que faz geralmente suspeitar deste diagnóstico, embora 10-20% das raparigas tenha desenvolvimento mamário espontâneo e uma pequena percentagem possa apresentar períodos menstruais⁽⁵⁾. A baixa estatura associada ao atraso pubertário foi o motivo de referência à consulta de pediatria das duas irmãs gémeas apresentadas. Salientamos neste caso a presença de alguns aspectos fenotípicos que poderiam ter alertado os clínicos para este diagnóstico mais precocemente. O diagnóstico tardio nestes dois casos inviabilizou a terapêutica com HC.

Na presença de características típicas é obrigatória a realização do cariotipo do sangue periférico, o que aconteceu nos casos clínicos apresentados, confirmando o diagnóstico. Se a avaliação

inicial for normal mas a suspeição clínica for importante, deve ser pedido um estudo *Fluorescent in situ hybridation (FISH)* para excluir mosaicismo de baixo grau⁽²⁾.

Depois de efectuado o diagnóstico, deve ser feita avaliação ecográfica cardíaca, renal e pélvica. Para além das alterações já descritas, as crianças com ST podem ter atraso do desenvolvimento, dificuldades de aprendizagem, outras malformações cardíacas (válvula aórtica bicúspida, estenose aórtica, prolapso da válvula mitral), dificuldades alimentares, refluxo gastro-esofágico, hipotiroidismo, alterações oftalmológicas (estrabismo, ambliopia, cataratas) e auditivas (OMA recorrente, surdez neurosensorial), malformações renais (rim pélvico, rim em ferradura, duplicação do sistema colector), pelo que estas crianças têm que ser avaliadas multidisciplinarmente, por várias especialidades médicas. As crianças dos casos clínicos apresentados não apresentaram nenhuma das comorbilidades frequentemente associadas à ST.

A terapêutica com HC parece eficaz no aumento da estatura final, no entanto a idade óptima de início e a dose são variáveis consoante os centros estudados. As crianças com ST não têm normalmente défice de HC, mas apresentam uma restrição muito marcada do crescimento e sem tratamento a altura na idade adulta raramente ultrapassa 143 cm⁽⁶⁾. A identificação destas crianças é muito importante de forma a se instituir esta terapêutica na idade adequada. O envolvimento das famílias, compreensão da situação e cumprimento da administração de HC no domicílio, permite melhores resultados em termos da estatura final, o que não aconteceu no 1º caso, por baixa adesão à terapêutica. A HC pode ser associada a esteróides anabolizantes como a oxandrolona, em crianças com extrema baixa estatura ou mais velhas^(6,7). A terapêutica com estrogénios geralmente é necessária para induzir o desenvolvimento pubertário (o que aconteceu nos casos 3 e 4), só deve ser iniciada após doseamento da gonadotrofina sérica, e a sua administração deve reflectir o processo de uma puberdade normal⁽⁶⁾.

A ST está associada a riscos psicossociais significativos, incluindo o compo-

nente cognitivo, social e comportamental, pelo que um acompanhamento psicológico e médico especializado deverá ser desenvolvido desde a altura do diagnóstico ou a partir da entrada para a escola. O atraso pubertário pode exacerbar o impacto psicossocial negativo, associado a timidez excessiva, ansiedade social, início tardio da vida sexual e diminuição da taxa de casamento⁽⁶⁾.

Devem ser avaliadas periodicamente não só para controlo dos problemas médicos detectados durante a infância, mas também de forma a prevenir e detectar outras patologias com incidência aumentada nesta síndrome, nomeadamente osteoporose, hipertensão arterial, dislipidémia e diabetes⁽⁷⁾.

CONCLUSÕES

Apesar de ser uma das doenças genéticas mais conhecidas e observadas em Pediatria, a sua apresentação pleomórfica e muitas vezes subtil, origina um número considerável de diagnósticos tardios, pelo que é importante conhecer as suas características clínicas principais, e eventualmente pedir o cariotipo em todas as raparigas com cardiopatia congénita, baixa estatura não explicada ou atraso pubertário⁽²⁾. O acompanhamento deve ser multidisciplinar, não esquecendo aspectos neurofisiológicos e psicossociais, não só destas crianças como das suas famílias.

TURNER SYNDROME, SEVERAL PRESENTATIONS OF THE SAME DISEASE

ABSTRACT

Turner Syndrome is a genetic condition with an incidence of 1 in 2.500 live female births. It shows a large constellation of clinical features with different levels of severity, from major cardiac defects to minor phenotypic findings. Short stature and ovarian failure are almost a constant. Besides cardiovascular manifestations, girls may present other abnormalities, mainly renal, cutaneous, neurological and in the skeletal system.

The authors present four case reports of Turner Syndrome with different

clinical presentations: a newborn with phenotypic features at birth; a child with short stature; two adolescent twin sisters with failure of sexual maturation.

Clinical features of Turner Syndrome can be mild; the absence of the typical manifestations, like lymphedema, webbed neck, low hairline, short stature and cubitus valgus, may delay the diagnosis.

Key-Words: Turner Syndrome, lymphedema, webbed neck, short stature, gonadal failure

Nascer e Crescer 2009; 18(3): 152-155

BIBLIOGRAFIA

1. Jones KL. 45X Syndrome. In: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006; 76-81
2. Melissa L. Loscalzo. Turner Syndrome. *Pediatr. Rev.* 2008;29:219-27
3. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351(12):1227-38
4. Donaldson MD, Gault EJ, Tan KW, Dunger DB. Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. *Arch Dis Child.* 2006;91(6):513-20
5. Rapaport R. Hypergonadotropic hypogonadism in the female (primary hypogonadism). In: Kliegman

- RM, Behrman R, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007; 2386-90
6. Bondy CA. New issues in the diagnosis and management of Turner syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2005;6(4):269-80
7. Bondy CA. 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

CORRESPONDÊNCIA

Ana Ehrhardt Pinheiro
R. das Margaridas, 251, Birre
2750-249 Cascais
E-mail: ehrhardtana@gmail.com