

SINDROMA DE TURNER DA CRIANÇA AO ADULTO

...Uma Abordagem Multidisciplinar

Vera SANTOS, Mónica MARÇAL, Daniela AMARAL, Rosa PINA, Lurdes LOPES,
Guilhermina FONSECA

RESUMO

O Síndrome de Turner é uma das cromossomopatias mais frequentemente encontradas na prática clínica. Caracteriza-se por um envolvimento multissistémico, condicionando elevada morbilidade, bem como uma mortalidade acrescida em todas as idades. É portanto fundamental uma abordagem contínua e integrada, em centros de referência, com a finalidade de melhorar a qualidade de vida e prevenir a mortalidade precoce.

Tem havido um crescente interesse da comunidade científica em responder a estes objetivos, o que se tem manifestado na publicação de orientações clínicas.

Este artigo pretende rever estas orientações, dando particular ênfase à multidisciplinaridade no seguimento destas doentes desde a idade do diagnóstico e ao longo da sua vida adulta.

SUMMARY

TURNER SYNDROME

From Child to Adult...A Multidisciplinary Approach

Turner syndrome is one of the most frequent chromosome disorders in clinical practice. It is characterized by a multisystemic involvement, responsible for a high morbidity and an increased mortality at all ages. Therefore it is essential that there is a continuous and integrated approach in reference centers to improve the quality of life and prevent early mortality.

There has been a growing interest in the scientific community to achieve these goals, with the publication of clinical guidelines.

This article intends to review these guidelines, with particular emphasis on a multidisciplinary care of these patients from the age of diagnosis and throughout their adult life.

V.S., M.M., D.A., R.P., L.L.,
G.F.: Unidade de Endocrinologia
Pediátrica, Área Departamental de
Pediatria Médica. Hospital Dona
Estefânia. Lisboa

© 2010 CELOM

INTRODUÇÃO

O Síndrome de Turner (ST) constitui uma das alterações cromossómicas mais frequentes, com uma incidência aproximada de 1 para 2500 nascimentos de sexo feminino¹. Estima-se que ocorra em aproximadamente 3% dos fetos femininos, mas dada a elevada taxa de aborto espontâneo apenas cerca de 1% destes fetos sobrevive até ao termo da gravidez².

O ST é causado por monossomia total ou parcial de um cromossoma X, com ou sem mosaïcismo. Associa-se a um fenótipo de sexo feminino com disgenesia gonadal e baixa estatura² coexistindo, frequentemente, outras alterações a nível cardiovascular, renal, endocrinológico, osteo-articular, otorrinolaringológico e estomatológico, entre outras. Para além desta elevada morbidade, o ST condiciona também um risco acrescido de mortalidade: cerca de três vezes superior ao da população feminina em geral para todas as idades e causas de morte³.

O envolvimento multissistémico e o risco de complicações ao longo de toda a vida⁴, tornam fundamental um acompanhamento por equipas multidisciplinares, com continuidade na prestação de cuidados⁴.

Recentemente, têm sido publicadas várias orientações sobre a vigilância de saúde nas crianças e mulheres adultas com ST^{2,4,6}. Todas apontam para uma vigilância periódica desde o diagnóstico, com envolvimento multidisciplinar, de forma a prevenir, identificar e tratar precocemente eventuais complicações³.

Em Portugal, a prática habitual não tem sido uniforme em todos os centros, dependendo da experiência individual dos médicos que acompanham estes casos.

O objectivo deste artigo é rever as principais comorbidades associadas ao ST e resumir as actuais orientações publicadas por grupos de estudo internacionais, dando ênfase ao acompanhamento multidisciplinar com carácter essencialmente preventivo e à continuidade na prestação de cuidados na passagem do seguimento das adolescentes em Pediatria para as especialidades de adultos⁴.

Características Clínicas e Diagnóstico

O ST é definido pela presença de determinadas características físicas associadas, necessariamente, a alterações características dos cariótipos, isto é, ausência total ou parcial de um dos cromossomas X⁴.

O quadro clínico de ST pode ser bastante variado, desde um fenótipo grave com baixa estatura, disgenesia gonadal, linfedema, cardiopatia e dismorfia facial até um fenótipo mais ligeiro, em que apenas se salienta uma diminuição moderada da estatura ou falência ovárica. Geralmente, ocor-

re atraso no desenvolvimento pubertário e é frequente a amenorreia primária². As manifestações podem ser frustres e o diagnóstico vir a ser suspeitado apenas na puberdade ou vida adulta². O quadro 1 resume as principais características clínicas presentes no ST⁵.

Quadro 1 – Características clínicas mais frequentes do ST

Muito frequentes (> 50%)
<ul style="list-style-type: none"> - Baixa estatura - Disgenesia gonadal - Linfedema das mãos e pés - Unhas hiperconvexas/Displasia ungueal - Alterações da forma ou rotação dos pavilhões auriculares - Maxilar superior estreito condicionando alterações no posicionamento dos dentes - Micrognatia - Baixa inserção do cabelo - Tórax largo com mamilos hipoplásicos ou invertidos - <i>Cubitus valgus</i> - 4ª metacárpico curtos - Exostose tibial - Tendência para obesidade - Otite média recorrente
Frequentes (< 50%)
<ul style="list-style-type: none"> - Perda de audição - Nevi pigmentados - Pescoço alargado - Alterações renais - Alterações cardiovasculares - Hipertensão - Hipotiroidismo - Intolerância à glicose - Dislipidémia
Ocasionais (< 5%)
<ul style="list-style-type: none"> - Escoliose, cifose, lordose - Osteoporose - Gonadoblastoma - Doença inflamatória intestinal - Neoplasia do cólon - Neuroblastoma - Artrite reumatóide juvenil - Doença hepática

Adaptado de Frias J, Davenport M. Health supervision for children with Turner Syndrome. *Pediatrics* 2003; 111 (3): 692-702⁵

Existem alterações fenotípicas que nos devem fazer suspeitar de ST e que variam consoante o grupo etário:

- Recém-nascidos/lactentes – edema das mãos ou pés, *pterygium colli*, cardiopatia congénita envolvendo cavidades cardíacas esquerdas (coartação da aorta, síndrome do coração esquerdo hipoplásico), baixa implantação das orelhas, baixa implantação dos cabelos, hipoplasia da mandíbula;

- Crianças – baixa estatura, *cubitus valgus*, displasia ungueal, nevi pigmentados múltiplos, dismorfia facial, 4º metacárpico curto, palato em ogiva, otite média crónica, níveis aumentados de hormona folículo-estimulante (FSH);

- Adolescentes – baixa estatura ou atraso pubertário de causa não esclarecida⁴.

Nestas situações está indicada a realização de cariótipo em sangue periférico. Se este for normal e a suspeita clínica elevada dever-se-á realizar o cariótipo noutras linhas celulares, como fibroblastos² ou estudo alargado por FISH (fluorescence in situ hybridization)¹.

Em termos cariotípicos, aproximadamente 36% das doentes apresentam monossomia 45,X³, em 60% existe mosaïcismo 45,X com outras linhas celulares como 46,XX, 46,XY, 46, X,i (Xq) ou 47,XXX. As restantes doentes apresentam alterações estruturais de um dos cromossomas X (delecção de uma porção dos braços longo ou curto, isocromossoma ou cromossoma em anel)^{1,3}. Geralmente, os mosaicos associam-se a um fenótipo mais ligeiro mas as manifestações clínicas em cada caso individual não são previsíveis pelo cariótipo⁵. Em cerca de 6% dos casos, é possível encontrar material genético proveniente do cromossoma Y (mosaicismo 45X/46XY)^{2,7} e destes, 7 a 10% desenvolvem gonadoblastoma^{4,8}, um tumor raro que surge quase exclusivamente em gónadas disgenéticas com mosaïcismo Y². Por este motivo, recomenda-se a pesquisa de material Y por estudos de DNA ou FISH em todos os casos de ST associados à existência de fragmentos cromossómicos de origem desconhecida ou a sinais de virilização^{2,4,6}. A gonadectomia profiláctica em idade pubertária está indicada nestas jovens que apresentam material do cromossoma Y^{4,6,8}.

O diagnóstico de ST pode também surgir em cariótipo colhido por amniocentese ou biópsia das vilosidades coriônicas na sequência de características ecográficas suspeitas (translucência da nuca aumentada, cardiopatia, alterações renais, polihidramnios ou oligohidramnios e restrição do crescimento intra-uterino), alterações do rastreio bioquímico ou idade materna avançada⁴. Nestas situações, é importante o esclarecimento do casal com o geneticista e o pediatra para que possam tomar uma decisão informada relativamente às manifestações clínicas, evolução e prognóstico do ST de forma a equacionar correctamente a possibilidade de interrupção da gravidez¹.

Seguimento e Tratamento Médico

No ST é frequente o envolvimento multissistémico, nomeadamente endocrinológico, cardiovascular e renal, entre outros, associando-se a significativa morbilidade e a mortalidade prematura.

Em seguida, descrevemos os principais problemas associados ao ST, agrupados por órgãos e sistemas, e actuais recomendações de grupos de estudo internacionais para a prevenção e identificação destas comorbilidades.

Sistema Endocrinológico

Como já foi referido, as principais alterações endocrinológicas são a baixa estatura e o atraso pubertário, com amenorreia primária. Contudo, deve-se ainda estar alerta para o risco aumentado de doença tiroideia, dislipidémia e Diabetes Mellitus tipo 1 e 2.

A baixa estatura é a característica mais constante no ST⁹ devendo-se à haploinsuficiência do gene pseudo-autossómico SHOX (short stature homeobox-containing gene), que codifica um factor de transcrição expresso no esqueleto em desenvolvimento e cuja mutação é responsável pelas alterações esqueléticas presentes no ST¹⁰.

O crescimento das crianças com ST é caracterizado por discreta restrição do crescimento intra-uterino, crescimento lento durante a infância e ausência de aceleração pubertária. A estatura alvo familiar raramente é atingida, a não ser em alguns casos de mosaïcismo. Na ausência de tratamento, a estatura média é de cerca de 143 cm, ultrapassando raras vezes os 150 cm⁵.

Apesar de não se verificar défice de hormona de crescimento (HC), pensa-se que haja no ST uma diminuição da sensibilidade aos factores de crescimento. O tratamento com HC em doses supra-fisiológicas é a base da terapêutica da baixa estatura e, cerca de 80% das crianças atingem a estatura-alvo familiar⁹. O tratamento com HC deve ser considerado assim que verifique desaceleração do crescimento e os riscos e benefícios tenham sido discutidos com a família. A dose recomendada é de 50 µg/Kg/dia e o seguimento deve ser realizado em consulta de endocrinologia pediátrica a cada três/seis meses. A terapêutica deve ser mantida até que se tenha atingido uma estatura satisfatória ou haja já um potencial de crescimento reduzido (velocidade de crescimento inferior a 2 cm/ano ou idade óssea superior a 14 anos)⁶.

Em Portugal, o tratamento com HC é participado a 100% após avaliação dos critérios de indicação terapêutica e aprovação pela Comissão Nacional de Normalização da Hormona de Crescimento.

Têm-se colocado algumas dúvidas relativamente à possibilidade de aumento do risco de diabetes mellitus e de doença cardiovascular com a terapêutica com HC. Contudo, um estudo recente mostrou que após 6 meses da suspensão deste tratamento, a glicemia em jejum era sobreponível aos níveis pré-tratamento tendo ocorrido remissão da insulinoresistência induzida pela HC. Também o perfil

lipídico, após a suspensão do tratamento, apresentava valores mais cardio-protectores que no grupo controlo¹⁰. Noutro estudo verificou-se que, após a descontinuação da HC, as doentes não apresentavam risco aumentado de hipertrofia miocárdica ou de disfunção ventricular¹¹.

O atraso pubertário é, muitas vezes, a manifestação clínica que conduz ao diagnóstico de ST. Os ovários dos fetos com cariótipo 45,X têm uma fase inicial de normal diferenciação até cerca do 3º mês de gestação, a que se sucede uma perda patológica de oócitos, com velocidade variável e que se prolonga durante a infância e idade escolar levando à ausência de desenvolvimento pubertário ou infertilidade^{2,12}.

Apenas cerca de 16% das raparigas com ST têm puberdade espontânea, sendo que esta ocorre em 14% das doentes com monossomia X e em 32% das com mosaïcismo. Nestes casos, a idade média de início do desenvolvimento pubertário é ligeiramente superior (cerca de 8 meses) à das adolescentes saudáveis¹².

Na ausência de desenvolvimento pubertário e níveis aumentados de hormona folículo-estimulante (FSH) deve iniciar-se terapêutica com estradiol. A decisão para iniciar a terapêutica hormonal de substituição deve ter em conta a idade normal de início da puberdade, o padrão familiar e a opinião da doente e sua família⁴. Actualmente, recomenda-se iniciar a terapêutica de substituição com estrogénios pelos 12-13 anos, idade habitual da puberdade, a fim de assegurar uma adequada adaptação psico-social e um normal desenvolvimento da massa óssea⁶.

A dose inicial recomendada é de 0,25 mg de estradiol oral (correspondendo a 6,25 µg diários de aplicação transdérmica). Dever-se-á aumentar progressivamente a dose ao longo de 2 anos até à dose de 2-4 mg de estradiol oral (100-200 µg diários de aplicação transdérmica). A terapêutica com progesterona cíclica é habitualmente iniciada após a menarca ou após 2 anos de terapêutica com estrogénios. Esta terapêutica visa reproduzir a puberdade normal e maximizar o aumento de volume uterino⁶.

Está recomendado manter as doses máximas entre os 15 e os 30 anos. Após essa idade podem administrar-se doses mais baixas tendo em consideração a importância dos estrogénios na prevenção da osteoporose. Após os 50 anos, a eventualidade de se manter terapêutica estrogénica de substituição deve seguir as mesmas recomendações que para as restantes mulheres menopáusicas⁶.

Importa ainda não esquecer o aconselhamento relativo às doenças sexualmente transmissíveis^{4,6}.

A ocorrência de gravidez natural está descrita em 2-5% das mulheres com ST^{1,6,13}. Estas gestações associam-se a um grande número de abortos espontâneos, existindo, tam-

bém, um risco muito elevado de malformações congénitas ou cromossomopatias (cerca de 50% dos casos)².

Nas mulheres inférteis é possível a gravidez através da doação de oócitos e fertilização *in vitro* e implantação após preparação do endométrio com doses elevadas de estrogénios e progestagénios^{2,6}. O sucesso dos tratamentos de gravidez e a taxa de aborto são sobreponíveis a outras causas de infertilidade⁶. Na maioria das mulheres é necessário cesariana por incompatibilidade feto-pélvica^{2,6}.

A possibilidade do uso de tecido ovárico criopreservado obtido antes da regressão ovárica na infância encontra-se em investigação, parecendo ser uma técnica promissora^{6,13}.

Durante a gravidez existe risco acrescido de complicações cardio-vasculares, nomeadamente dissecção aórtica, implicando uma vigilância cardiológica para além da vigilância obstétrica regular^{2,6}.

A intolerância à glicose e a Diabetes Mellitus tipo 1 ocorrem com mais frequência no ST do que na população geral⁵, o que associado a níveis inapropriados de insulina poderá apontar para uma disfunção das células β-pancreáticas¹⁴.

Assim, recomenda-se a monitorização anual dos níveis de glicemia em jejum, sobretudo nas raparigas com excesso de peso, com história familiar de Diabetes Mellitus tipo 2 ou estigmas de resistência à insulina, tais como acantose nigricans⁵.

A dislipidémia associada ao ST caracteriza-se por aumento significativo dos triglicéridos e LDL, aumento ligeiro do colesterol total e diminuição discreta das HDL, bem como um menor tamanho das partículas de LDL o que está associado a um perfil mais aterogénico⁸.

Recomenda-se a avaliação anual do perfil lipídico em jejum⁶ e o tratamento adequado da dislipidémia⁴.

Sistema Cardiovascular

As mulheres adultas com TS apresentam uma mortalidade prematura elevada atribuída sobretudo às malformações cardíacas, dissecção da aorta, hipertensão arterial (HTA) e doença coronária isquémica¹⁵.

A prevalência de malformações cardiovasculares nas doentes com ST varia entre 20-40%, sendo mais elevada nos casos de monossomia X⁵. As mais frequentes são a coarctação da aorta, a válvula aórtica bicúspide ou a associação das duas. O coração esquerdo hipoplásico também tem sido descrito como uma malformação associada, pelo que a sua presença num RN de sexo feminino deve constituir indicação para realização de cariótipo¹⁶.

A presença de *pterygium colli* está particularmente associada à presença de válvula aórtica bicúspide e coarctação da aorta⁶.

A dissecção aórtica ocorre em aproximadamente 1,4% das mulheres com ST numa idade inferior à da população feminina em geral (30,7 vs 68 anos)¹⁷. Oitenta a 90% das mulheres com ST e dissecção aórtica têm válvula aórtica bicúspide ou HTA, factores de risco conhecidos para a dilatação da aorta¹⁸. No entanto, a dissecção da aorta pode também ocorrer em mulheres com ST e sem nenhum destes factores de risco. Na verdade, o ST parece associar-se a vasculopatia com dilatação da aorta e de outras grandes artérias não associada ao défice de estrogénios¹⁹.

Estima-se que 7-17% das crianças e 24-40% das mulheres com ST venham a ter HTA². Apesar de ser idiopática na maioria dos casos, devem excluir-se eventuais causas cardiológicas ou renais e a HTA deve ser adequadamente tratada⁵.

Como se pode constatar, são várias as possíveis alterações cardiovasculares no ST e, tendo em conta que a ausência de alterações auscultatórias não permite excluir cardiopatia, dever-se-á realizar ecocardiografia a todas as doentes¹⁶.

O seguimento cardiológico no ST deve ser iniciado na altura do diagnóstico e todas as doentes devem ser submetidas a exame físico completo com determinação da tensão arterial (TA) nas quatro extremidades e avaliação por cardiologia pediátrica, com electrocardiografia e ecocardiografia⁶.

No sentido de monitorizar o diâmetro da aorta ou identificar outro tipo de doença cardíaca está preconizada a realização de RMN-cardíaca e da aorta em todas as doentes. Este exame tem muitas vantagens sobre a ecocardiografia, uma vez que permite observar a totalidade do arco aórtico, possibilitando a detecção de dilatação da aorta proximal comparativamente à aorta transversa e descendente²⁰. A monitorização do diâmetro da aorta deverá ser feita por um cardiologista experiente, uma vez que o menor crescimento somático poderá subestimar o diâmetro aórtico. Recomenda-se, portanto, a medição do índice aórtico, isto é a relação entre o diâmetro da aorta e superfície corporal ou a relação entre o diâmetro da aorta ascendente e a aorta descendente²¹.

A altura da realização deste exame depende da identificação prévia (ou não) de lesão cardíaca estrutural. Nos casos em que a avaliação cardiológica é normal, a RMN cardíaca poderá ser protelada para quando a criança já conseguir colaborar no exame sem necessidade de sedação⁶.

Se após esta investigação cardiológica não forem encontradas HTA ou cardiopatia, dever-se-á efectuar reavaliação clínica e imagiológica a cada 5-10 anos, na altura da transição do seguimento da pediatria para as especialidades de adultos, antes de possível gravidez ou se surgir HTA⁶.

Se for identificada doença cardiovascular, o tratamento e monitorização devem ser determinados pela Cardiologia Pediátrica/Cardiologia⁶. Não está estabelecido o critério para intervenção cirúrgica quando está presente dilatação aórtica²¹.

Sistema Nefro-Urológico

Cerca de um terço das doentes com ST têm malformações estruturais do rim, nomeadamente malformações do sistema excretor (20%), rim em ferradura (10%), alterações posicionais dos rins (5%) ou alterações da vascularização renal^{5,6}. Apesar de estes problemas não terem, na maioria dos casos, significado clínico, podem contribuir para um risco acrescido de HTA, hidronefrose ou infecções urinárias⁵.

Assim, recomenda-se a realização de ecografia renal na altura do diagnóstico para exclusão destas alterações².

Sistema Osteorticular

Muitas das alterações ósseas são responsáveis pelas características fenotípicas do ST, nomeadamente uma razão segmento superior/inferior aumentada e hipoplasia das vértebras cervicais conferindo o aspecto de pescoço curto. Também a fácies característica, com micrognatia, desvio das comissuras palpebrais para baixo, palato em ogiva e baixa inserção dos pavilhões auriculares são o resultado de malformações ósseas. São ainda típicas outras alterações como o cúbitus valgus ou deformidade de Madelung (desvio externo e dorsal do rádio, com subluxação do cúbito distal). Esta última parece dever-se a haploinsuficiência do gene SHOX, pois é também uma característica do Síndrome de Leri-Weill, em que existe deleção isolada deste gene².

Cerca de 10-20% das raparigas com ST desenvolvem escoliose^{2,6}. A cifose e/ou deformidades vertebrais em cunha são também mais frequentes⁶.

Verifica-se um aumento de cerca de 25% de risco de fracturas, associado a traumatismo de impacto médio e elevado. Este facto parece estar relacionado com uma deficiência selectiva do osso cortical, independente do hipogonadismo. Além disso, na ausência de terapêutica hormonal de substituição pode ocorrer deficiência de osso trabecular, aumentando o risco de fracturas vertebrais após os 45 anos²².

No sentido de obter uma densidade óssea óptima são fundamentais: introdução atempada de uma dose adequada de estrogénios, ingestão adequada de cálcio e vitamina D e prática regular de exercício físico com carga^{4, 22}. É ainda de extrema importância a prevenção dos acidentes, com optimização das acuidades auditiva e visual, exercícios que melhorem a coordenação motora e evicção de despor-

tos de contacto²². Sabe-se ainda que a terapêutica com HC tem um efeito positivo na densidade mineral óssea².

Por todos estes motivos, o acompanhamento em Ortopedia é fundamental. Recomenda-se também a realização de densitometria óssea na altura da transferência para os cuidados médicos do adulto, repetindo-se o exame três a cinco anos depois. Se não existirem alterações significativas pode-se posteriormente realizar a densitometria mais espaçadamente⁴.

Existe ainda risco aumentado de displasia congénita da anca pelo que esta deve ser cuidadosamente rastreada⁴.

Sistema Imunitário

Parece existir uma base genética associada a uma maior susceptibilidade para o desenvolvimento de doenças auto-imunes¹⁴.

É frequente o aparecimento de anticorpos anti-tiroideus, o que pode cursar com hipotiroidismo ou, menos frequentemente com hipertiroidismo^{2,14}. O hipotiroidismo está especialmente associado ao subgrupo de doentes com isocromossoma Xq^{2,14}. A partir dos quatro anos de idade, todas as doentes devem realizar determinação anual da função tiroideia (TSH e FT4)⁶.

A doença celíaca tem uma incidência de 4-6% nestas doentes. O rastreio deve também ser iniciado a partir dos quatro anos, com doseamento de anticorpos IgA antitransglutaminase a cada dois a cinco anos⁶.

Verifica-se ainda uma prevalência aumentada de outras doenças auto-imunes, como doença inflamatória intestinal ou artrite reumatóide juvenil⁵.

Alterações Otorrinolaringológicas

Os indivíduos com ST têm uma elevada incidência de doença do ouvido médio, com gravidade variável, desde episódios recorrentes de otite média não complicada até efusão crónica recorrente associada a hipoacusia de condução, perfuração timpânica e colesteatoma²³. Na base destas alterações parece estar a hipoplasia linfática, levando a efusão linfática persistente e as alterações anatómicas (braquicefalia e palato em ogiva), que causam horizontalização das trompas de Eustáquio e disfunção do palato²³. O tratamento destas situações deve ser agressivo uma vez que a hipoacusia pode ter uma repercussão negativa no desenvolvimento da linguagem⁶.

O ST associa-se ainda uma elevada incidência de surdez neuro-sensorial, habitualmente a partir da segunda e terceira décadas de vida^{2,23}.

Deste modo, as orientações internacionais recomendam vigilância do aparecimento de efusões do ouvido médio até aos sete/oito anos ou até mais tarde em caso

de história de otite média. As raparigas e mulheres sem história de hipoacusia devem efectuar uma avaliação audiológica a cada dois/três anos. As crianças ou mulheres com alterações devem ser avaliadas de acordo com a situação⁶.

Alterações oftalmológicas

Cerca de um terço das doentes apresenta estrabismo. Outros problemas frequentemente encontrados são a ptose palpebral e a ambliopia⁶. Recomenda-se a avaliação oftalmológica em todas as crianças entre os 12-18 meses¹.

Sistema Gastro-Intestinal

A doença inflamatória intestinal (DII) tem uma prevalência aumentada nas mulheres com ST (2,6-3%), em especial nos casos de cariótipo Xq. Contrariamente à população geral, a doença de Crohn é duas vezes mais prevalente do que a colite ulcerosa².

A idade de início dos sintomas é precoce (mediana de idade: 16 anos). A DII deve ser excluída em mulheres com ST e hemorragia intestinal ou diarreia não explicadas. Por outro lado, deve suspeitar-se de ST nas raparigas com DII e baixa estatura².

Existe uma elevada prevalência de alterações das provas de função hepática no ST^{2,6}. A elevação dos valores das enzimas hepáticas geralmente não progride para doença hepática franca^{6,14}, contudo, existe evidência que a cirrose hepática é mais frequente nas mulheres com ST^{14,24}.

Relativamente à terapêutica de substituição com estrogénios, os resultados dos estudos não são conclusivos, existindo estudos em que esta terapêutica se associa a aumento das enzimas hepáticas, enquanto que noutros ocorre melhoria^{2,14}. A recomendação de Elsheikh et al, com uso de estrogénios transdérmicos nas mulheres em que se verifiquem enzimas hepáticas aumentadas, a fim de evitar o efeito da primeira metabolização hepática, parece ser correcta².

Ortodôncia

As raparigas com ST têm um desenvolvimento craniofacial anormal, associando-se a um maxilar superior geralmente estreito condicionando palato ogival, mas com mandíbula larga e micrognatismo^{1,4,6}. É portanto frequente a existência de maloclusão dentária. Além disso, o desenvolvimento dentário pode ser anormal e a erupção da dentição secundária precoce^{1,6}.

Assim é recomendada uma avaliação dentária aos dois anos de idade e ortodôncia aos sete anos. O seguimento por ortodôncia é particularmente importante quando se institui a terapêutica com HC, na medida em que esta pode

afectar as proporções crânio-faciais^{1,6}. Não deve ser esquecida a antibioticoterapia profiláctica antes de procedimentos dentários nas raparigas com cardiopatia⁶.

Pele, Anexos e Sistema Linfático

Existe também uma frequência aumentada de várias situações dermatológicas como nevi pigmentados, psoríase, alopecia areata e vitiligo².

Os nevi pigmentados múltiplos afectam cerca de 27% das mulheres com ST, mas o risco de transformação maligna não se encontra aumentado. A sua remoção só está indicada se estiverem em locais de atrito ou se existir suspeita de malignização².

O linfedema é característico do recém-nascido, resolvendo espontaneamente. Por vezes, há recorrência do linfedema, sobretudo após o início da terapêutica com estrogénios ou HC. Na maioria dos casos, consegue-se um bom controlo apenas com meias compressivas e/ou diuréticos².

Desenvolvimento Psicomotor e Integração Psico-Social

A maior parte das doentes com ST apresentam desenvolvimento motor e cognitivo adequados, com inteligência normal. Nalguns casos (nomeadamente de cariótipo com cromossoma em anel) pode existir défice cognitivo^{1,2,4}.

As raparigas com ST geralmente têm resultados mais baixos nas provas de *performance* não verbal que nas de *performance* verbal, levando a algumas dificuldades nas áreas da matemática e organização visuo-espacial. Parece ainda existir uma maior frequência de défice de atenção nestas doentes^{1,6}. Apesar destes problemas, um número significativo de mulheres com ST atinge o ensino superior^{2,6}.

É frequente que estas jovens tenham algum isolamento social, associado a ansiedade e imaturidade em algumas situações sociais^{1,4,6}.

O apoio psicológico deve ser efectuado no sentido de prevenir estas dificuldades e normalizar o processo de desenvolvimento, estruturando planos de reforço da auto-estima e de prevenção do isolamento social⁴.

DISCUSSÃO

O Síndrome de Turner constitui uma das alterações cromossómicas mais frequentes, com uma incidência aproximada de 1 para 2500 nascimentos de sexo feminino, estimando-se que existam, em todo o mundo cerca de 1,5 milhões de casos². Em Portugal, os dados reais não são conhecidos, contudo se aplicarmos a incidência da doença (1:2500) à totalidade da população feminina residente em

Portugal (5 478 768; dados INE 2007) e à actual taxa de natalidade portuguesa (9,7‰ ; dados INE 2007)²⁵ estimamos aproximadamente 2000 casos de ST em Portugal e cerca de 20 novos casos por ano. Apesar disso, e ao contrário de outros países (como a França, por exemplo), ainda não temos orientações sobre a vigilância de saúde no ST, adaptadas às características do Sistema de Saúde Português.

O ST é uma entidade heterogénea, cujas manifestações fenotípicas podem ser inesperadas e muito variadas, desde um espectro ligeiro a formas graves da doença, com envolvimento cardíaco, renal, endocrinológico e esquelético, entre outros.

Mesmo nos casos menos graves é importante que o seguimento seja realizado por uma equipa multidisciplinar que acompanhe a criança, a adolescente e a mulher em todas os aspectos da sua saúde física e psíquica.

É fundamental uma equipa motivada para a prevenção e detecção precoce de complicações, no sentido prevenir a mortalidade prematura que se associa ao ST e melhorar a qualidade de vida das doentes afectadas.

Com estes objectivos em mente, torna-se de extrema importância uma transição organizada e estruturada para os cuidados de saúde de adultos. Várias das referências bibliográficas consultadas são consensuais na relevância deste período. Todos os problemas presentes na infância e adolescência devem continuar a ser adequadamente seguidos e, para além disso, deve manter-se o esforço de prevenir complicações ou antecipar o seu diagnóstico, permitindo um tratamento atempado. Esta transição deve ser realizada no final do crescimento e puberdade, aproximadamente aos 18 anos de idade, de forma gradual e por etapas^{4,6}, num período de 2 a 3 anos⁴. É fundamental que ao longo do seguimento a adolescente se prepare progressivamente para assumir decisões nos seus cuidados de saúde¹.

A necessidade de uma equipa multidisciplinar em que os seus elementos estejam familiarizados com as particularidades de seguimento do ST implica geralmente a referenciação a um centro de cuidados de saúde terciários⁴.

Estas equipas devem incluir endocrinologia, cardiologia, nefrologia, otorrinolaringologia, especialistas em fertilidade, cirurgia plástica, estomatologia, técnicos de audiologia, psicologia e enfermagem. Deverá ainda existir uma parceria entre os profissionais de saúde e grupos de apoio ao ST⁴, que neste momento não existem no nosso país e que urge criar.

O quadro 2 resume as orientações recomendadas pelos principais grupos de trabalho dedicados a este tema.

Quadro 2 – Seguimento de crianças, adolescentes e mulheres com ST

	No diagn	Em cada Consulta	Anual	Avaliações Periódicas
Pediatria Geral				
Exame objectivo completo, DPM e PA	X	X		
Endocrinologia				
Função tiroideia	X		X	• A partir dos 4 anos, na ausência de sinais clínicos de disfunção tiroideia.
Perfil lipídico			X	• A partir da adolescência.
Glicémia em jejum	X		X	
Gastroenterologia				
Função hepática	X		X	
Ac anti-transglutaminase A	X			• A cada 2-5 anos
Cardiologia				
Avaliação cardiológica	X			• A cada 5 anos na ausência de cardiopatia. • Na transição para a idade adulta. • Previamente à gravidez. • Se surgir HTA. • Outra periodicidade de acordo com cardiopatia.
RMN cardíaca				• Avaliação na pré-puberdade (assim que tolerar exame sem sedação). • Sempre que se justificar.
Nefrologia				
Ecografia renal	X			• Sempre que se justificar; de acordo com patologia.
Otorrinolaringologia				
Avaliação ORL	X			• Anual se otite serosa ou diminuição acuidade auditiva. • A cada 2-3 anos se assintomática.
Ortopedia				
Avaliação ortopédica (escoliose, cifose)	X			• Periódica se terapêutica com HC.
Densitometria óssea				• Na transição para idade adulta, com repetição após 3-5 anos. • Depois de acordo com alterações encontradas.
Oftalmologia				
Avaliação oftalmológica		X (estrabismo)		• Aos 12-18 meses.
Estomatologia				
Estomatologia/Ortodôncia				• Aos 7 anos. • Seguimento regular.
Medicina Física e Reabilitação				
Medicina física/ Terapia fala				• Quando detectadas alterações da fala; alterações ortopédicas.
Psicologia				
Intervenção psicológica				• Quando necessário (entrada na escola, adolescência, ...).

CONCLUSÃO

Este artigo, com uma descrição relativamente exaustiva das várias áreas implicadas no ST e das suas consequências na idade adulta visa alertar as equipas de saúde para a importância do seguimento destas doentes ao longo de toda a sua vida, com adopção de procedimentos uniformes e consensuais.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. LOSCALZO M: Turner Syndrome. *Pediatr Rev* 2007;29(7):219-226
2. ELSHEIKH M, DUNGER D, CONWAY G, WASS A: Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev* 2002;23(1):120-140
3. SCHOEMAKER M, SWERDLOW A, HIGGINS C, WRIGHT A, JACOBS P: Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(12):4735-42
4. SAENGER P, WIKLAND K, CONWAY G et al: Recommendations for the diagnosis and management of Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;86(7):3061-9
5. FRIAS J, DAVENPORT M: Health supervision for children with Turner syndrome. *Pediatrics* 2003;111(3): 692-702
6. BONDY C: for the Turner syndrome consensus study group: Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1):10-25
7. JACOBS P, DALTON P, JAMES R et al: Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. *Ann Hum Genet* 1997;61:471-483
8. VAN P, BAKALOV V, BONDY C: Monosomy for the X-chromosome is associated with an atherogenic lipid profile. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2867-87
9. PAREREN Y, KEIZER-SCHARMA S, STIJNEN T et al: Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(3):1119-25
10. PAREREN Y, KEIZER-SCHARMA S, STIJNEN T, SAS T,

DROP S: Effect of discontinuation of long-term growth hormone treatment on carbohydrate metabolism and risk factors for cardiovascular disease in girls with Turner syndrome. *The J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(12):5442-8

11. BERG J, BANNINK E, WIELOPOLSKI P et al: Cardiac status after childhood growth hormone treatment of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(7):2553-8

12. PASQUINO A, PASSERI F, PUCARELLI I, SEGNI M, MUNICCHI G: Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1810-3

13. BIRGIT B, JULIUS H, CARSTEN R et al: Fertility preservation in girls with Turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(1):74-80

14. GRAVHOLT C: Epidemiological, Endocrine and Metabolic Features in Turner Syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49 (1):145-156

15. STOCHHOLM K, JUUL S, JUEL K, NAERAA R, GRAVHOLT C: Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(10):3897-902

16. VIRGINIA P, SYBERT V: Cardiovascular Malformations and Complications in Turner Syndrome. *Pediatrics* 1998;101:11-8

17. CARLSON M, SILBERBACH M: Dissection of the aorta in Turner syndrome: two cases and review of 85 cases in the literature. *J Med Genet* 2007;44:745-9

18. LOPEZ L, ARHEART K, COLAN S et al: Turner syndrome is an independent risk factor for aortic dilation in the young. *Pediatrics* 2008;121(6):1622-7

19. OSTBERG J, DONALD A, HALCOX J, STORRY C, MCCARTHY C, CONWAY G: Vasculopathy in Turner Syndrome: Arterial Dilatation and Intimal Thickening without Endothelial Dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9): 5161-6

20. BONDY C: Turner syndrome 2008. *Horm Res* 2009;71 (suppl 1):52-6

21. MATURA L, HO V, ROSING D, BONDY C: Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 2007;116:1663-70

22. BAKALOV V, BONDY C: Fracture risk and bone mineral density in Turner syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9:145-151

23. PARKIN M, WALKER P: Hearing loss in Turner Syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73,243-7

24. ROULOT D, DEGOTT C, CHAZOILLERES O et al: Vascular Involvement of the Liver in Turner's Syndrome. *Hepatology* 2004;2 39:239-247

25. Instituto Nacional de Estatística: http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_princindic [Acedido em 5 de Junho de 2009]

