

BMJ Best Practice

Síndrome de Turner

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Rastreamento	8
Prevenção secundária	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	17
Anamnese e exame físico	17
Exames diagnóstico	19
Diagnóstico diferencial	21
Critérios de diagnóstico	22
Tratamento	24
Abordagem passo a passo do tratamento	24
Visão geral do tratamento	27
Opções de tratamento	28
Novidades	35
Acompanhamento	36
Recomendações	36
Complicações	38
Prognóstico	40
Diretrizes	41
Diretrizes de diagnóstico	41
Diretrizes de tratamento	41
Recursos online	42
Referências	43
Imagens	47
Aviso legal	57

Resumo

- ◇ Anormalidade cromossômica envolvendo a ausência completa ou parcial do segundo cromossomo sexual, ocorrendo em aproximadamente 1 em 2500 nascidos vivos do sexo feminino.
- ◇ Achados clínicos característicos incluem baixa estatura e insuficiência ovariana prematura em um fenótipo feminino.
- ◇ Fenótipo variável; estigmas óbvios, como pescoço alado, afetam apenas 20% a 30% das pacientes.
- ◇ A haploinsuficiência para genes pseudoautossômicos codificados no cromossomo X ou Y é amplamente responsável pelo fenótipo.
- ◇ A inteligência é normal, com habilidades verbais geralmente melhores que habilidades visuoespaciais ou funcionais.

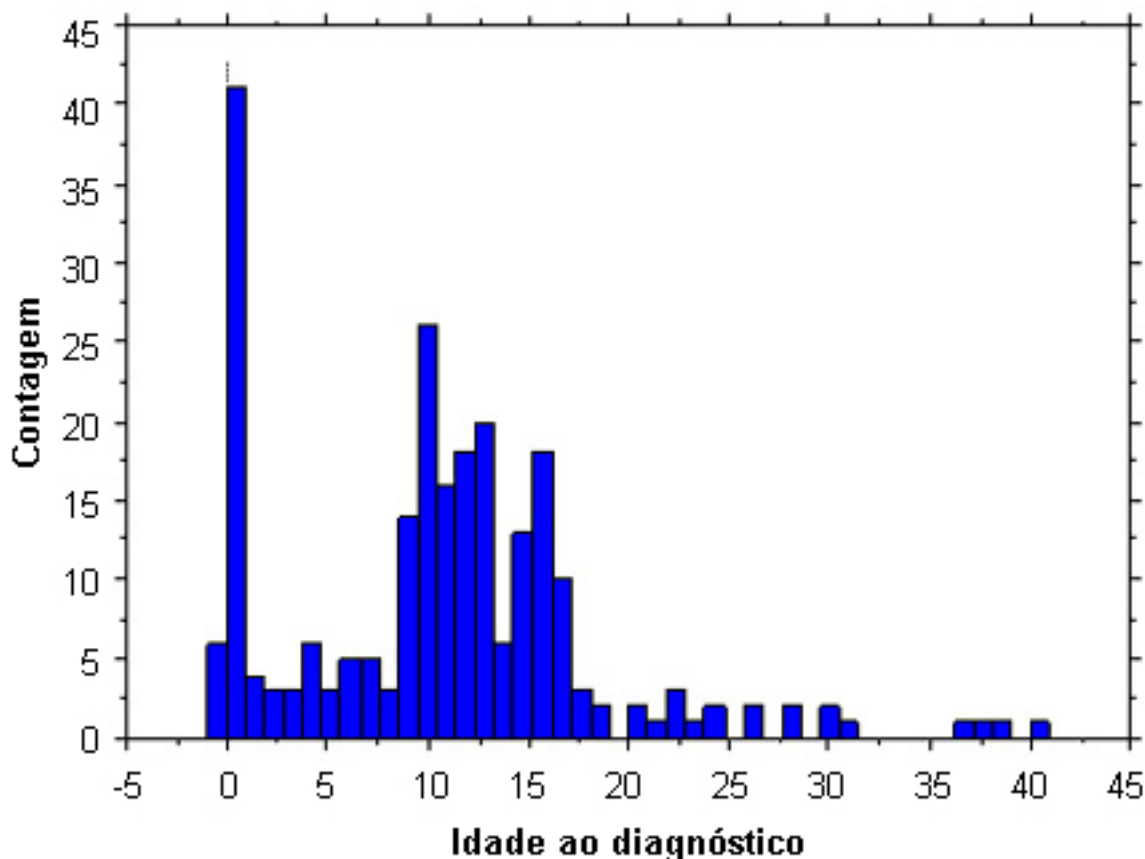
Definição

Uma alteração cromossômica envolvendo a ausência completa ou parcial do segundo cromossomo sexual em pessoas de fenótipo feminino, com aspectos característicos, como baixa estatura e insuficiência ovariana prematura.^{[1] [2] [3]}

Epidemiologia

A síndrome de Turner ocorre igualmente em todas as raças e regiões do mundo. A ocorrência é esporádica exceto por casos raros em que uma pequena deleção no cromossomo X pode ser passada de mãe para filha.

Menos de 10% dos casos são diagnosticados em exame pré-natal; outros 20% são detectados na primeira infância devido à presença de linfedema, pescoço alado ou defeitos congênitos do coração. Relativamente poucas pacientes são diagnosticadas durante a primeira infância. O maior número de detecções ocorre entre os 10 e 16 anos de idade, devido à combinação das características de baixa estatura e puberdade tardia. Outros 10% dos casos são diagnosticados na idade adulta, devido à amenorreia secundária. Os perfis de investigação são semelhantes para a Europa e os EUA.^{[5] [6]}



Dados do perfil de investigação da síndrome de Turner; 300 indivíduos do sexo feminino; idade (em anos) ao diagnóstico

Do acervo pessoal de Carolyn Bondy, MS, MD (National Institute of Child Health and Human Development natural history study 2001-2007); McCarthy K, et al. Expert Rev Endocrinol Metab. 2008;3:771-775)

Embora o rastreamento citogenético de neonatos em larga escala, conduzido nas décadas de 1970 e 1980, tenha indicado uma incidência de síndrome de Turner de cerca de 1 caso por 2500 nascidos vivos do sexo feminino,[7] [8] pesquisas mais recentes sugerem uma incidência menor, de cerca de 1 caso por 5000 nascidos vivos do sexo feminino, devido ao diagnóstico pré-natal associado à interrupção da gravidez.[9]

Etiologia

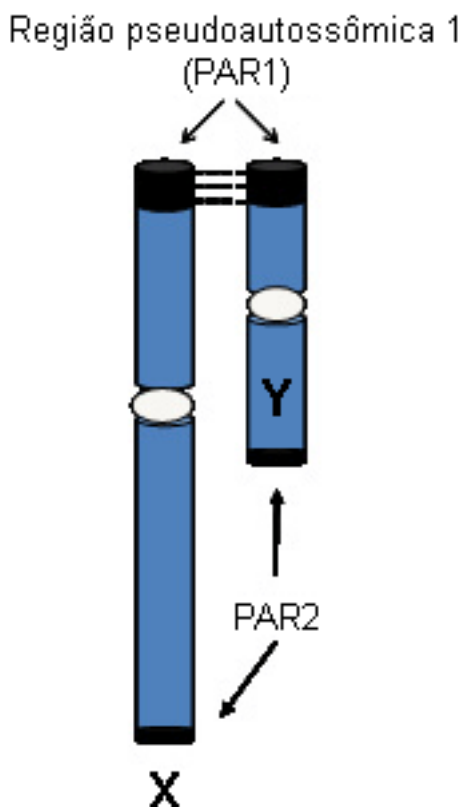
Não há fatores predisponentes ou causais conhecidos para a síndrome de Turner. A ocorrência é esporádica exceto por casos raros em que uma pequena deleção no cromossomo X pode ser passada de mãe para filha.

A perda de um cromossomo sexual inteiro ou de apenas uma parte dele durante a fase inicial da embriogênese geralmente resulta no desenvolvimento de um feto do sexo feminino com anomalias de desenvolvimento. A monossomia do cromossomo Y não é viável. Os fetos 46,XY que perdem o cromossomo Y relativamente tarde durante o desenvolvimento podem ter informação suficiente do cromossomo Y para induzir o desenvolvimento masculino parcial ou completo. No entanto, esses pacientes são identificados como do sexo masculino e são considerados sob o diagnóstico de Distúrbios da Diferenciação Sexual em vez de síndrome de Turner. Indivíduos do sexo masculino com linhagens celulares 45,X apresentam graus variáveis de baixa estatura, puberdade tardia ou infertilidade e risco de distúrbio cardiovascular.[10]

O fenótipo é determinado pelo momento da perda cromossômica, persistência de linhagens celulares normais (abundância relativa e distribuição tecidual) e patrimônio genético.

Fisiopatologia

Regiões homólogas dos cromossomos sexuais (região pseudoautossômica [PAR]) se comportam como autossomos, com pareamento dos homólogos e recombinação, e contêm genes que escapam da inativação do X. Esses genes são presumivelmente necessários em dose dupla em indivíduos do sexo masculino e feminino. Existem cerca de 20 genes conhecidos e vários outros genes preditos na PAR1, localizada na porção terminal de Xp. Um grupo menor de genes homólogos é encontrado na PAR2, na porção terminal de Xq. A haploinsuficiência para genes PAR1 está envolvida na síndrome de Turner.



Regiões pseudoautossômicas dos cromossomos X e Y

Do acervo pessoal de Carolyn Bondy, MS, MD

A fisiopatologia específica por trás das anomalias do desenvolvimento observadas na síndrome de Turner é mal compreendida.

- O comprometimento do crescimento de ossos longos e do desenvolvimento esquelético ocasionando baixa estatura foi associado à haploinsuficiência para um gene específico do cromossomo sexual, o SHOX, localizado na PAR, o qual codifica para um fator de transcrição expresso em ossos e cartilagens em desenvolvimento.[11] [12]
- A haploinsuficiência para outros genes pseudoautossômicos causa defeitos cardiovasculares congênitos que induzem à alta mortalidade na síndrome de Turner.[13] [14]
- A causa de insuficiência ovariana prematura permanece incerta, embora genes localizados nos braços curtos e longos do cromossomo X tenham sido implicados.[15] O centro de inativação do X (XIC) está localizado no braço longo, Xq. A deleção do Xq distal ao XIC está mais associada à insuficiência ovariana prematura que a outros achados clínicos da síndrome de Turner. Os ovários se formam normalmente em fetos 45,X do sexo feminino, embora muitos demonstrem morte acelerada de oócitos e degeneração ovariana em fitas fibrosas.[16]
- A haploinsuficiência para genes localizados no Xp resulta em caracteres neurocognitivos distintos, como escores superiores para desempenho verbal em comparação a habilidade visuoespacial e dificuldades no reconhecimento de expressões faciais.[17]

Classificação

Classificação citogenética^[4]

45,X não mosaico

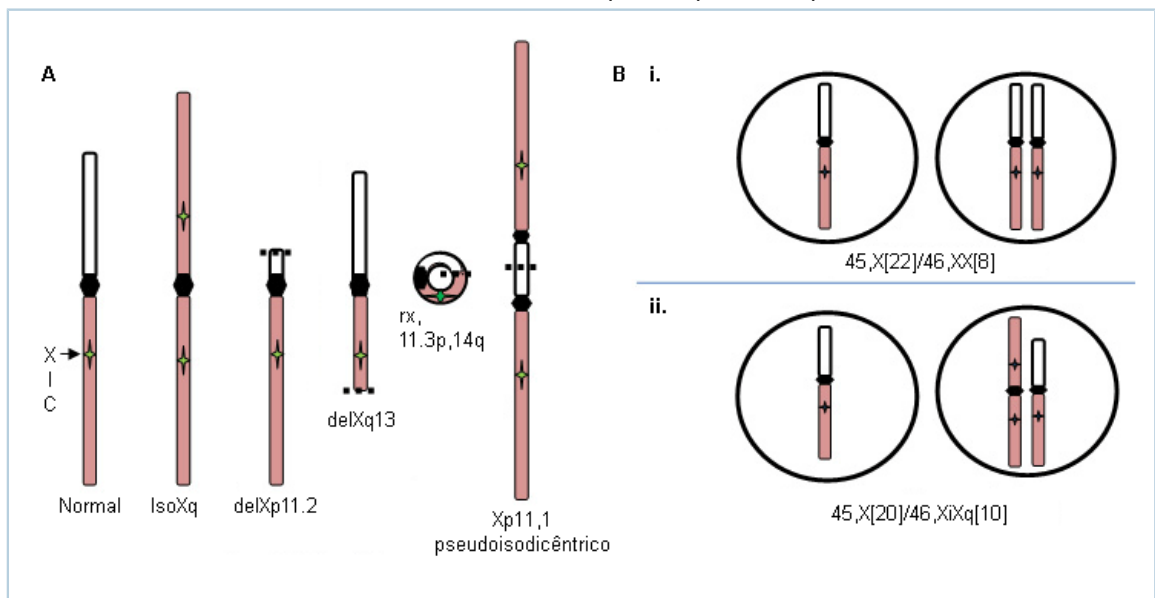
- Cromossomo X único em todas as células somáticas (monossomia do X); compreende cerca de 60% das pacientes com síndrome de Turner.

X ou Y fragmentados

- Deleções Xp (46,X,delXp), cromossomos isoXq (46,X,iXq), deleções Xq e cromossomos X ou Y em anel com deleções intersticiais substanciais. O cromossomo isoXq, que consiste na deleção do Xp e fusão de 2 braços longos, é a anomalia estrutural mais comum associada à síndrome de Turner. A deleção de grande parte do Xp também está associada à síndrome. Frequentemente, o cromossomo sexual anormal é perdido em algumas células durante o desenvolvimento embrionário, resultando em um mosaicismo de linhagem celular 45,X em associação com a linhagem 46,X, fragX (ver a figura A abaixo).

45,X mosaico

- Há 2 tipos de mosaicismo.
- A perda de um cromossomo sexual durante as divisões iniciais de células embrionárias pode resultar em uma mistura de células normais 46,XX e células 45,X em proporções variáveis pelos tecidos corporais e inclui aproximadamente 15% das pacientes com síndrome de Turner: por exemplo, 45,X (50%)/46,XX (50%) (ver figura B i abaixo). A proporção relativa de células normais em tecidos diferentes irá influenciar o fenótipo.
- Por outro lado, a formação de um embrião 46,X,abnX frequentemente é acompanhada pela perda do X fragmentado durante algumas divisões celulares embrionárias, resultando em mosaicismo para uma linhagem celular monossômica 45,X juntamente com uma linhagem celular contendo um cromossomo X fragmentado: por exemplo, iXq (ver figura B ii abaixo). Esse indivíduo não tem células normais, e o fenótipo completo é esperado.



Anormalidades do cromossomo X na síndrome de Turner; ver o texto para explicação

Do acervo pessoal de Carolyn Bondy, MS, MD

Prevenção primária

Não há intervenções conhecidas para prevenir a ocorrência da síndrome de Turner.

Rastreamento

A população assintomática não é submetida ao rastreamento para a síndrome de Turner.

Prevenção secundária

O aconselhamento com relação a um estilo de vida saudável e manipulações alimentares pode ajudar a prevenir complicações cardiovasculares em mulheres com síndrome de Turner. O tratamento de reposição hormonal ovariana em pacientes com insuficiência ovariana prematura ajuda a reduzir o risco de osteoporose prematura grave.

[Fig-12]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma menina com 13 anos de idade é levada a um pediatra por sua mãe, que está preocupada com sua baixa estatura e ausência de sinais de desenvolvimento puberal. Sua irmã, com 11 anos de idade, é 10 cm mais alta e já apresenta desenvolvimento mamário. Os pais apresentam altura mediana, com puberdade aos 12 ou 13 anos de idade. Sua história médica pregressa é significativa apenas em relação à otite média frequente. O exame físico revelou uma menina baixa de 135 cm (<1º percentil), peso de 55 kg com hipertensão leve (130/80 mm Hg) e estágio puberal 1 de Tanner para desenvolvimento mamário e estágio 2 para desenvolvimento de pelos pubianos. O restante do exame físico foi normal, com exceção da presença de nevos melanocíticos múltiplos na face e nos braços, bem como palato arqueado. O raio-x de idade óssea do punho foi consistente com uma idade de 11.5 anos.

Caso clínico #2

Uma recém-nascida apresenta edema generalizado, pescoço alado, hipertensão grave em membros superiores e insuficiência ventricular esquerda.

Outras apresentações

A baixa estatura pode, algumas vezes, ser negligenciada em meninas com familiares relativamente altos. Cerca de 15% das meninas com síndrome de Turner apresentam puberdade espontânea (com menstruação normal e fertilidade potencial), mas têm menopausa prematura. Em 5% a 10% dos casos reconhecidos, a mulher apresenta apenas amenorreia secundária em seus 20 ou 30 e poucos anos.[3] O exame físico pode então revelar baixa estatura para o seu potencial genético.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Uma anamnese cautelosa, um exame físico meticuloso e um cariótipo em sangue periférico são cruciais para realizar um diagnóstico preciso da síndrome de Turner.

História

Idade ao diagnóstico

- Relativamente poucas pacientes são diagnosticadas durante a primeira infância. O maior número de detecções ocorre entre os 10 e 16 anos de idade, devido à combinação das características de baixa estatura e puberdade tardia. Menos de 10% dos casos são diagnosticados em exame pré-natal e outros 20% são detectados na primeira infância, devido à presença de linfedema, pescoço alado e/ou defeitos cardíacos congênitos. Outros 10% dos casos são diagnosticados na idade adulta, devido à amenorreia secundária. Os perfis de investigação são semelhantes na Europa e nos EUA.[5] [6]

[Fig-4]

História de nascimento

- Aproximadamente 10% dos neonatos com síndrome de Turner manifestam clinicamente uma cardiopatia congênita grave, como estenose aórtica, coarctação aórtica ou hipoplasia do coração esquerdo. No entanto, muitos outros apresentam defeitos que são clinicamente silenciosos ou sutis, como valva aórtica bicúspide ou conexões venosas pulmonares anômalas parciais.[18] O diagnóstico pode ser óbvio ao nascimento, eventualmente devido a achados clínicos cardíacos ou a linfedema (dorsos dos pés inchados) ou pescoço alado.

Baixa estatura

- O baixo crescimento frequentemente é o sintoma primário na maioria das meninas. Meninas com síndrome de Turner são relativamente baixas desde a primeira infância e, aos 10 anos de idade, geralmente se enquadram abaixo do 5º percentil para altura em curvas de crescimento específicas para idade e sexo. A altura também pode ser avaliada utilizando parâmetros específicos para Turner. [Magic Foundation: growth charts]
- Portanto, a história de crescimento da criança deve ser colhida, focando em causas potenciais de baixa estatura na infância. Uma anamnese detalhada da estatura da família (pais, irmãos) também deve ser obtida. Medições seriadas podem revelar um cruzamento de percentis para baixo, sugerindo uma velocidade de crescimento anormalmente baixa.
- O comprimento deve ser medido na posição supina em crianças até os 2 anos de idade e, a partir de então, na posição ortostática. A baixa estatura é proporcional, envolvendo igualmente o tronco e os membros inferiores.
- O crescimento da criança está fortemente relacionado ao seu potencial genético, e o déficit de crescimento deve ser avaliado utilizando a predição de altura média parental para identificar a trajetória genética de crescimento da menina. A altura média parental para uma menina é calculada da seguinte forma:

- $(\text{altura da mãe em centímetros} + \text{altura do pai em centímetros})/2 - 6.4 \text{ cm}$ [(altura da mãe em polegadas + altura do pai em polegadas)/2 - 2.5 polegadas].

Puberdade tardia

- Aproximadamente 15% das meninas continuam a apresentar tecido ovariano funcional e puberdade espontânea, embora a maioria apresente puberdade tardia e amenorreia primária. Quase todas as meninas sofrem de menopausa prematura.[19]

Outros dados da história médica

- Crises frequentes ou extraordinariamente graves de otite média na infância.
- Habilidades sociais deficientes.

Exame físico

O exame físico de rotina pode revelar características dismórficas patognomônicas:

Característica patognomônica	Frequência (% de pacientes)
Baixa estatura proporcional	99%
Palato arqueado alto	70%
Mamilos amplamente espaçados com "tórax em escudo"	40%
Implantação baixa dos cabelos na região posterior do pescoço	40%
Ângulo de carregamento do cotovelo aumentado (cúbito valgo)	40%
Encurtamento do quarto metacarpo	35%
Orelhas de implantação baixa ou com má-rotação	30%
Pescoço alado	25%
Linfedema periférico	15%
Deformidade de Madelung	5%

Características patognomônicas da síndrome de Turner

Do acervo pessoal de Carolyn Bondy, MS, MD

Outras características incluem:

- Fissura palpebral oblíqua, ptose ou olhos cobertos
- Nevos melanocíticos múltiplos
- Unhas hiperconvexas e distróficas
- Escoliose.

Estado puberal

- Pelos pubianos são tipicamente escassos, e o desenvolvimento puberal é mínimo.

Exame cardiovascular

- Sopro ou cliques são sugestivos de doença da valva aórtica.
- A pressão arterial (PA) deve ser medida em todos os membros, e os pulsos femorais devem ser palpados. A hipertensão em um ou ambos os membros superiores sugere coarctação aórtica.
- A prevalência de cardiopatia congênita é muito maior naquelas com clara evidência de linfedema fetal, que pode ser descrito como edema de tecidos, especialmente da cabeça e pescoço, devido a desenvolvimento linfático deficiente. As manifestações comuns pós-parto são pescoço alado, com orelhas de implantação baixa e da linha do cabelo.

As comorbidades/complicações observadas frequentemente na síndrome de Turner são apresentadas abaixo.

	Pescoço alado +	Pescoço alado –	Probabili- dade
Coarctação da aorta	22%	10%	0.003
Valva aórtica bicúspide	47%	18%	0.002
Anomalias renais	35%	38%	0.6

Defeitos cardiovasculares associados a pescoço alado

Dados compilados de Sachdev V, et al. J Am Coll Cardiol.

2008;51:1904-1909, e Loscalzo ML, et al. Pediatrics. 2005;115:732-735

Característica	Frequência (% de pacientes)
Pescoço alado	22
Defeitos cardíacos congênitos	44
• Valva aórtica bicúspide	29
• Coarctação aórtica	11
• Aorta ascendente dilatada	22
• Outros*	31
Anomalias renais	18
• Rim em ferradura	11
• Agenesia gonadal	1
• Dutos coletores duplicados	4
Distúrbio da tireoide	51
• Hipotireoidismo	33
• Apenas anticorpos tireoidianos	18
Distúrbio hepático	36
• Testes de função hepática anormais**	27
• Esteatose hepática	19
Hipertensão	34
• Pré-hipertensão	14
• Hipertensão	20
Perda auditiva	36
• Condutiva	32
• Neurossensorial	11

*Comorbidades e complicações em meninas com síndrome de Turner; o diagnóstico de defeitos cardíacos congênitos foi feito por ecocardiografia e angiografia por ressonância magnética cardíaca; as imagens renal e hepática foram feitas por ultrassonografia; a hipertensão foi determinada por monitoramento ambulatorial da pressão arterial (PA) usando padrões baseados em altura; *inclui drenagem anômala parcial das veias pulmonares, arco transversal da aorta alongado, arco aórtico direito; ** >10% de elevação da alanina aminotransferase (ALT) e/ou aspartato transaminase (AST)*

McCarthy K, et al. Expert Rev Endocrinol Metab. 2008;3:771-775

Cariótipo

O padrão ouro para diagnóstico nas últimas 3 décadas tem sido a análise citogenética de cariótipo de sangue periférico e este exame dá suporte à maior parte das observações clínicas e informações prognósticas. Métodos mais novos de análise molecular utilizando sequenciamento de ácido desoxirribonucleico (DNA) ou análises de microarray têm sido aperfeiçoados nos últimos anos, mas ainda não estão amplamente disponíveis.^{[20] [21]}

O cariótipo em sangue periférico é o teste definitivo para diagnóstico. Mais de 10% das células apresentam perda de um cromossomo sexual inteiro ou de uma parte significativa dele. Esse exame identifica mosaicismo de 10% ou mais, com 95% de confiança. O exame é indicado em:[3]

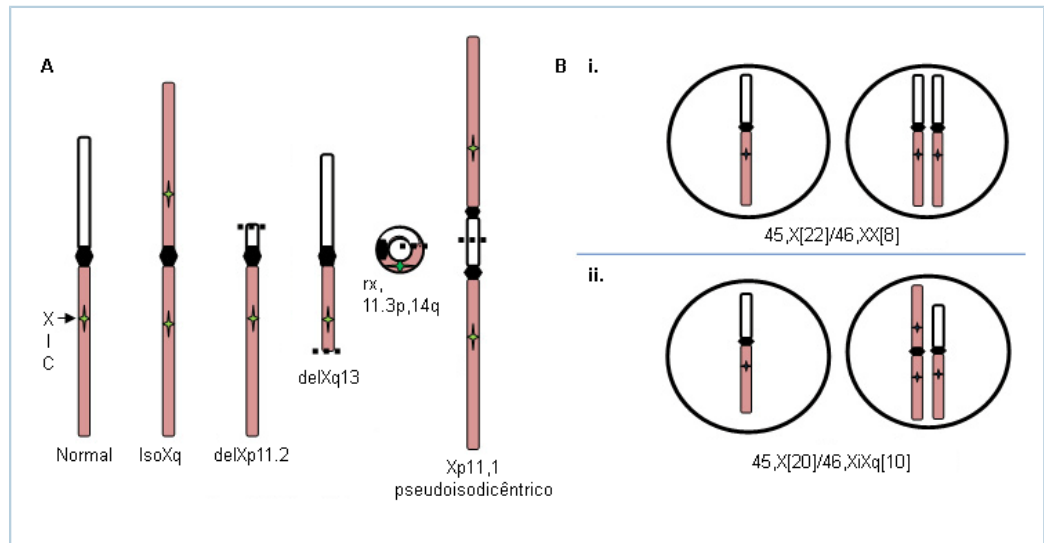
- Uma recém-nascida com pescoço alado, linfedema, hipertensão e/ou insuficiência cardíaca devido à doença cardiovascular congênita
- Qualquer menina mais velha ou mulher com baixa estatura e insuficiência ovariana prematura
- Meninas baixas pré-púberes com sinais físicos sugestivos de síndrome de Turner
- Qualquer menina com coarctação aórtica ou estenose aórtica.

Uma amostra de sangue de 15-cc, coletada usando técnica estéril e mantida à temperatura ambiente, deve ser enviada ao laboratório de genética em até 24 horas. De acordo com o American College of Medical Genetics, no mínimo 30 células devem ser analisadas para contagem de cromossomos durante a busca de possíveis anormalidades cromossômicas sexuais em que mosaicismo é comum.

Em pacientes com forte suspeita do diagnóstico, se o exame comprovar <10% de células anormais, mais metáfases deverão ser contadas juntamente com hibridização in situ por fluorescência (FISH) ou outros tipos celulares deverão ser analisados com FISH de interfase, em consulta a um geneticista e/ou citogeneticista.[22] Com base na citogenética, as pacientes com síndrome de Turner podem ser classificadas como:

- 45,X não mosaico
 - Cromossomo X único em todas as células somáticas (monossomia do X); compreende cerca de 60% das pacientes com síndrome de Turner.
- X ou Y fragmentados
 - Deleções Xp (46,X,delXp), cromossomos isoXq (46,X,iXq), deleções Xq e cromossomos X ou Y em anel com deleções intersticiais substanciais. O cromossomo isoXq, que consiste na deleção do Xp e fusão de 2 braços longos, é a anomalia estrutural mais comum associada à síndrome de Turner. A deleção de grande parte do Xp também está associada à síndrome. O cromossomo sexual anormal frequentemente é perdido em algumas células durante o desenvolvimento embrionário, resultando em um mosaicismo da linhagem celular 45,X em associação com a linhagem 46,X, fragX (ver a figura A abaixo).
 - A detecção de um cromossomo marcador ou em anel requer análises futuras com FISH com marcadores específicos para Y. Pacientes com um cromossomo Y evidente requerem avaliação adicional em vista do risco de gonadoblastoma.
- 45,X mosaico
 - Existem dois tipos de mosaicismo.
 - A perda de um cromossomo sexual durante as divisões celulares embrionárias iniciais pode resultar em uma mistura de células normais 46,XX e células 45,X em proporções variáveis pelos tecidos corporais e inclui cerca de 15% das pacientes com síndrome de Turner: por exemplo, 45,X (50%)/46,XX (50%) (ver figura B i abaixo). A proporção relativa de células normais em tecidos diferentes irá influenciar o fenótipo.
 - Por outro lado, a formação de um embrião 46,X, abnX frequentemente é acompanhada pela perda do X fragmentado durante algumas divisões celulares

embrionárias, resultando em mosaicismos para uma linhagem celular monossômica 45,X juntamente com uma linhagem celular contendo um X fragmentado: por exemplo, iXq (ver figura B ii abaixo). Esse indivíduo não tem células normais, e o fenótipo completo é esperado.



Anormalidades do cromossomo X na síndrome de Turner; ver o texto para explicação

Do acervo pessoal de Carolyn Bondy, MS, MD

Investigações subsequentes

Idade óssea

- A radiografia é o método usado para avaliar maturação esquelética. Tipicamente, há um retardo leve (2 anos a menos que a idade cronológica). Recomenda-se a avaliação do potencial de crescimento em todas as meninas pré-púberes com a síndrome.

Hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio antimülleriano (HAM) séricos

- FSH elevado e níveis muito baixos ou indetectáveis de HAM são preditores de falência ovariana completa. No entanto, o potencial ovariano não pode ser predito com certeza em meninas jovens, já que em meninas com falência ovariana, os níveis de FSH se elevam à faixa da menopausa apenas na idade da puberdade normal.

Ultrassonografia pélvica

- Identifica um útero imaturo e morfologia ovariana em fita.
- Realizada em meninas mais velhas e em mulheres.
- Os ovários se formam normalmente em fetos 45,X do sexo feminino, embora muitos demonstrem morte acelerada de oócitos e degeneração ovariana em fitas fibrosas.^[16]

Radiografia do esqueleto

- Realizada para avaliar anomalias associadas, como deformidades do punho e escoliose.
- A deformidade de Madelung (ulna distal proeminente) é encontrada em apenas aproximadamente 5% das pacientes, mas é comum a ocorrência de graus menores de anomalias do punho que podem causar problemas funcionais.

Exames de sangue basais para rastrear comorbidades/complicações

- Testes de função tireoidiana (TFTs) para doença tireoidiana autoimune. Anticorpos antitireoidianos podem ser medidos se os TFTs forem anormais.
- Testes da função hepática para descartar "hepatite de Turner".
- Glicemia de jejum e hemoglobina glicada (HbA1c) para identificar risco de diabetes.
- Lipídeos séricos para evidência de dislipidemia.
- Nível de imunoglobulina A (IgA) e IgA antitransglutaminase tecidual para rastreamento de doença celíaca.

Rastreamento para perda auditiva condutiva e/ou neurosensorial

- No momento do diagnóstico, uma avaliação audiológica formal deve ser realizada.

Rastreamento para anomalias renais congênitas

- Ao diagnóstico, realiza-se uma ultrassonografia renal para avaliar a presença de anomalias estruturais, como rim em ferradura, agenesia renal e sistema coletor duplicado, que afetam aproximadamente 25% das pacientes com síndrome de Turner.
- A função renal geralmente é normal, mas a obstrução do sistema coletor está associada à infecção urinária e pode requerer correção.

Rastreamento para defeitos cardiovasculares congênitos

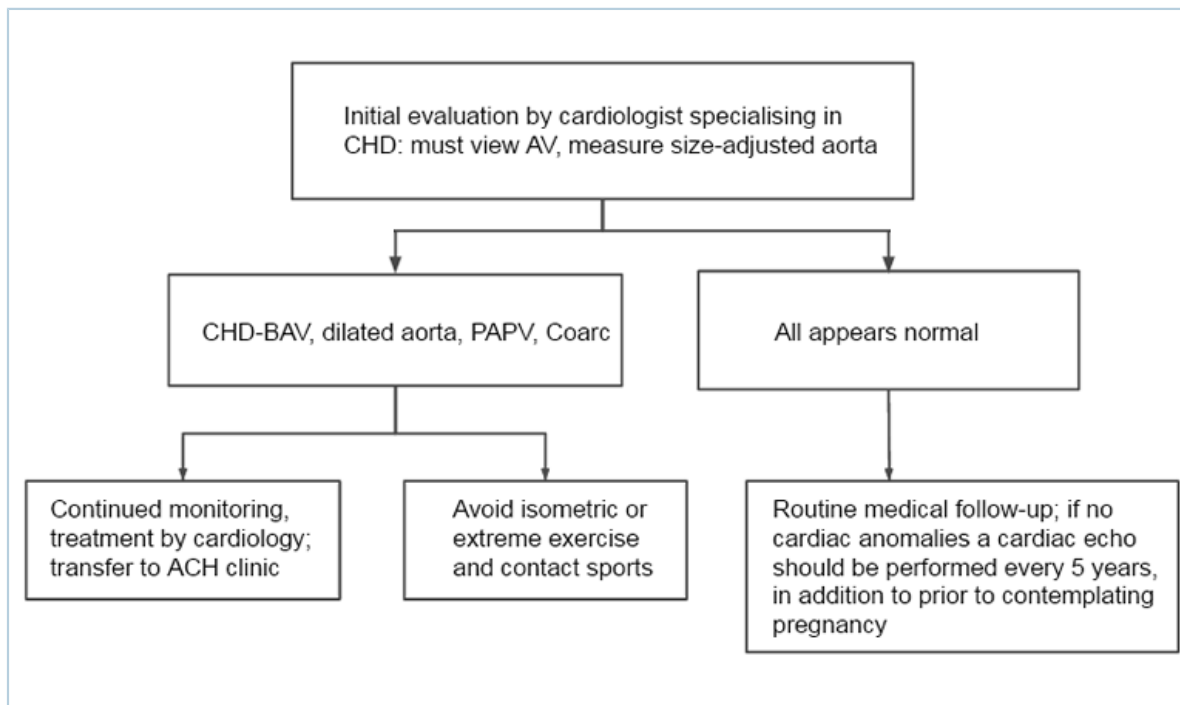
- A coarctação aórtica e as valvas aórticas bicúspides são as anormalidades mais comuns. Outras anormalidades cardíacas incluem drenagem anômala parcial das veias pulmonares, hipoplasia do coração esquerdo e dilatação aórtica. A prevalência de defeitos cardiovasculares é muito maior naquelas com clara evidência de linfedema fetal, como pescoço alado. Ao diagnóstico inicial, independentemente da idade, uma avaliação cardiovascular completa deverá ser realizada por um especialista em cardiopatia congênita. Uma valva bicúspide funcional como resultado da fusão completa ou parcial dos folhetos coronarianos direito e esquerdo é observada em 30% das pacientes assintomáticas e representa um risco de infecção, deterioração valvar e dilatação e dissecção aórtica.[14] Defeitos cardiovasculares congênitos constituem a principal causa de mortalidade prematura na síndrome de Turner.
- A ecocardiografia transtorácica de rotina raramente permite visualização adequada da valva aórtica, aorta torácica e veias pulmonares, exceto talvez em neonatos. A ressonância nuclear magnética cardíaca (RNMC) é mais efetiva, com excelente visualização das estruturas. Uma coarctação aórtica será revelada na angiografia por RM (ARM) como uma estenose focal em oposição a uma aparência aórtica normal de um arco aórtico em formato de bengala. No entanto, a ressonância magnética (RM) requer sedação em pacientes jovens e, portanto, se as avaliações clínica e ecocardiográfica parecerem normais, é razoável esperar até que a menina tenha idade suficiente para cooperar sem sedação (geralmente 9 a 10 anos).

[Fig-8]

- Todas as meninas até os 12 anos de idade devem realizar um rastreamento cardíaco por meio de ARM, caracterização minuciosa da estrutura da valva aórtica e diâmetros aórticos e investigação de outras anomalias comuns. Se nenhuma anomalia for detectada e a PA sistêmica for normal, deve-se realizar uma reavaliação do sistema cardiovascular ao menos uma vez durante a idade adulta, especialmente antes de uma gravidez desejada ou com o desenvolvimento de hipertensão. Se forem encontrados defeitos congênitos, o acompanhamento e o tratamento serão ditados pelo defeito específico. Crianças com defeitos cardiovasculares devem ser transferidas para uma

clínica de cardiopatia congênita adulta, pois elas estão em risco contínuo de complicações aórticas durante a idade adulta.

- Um algoritmo baseado em uma conferência consensual de especialistas em síndrome de Turner e diretrizes gerais para tratamento de pacientes com risco de dissecação da aorta irá auxiliar na investigação e no acompanhamento.[3]



Algoritmo para rastreamento e monitoramento de doença cardiovascular congênita na síndrome de Turner (CC, cardiopatia congênita; VA, valva aórtica; VAB, valva aórtica bicúspide; DAPVP, drenagem anômala parcial das veias pulmonares; Coarc, coarctação; CCA, cardiopatia congênita adulta; SCV, sistema cardiovascular; HTN, hipertensão)

Adaptado de Bondy CA, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:10-25

Fatores de risco

Fortes

não há fatores de risco conhecidos

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

baixo crescimento (comum)

- Uma menina com síndrome de Turner é relativamente baixa desde a primeira infância e, aos 10 anos de idade, geralmente se enquadra abaixo do 5º percentil para altura em curvas de crescimento específicas para idade e sexo.

baixa estatura (comum)

- A baixa estatura frequentemente é o sintoma primário. Uma menina com síndrome de Turner é relativamente baixa desde a primeira infância, mas é proporcional. A predição da altura média

parental ajuda a identificar uma criança que é baixa em relação aos pais e não está seguindo sua trajetória genética.

desenvolvimento puberal tardio/ausente (comum)

- Pelos pubianos são tipicamente escassos, e o desenvolvimento puberal é mínimo. O maior número de detecções ocorre entre os 10 e 16 anos de idade, devido à combinação das características de baixa estatura e puberdade tardia.

amenorreia primária (comum)

- Os ovários se formam normalmente em fetos 45,X do sexo feminino, embora muitos demonstrem morte acelerada de oócitos e degeneração ovariana em fitas fibrosas.[16] As pacientes apresentam puberdade tardia e amenorreia primária.

defeitos cardíacos congênitos (comum)

- A coarctação aórtica e as valvas aórticas bicúspides são as anormalidades mais comuns. Outras anormalidades cardíacas incluem drenagem anômala parcial das veias pulmonares, hipoplasia do coração esquerdo e dilatação aórtica. A prevalência de defeitos cardiovasculares é muito maior naquelas com clara evidência de linfedema fetal, como pescoço alado.

anormalidades esqueléticas (comum)

- Ângulo de carregamento do cotovelo aumentado (>30 graus) devido à sua rotação interna (cúbito valgo), encurtamento do quarto metacarpo ou metatarso e, raramente, deformidade de Madelung (ulna distal proeminente), bem como escoliose.

[Fig-10]

pescoço alado (incomum)

- Pregas cutâneas que se estendem da mastoide ao acrômio. É uma manifestação comum de linfedema fetal (edema de tecidos fetais, especialmente da cabeça e do pescoço, devido a desenvolvimento linfático deficiente).
- A prevalência de cardiopatia congênita é muito maior naquelas com pescoço alado.

linfedema periférico (incomum)

- Manifesta-se com inchaço dos dorsos das mãos ou dos pés. Pode estar presente no período neonatal, permitindo a suspeita do diagnóstico.

Outros fatores de diagnóstico

características dismórficas (comum)

- Orelhas de implantação baixa ou com má-rotação, fenda palpebral oblíqua, ptose ou olhos cobertos e linha posterior de implantação dos cabelos baixa são patognomônicos. O palato arqueado, apesar de comum, não é específico para síndrome de Turner.

[Fig-10]

- Orelhas de implantação baixa e linha posterior de implantação dos cabelos baixa são sequelas comuns de linfedema fetal (edema de tecidos fetais, especialmente da cabeça e do pescoço, devido a desenvolvimento linfático deficiente).

amenorreia secundária (comum)

- Aproximadamente 15% das meninas continuam a apresentar tecido ovariano funcional com puberdade espontânea e podem menstruar por vários anos antes de apresentarem insuficiência ovariana prematura.[19] Algumas meninas iniciam o desenvolvimento e depois o interrompem.

nevus melanocíticos múltiplos (comum)

- Comumente observados na síndrome de Turner.

otite média recorrente/grave (comum)

- Crises frequentes ou extraordinariamente graves de otite são comuns na infância.

sopro e/ou clique sistólico de ejeção (comum)

- Sugestivos de valva aórtica bicúspide, ocorrendo em aproximadamente 30% das pacientes.

habilidades sociais deficientes (comum)

- Frequentemente observadas na síndrome de Turner.

hipertensão em membros superiores (incomum)

- A hipertensão em um ou ambos os membros superiores sugere coarctação aórtica.

unhas distróficas e/ou hiperconvexas (incomum)

- Presentes em meninas com síndrome de Turner.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
cariótipo <ul style="list-style-type: none"> • As anormalidades incluem 45,X não mosaico; 45,X mosaico (uma parte das células apresenta constituição cromossômica normal) e X ou Y fragmentados (deleções Xp, cromossomos isoXq, deleções Xq e cromossomos X ou Y em anel como deleções intersticiais substanciais). • No mínimo, 30 células devem ser analisadas para contagem de cromossomos. • O exame identifica mosaicismo de 10% ou mais, com 95% de confiança. • Em pacientes com forte suspeita do diagnóstico, se o exame comprovar <10% de células anormais, mais metáfases deverão ser contadas juntamente com a hibridização in situ por fluorescência (FISH), ou outros tipos celulares deverão ser analisados com o FISH de interfase, em consulta a um geneticista e/ou citogeneticista.[22] 	pelo menos 10% das células com perda completa ou parcial de um cromossomo sexual

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
exame de audiologia <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser realizado no momento do diagnóstico. 	o resultado pode ser anormal

Exame	Resultado
idade óssea <ul style="list-style-type: none"> A radiografia é o método usado para avaliar maturação esquelética. Feita em meninas pré-púberes para avaliar o potencial de crescimento. 	retardo leve; tipicamente 2 anos a menos que a idade cronológica
ecocardiograma <ul style="list-style-type: none"> A coarctação da aorta pode se manifestar no período neonatal com insuficiência cardíaca ou com hipertensão. A valva aórtica bicúspide ocorre em aproximadamente 30% das pacientes. A ecocardiografia transtorácica de rotina raramente permite visualização adequada da valva aórtica, aorta torácica e veias pulmonares, exceto talvez em neonatos. 	valva aórtica bicúspide; coarctação da aorta; dilatação aórtica; drenagem anômala parcial das veias pulmonares; hipoplasia do coração esquerdo
ressonância nuclear magnética (RNM) cardíaca <ul style="list-style-type: none"> A RNM cardíaca (RNMC) é mais efetiva que a ecocardiografia e permite excelente visualização de toda a aorta torácica e os grandes vasos, incluindo as veias pulmonares. [Fig-8] No entanto, a ressonância magnética (RM) requer sedação em pacientes mais jovens e, portanto, se as avaliações clínica e ecocardiográfica parecerem normais, é razoável esperar até que a menina tenha idade suficiente para cooperar sem sedação (geralmente 9-10 anos). 	valva aórtica bicúspide; coarctação da aorta; dilatação aórtica; drenagem anômala parcial das veias pulmonares; hipoplasia do coração esquerdo
hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio antimülleriano (HAM) séricos <ul style="list-style-type: none"> FSH elevado e/ou HAM reduzido são preditores de falência ovariana completa. No entanto, o potencial ovariano não pode ser predito com certeza em meninas jovens, já que, em meninas com falência ovariana, os níveis de FSH se elevam à faixa da menopausa na idade da puberdade normal. 	FSH (anormalmente) alto; HAM (anormalmente) baixo
radiografia do esqueleto <ul style="list-style-type: none"> A deformidade de Madelung (ulna distal proeminente) é encontrada em apenas cerca de 5% das pacientes, mas é comum a ocorrência de graus menores de anomalias do punho que podem causar problemas funcionais. 	deformidades do punho e escoliose
ultrassonografia pélvica <ul style="list-style-type: none"> Realizada em meninas mais velhas e em mulheres. Os ovários se formam normalmente em fetos 45,X do sexo feminino, embora muitos demonstrem morte acelerada de oócitos e degeneração ovariana em fitas fibrosas.[16] 	útero imaturo e ovários em fita
ultrassonografia renal <ul style="list-style-type: none"> As anormalidades estruturais renais afetam aproximadamente 25% das pacientes com síndrome de Turner. A função renal geralmente é normal, mas a obstrução do sistema coletor está associada à infecção urinária e pode requerer correção. 	rim único ou em ferradura ou sistema coletor duplicado
testes da função tireoidiana (TFTs) <ul style="list-style-type: none"> As doenças autoimunes tireoidianas (tireoidite de Hashimoto e, menos comumente, doença de Graves) são complicações comuns da síndrome de Turner. 	hipotireoidismo ou hipertireoidismo

Exame	Resultado
anticorpos antitireoide <ul style="list-style-type: none"> As doenças autoimunes tireoidianas (tireoidite de Hashimoto e, menos comumente, doença de Graves) são complicações comuns da síndrome de Turner. 	positiva
testes da função hepática/gama-glutamilttransferase <ul style="list-style-type: none"> Cerca de 30% a 40% das pacientes desenvolvem uma complicação de 'hepatite de Turner'. 	aspartato transaminase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e gama-glutamilttransferase elevadas
glicemia de jejum e hemoglobina glicada (HbA1c) <ul style="list-style-type: none"> O diabetes é uma complicação comum da síndrome de Turner. O rastreamento anual para diabetes inclui glicemia de jejum e HbA1c. 	elevado
lipídios séricos <ul style="list-style-type: none"> A dislipidemia é comum na síndrome de Turner. 	elevado
Nível de imunoglobulina A (IgA) e IgA antitransglutaminase tecidual <ul style="list-style-type: none"> Doença celíaca é comum na síndrome de Turner 	elevado

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Retardo constitucional do crescimento e desenvolvimento	<ul style="list-style-type: none"> Meninas baixas com 12 a 15 anos de idade podem apresentar retardo puberal devido à condição benigna conhecida como retardo constitucional. Ausência de características dismórficas ou defeitos congênitos associados. 	<ul style="list-style-type: none"> Um diagnóstico primariamente clínico, com investigações tipicamente negativas. A idade óssea é levemente tardia. O exame citogenético é raramente necessário e é normal.
Síndrome de Noonan	<ul style="list-style-type: none"> As características distintivas são cardiomiopatia hipertrófica e estenose pulmonar, fâcies triangular, deformidade proeminente da parede torácica e possível retardo mental, os quais não são comuns na síndrome de Turner. Podem ocorrer em indivíduos fenotipicamente masculinos e femininos. Distúrbio autossômico. 	<ul style="list-style-type: none"> Cariótipo normal. Diversos genes têm sido implicados nesse distúrbio autossômico dominante.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Disgenesia gonadal 46,XX	<ul style="list-style-type: none"> • Defeitos genéticos desconhecidos no desenvolvimento ovariano. • Manifesta-se com amenorreia primária. • Ausência de características dismórficas típicas da síndrome de Turner. • Ausência de baixa estatura ou defeitos cardíacos congênitos. 	<ul style="list-style-type: none"> • O cariótipo é normal (46,XX) para o sexo feminino.
Disgenesia gonadal 46,XY completa	<ul style="list-style-type: none"> • Defeito genético no desenvolvimento testicular. • Manifesta-se com amenorreia primária. • Ausência de características dismórficas. • Ausência de baixa estatura ou defeitos cardíacos congênitos. 	<ul style="list-style-type: none"> • O cariótipo é 46,XY.
Insensibilidade completa ao androgênio	<ul style="list-style-type: none"> • Defeito genético no receptor de androgênio. • Manifesta-se com amenorreia primária. • Ausência de pelos pubianos, características dismórficas. • Ausência de baixa estatura ou defeitos cardíacos congênitos. 	<ul style="list-style-type: none"> • O cariótipo é 46,XY.

Critérios de diagnóstico

Os seguintes critérios são usados no diagnóstico da síndrome de Turner, com base em uma diretriz consensual recente:[3]

Monossomia completa ou parcial do X

- Cariótipo de pelo menos 30 células apresentando número substancial de células com segundo cromossomo sexual ausente ou defeituoso.

Baixa estatura

- Altura menor que o 2.5º percentil para meninas de mesma idade ou maior que 2 desvios padrão abaixo do esperado para a altura-alvo da média dos pais.

Insuficiência ovariana prematura ou defeitos cardíacos congênitos

- Ausência de desenvolvimento puberal ou menopausa precoce com gonadotropinas elevadas (hipogonadismo hipergonadotrófico).

- Os defeitos cardiovasculares comuns incluem valva aórtica bicúspide e coarctação aórtica.

Abordagem passo a passo do tratamento

Os principais objetivos do tratamento incluem otimização da altura, indução e manutenção do desenvolvimento puberal, tratamento da insuficiência hormonal ovariana contínua e rastreamento e tratamento de comorbidades ou complicações.[23]

Baixo crescimento

A baixa estatura e o baixo crescimento frequentemente são os sintomas primários.

Hormônio do crescimento (GH) humano recombinante

- É frequentemente considerado para elevar a altura na fase adulta. O objetivo é ajudar as meninas a atingirem uma altura suficiente para prevenir incapacidade e permitir que sejam independentes (por exemplo, para dirigir um veículo) e promover integração social.
- Deve-se iniciar o tratamento a partir do momento em que as meninas saem da curva normal de crescimento até a velocidade de crescimento ser inferior a 2 cm/ano.
- O tratamento de meninas muito jovens antes do déficit de crescimento pode prevenir o desenvolvimento de baixa estatura, embora ainda não esteja claro se o tratamento prolongado com GH é custo-efetivo ou seguro.
- O efeito do tratamento é monitorado pela resposta de crescimento e pelos níveis do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), os quais devem ser mantidos abaixo do limite superior do normal.
- O tratamento diário com GH por 5 anos, iniciado aos 8 anos de idade, promove um ganho de 7 cm de altura em meninas com síndrome de Turner em comparação com aquelas que não recebem GH.[24]
- O tratamento diário com GH por 8.3 a 8.9 anos, iniciado aos 6.5 a 6.9 anos de idade, promove um ganho de 11.9 a 15.7 cm de altura em meninas com síndrome de Turner tratadas com duas doses diferentes de hormônio do crescimento.[25]
- Uma resposta inadequada no crescimento ocorre frequentemente devido a hipotireoidismo, doença celíaca ou falha na adesão terapêutica.
- Efeitos adversos ao longo de um acompanhamento de 4 a 5 anos incluem aumento de pressão intracraniana, epifisiólise proximal do fêmur, escoliose, pancreatite e, possivelmente, aumento da ocorrência de diabetes do tipo 1.[3] [26]

	Pacientes com síndrome de Turner		Incidência em pacientes sem síndrome de Turner
	Número de pacientes	Incidência	
Hipertensão intracraniana	12	0.23%	0.11%
Epifisiólise proximal do fêmur	13	0.24%	0.15%
Escoliose	36	0.69%	0.39%
Pancreatite	3	0.06%	0.01%
Diabetes	10	0.19%	0.10%

Incidência de efeitos adversos do tratamento com hormônio do crescimento

Dados do National Cooperative Growth Study (Bolar K, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:344-351)

Oxandrolona

- O principal impedimento para que o tratamento com GH seja bem-sucedido é o diagnóstico tardio, o que não é incomum.
- Para meninas diagnosticadas muito tardiamente com apenas uma pequena janela de tempo para o tratamento ou para aquelas que não podem adquirir o GH, os pediatras adicionam oxandrolona, um androgênio oral que não aromatiza, ao tratamento com GH, para promover um crescimento linear.[27] O tratamento com oxandrolona geralmente promove o ganho de alguns centímetros adicionais de altura.[28] [29] No entanto, ele pode, mesmo em baixas doses, inibir o desenvolvimento mamário devido aos seus efeitos androgênicos.[28] [29]

Puberdade tardia

O objetivo é induzir o desenvolvimento puberal no mesmo nível que suas semelhantes saudáveis e da maneira mais fisiológica possível. Isso também garante que as meninas se beneficiem dos efeitos do estrogênio nos ossos e outros tecidos e vivenciem uma adaptação psicossocial ideal às suas condições.

O tratamento inclui aumento gradual de doses de terapia estrogênica combinada com tratamento cíclico com progesterona. O tratamento com agentes combinados (estrogênio equino conjugado e medroxiprogesterona) desenvolvido para mulheres na menopausa não é recomendado. A puberdade não deve ser induzida com pílulas contraceptivas, pois as doses de estrogênio são muito altas, e os progestogênios androgênicos prejudicam o desenvolvimento ideal das mamas.

Reposição estrogênica

- Caso não ocorra desenvolvimento mamário espontâneo até os 12 anos de idade e o hormônio folículo-estimulante (FSH) sérico esteja elevado, a terapia de reposição estrogênica deve ser iniciada.
- A preparação preferencial é o estradiol transdérmico na menor dose disponível. A administração transdérmica evita os efeitos de primeira passagem no fígado. O estradiol oral também pode ser usado como alternativa.
- Caso ainda haja potencial para crescimento linear (a paciente pode já estar em tratamento com GH), o tratamento com baixas doses deve ser continuado até que uma altura ideal seja atingida. Altas doses provocam o término do crescimento. A idade óssea deve ser monitorada e, caso esteja avançando rapidamente, a posologia deve ser reduzida.
- Se não houver potencial para crescimento adicional ou se não houver evidência de avanço rápido da idade óssea, a dose de estradiol deverá ser aumentada gradualmente, ao longo de aproximadamente 2 anos, a uma dose adulta plena e/ou até que o desenvolvimento mamário seja satisfatório.

Progesterona cíclica

- Uma vez que houver sangramento intermenstrual ou quando a paciente estiver em tratamento com uma dose adulta plena de estrogênio, a progesterona será adicionada à terapia estrogênica.
- Recomenda-se o uso de progesterona micronizada oral nos últimos 10 dias de cada mês para induzir a menstruação. O tratamento nas últimas 2 semanas de um ciclo de 3 meses também é uma opção.

Anomalias cardíacas congênitas

A coarctação aórtica e as valvas aórticas bicúspides são as anormalidades mais comuns. Outras anormalidades cardíacas incluem drenagem anômala parcial das veias pulmonares, hipoplasia do coração esquerdo e dilatação aórtica. A prevalência de defeitos cardiovasculares é muito maior naquelas com clara evidência de linfedema fetal, o qual pode ser descrito como edema de tecidos, especialmente da cabeça e do pescoço, devido a desenvolvimento linfático deficiente. As manifestações comuns pós-parto são pescoço alado e orelhas de implantação baixa e da linha do cabelo.

Ao diagnóstico inicial, independentemente da idade, uma avaliação cardiovascular completa deverá ser realizada por um especialista em cardiopatia congênita, e um tratamento adequado deverá ser iniciado. Uma valva bicúspide funcional como resultado da fusão completa ou parcial dos folhetos coronarianos direito e esquerdo é observada em 30% das pacientes assintomáticas e representa um risco de infecção, deterioração valvar e dilatação e dissecção aórtica.^[14]

Defeitos cardiovasculares congênitos constituem a principal causa de mortalidade prematura na síndrome de Turner. Crianças com anormalidades cardíacas devem ser transferidas posteriormente para uma clínica de cardiopatia congênita adulta em vista da evidente morbidade e mortalidade contínuas associadas a esses defeitos.

Tratamento contínuo após o estabelecimento de sangramento cíclico

Terapia de reposição hormonal (TRH) ovariana

- A terapia estrogênica oral ou transdérmica deve ser usada para o hipoestrogenismo, para reduzir a osteoporose, doenças cardiovasculares, atrofia urogenital e melhorar a qualidade de vida.^[30]
- Mulheres com síndrome de Turner devem continuar normalmente com a TRH após a indução e o desenvolvimento da puberdade. A TRH deve ser continuada até cerca de 50 anos de idade e, a partir de então, uma terapia estrogênica adicional poderá ser prescrita dependendo das considerações sobre o risco/benefício individual.^[31]
- O estrogênio deve ser combinado com a terapia com progestogênio (administrada de forma contínua ou cíclica) para prevenir a hiperplasia endometrial e o câncer.^[30]
- Para as mulheres que procuram evitar a gravidez, os contraceptivos hormonais combinados são mais eficazes do que a terapia hormonal com estrogênio. Um dispositivo intrauterino de levonorgestrel é outra opção aceitável.^[30]
- A baixa massa óssea deve ser controlada com terapia hormonal de reposição estrogênica, cálcio adequado na dieta, níveis normais de vitamina D e atividades com sustentação de peso, e sem o uso de bifosfonatos.^[30]
- O risco de não utilizar a TRH ovariana em mulheres jovens com insuficiência ovariana prematura inclui osteoporose prematura grave.

^[Fig-12]

Implantes mamários

- Meninas que apresentam sinais proeminentes de linfedema fetal e mamilos hipoplásicos podem não atingir desenvolvimento mamário adequado com tratamento estrogênico e, portanto, podem precisar de implantes mamários.

A maioria das mulheres com síndrome de Turner é infértil, mas menstruações espontâneas e gestações podem ocorrer em 2% a 3%. Há aumento da incidência de feto com aneuploidia ao usar seus próprios

oócitos. A gravidez exacerba os problemas metabólicos, hipertensivos e cardiovasculares subjacentes e pode ser catastrófica para mulheres com síndrome de Turner; portanto, meninas com mais de 10 anos de idade necessitam de monitoramento rigoroso com relação à fertilidade potencial e educação sobre questões reprodutivas e comportamentos sexuais. Além disso, mulheres adultas inférteis com síndrome de Turner podem se interessar pela gravidez via reprodução assistida, utilizando oócitos doadores. Tal gravidez pode apresentar um risco elevado incomum de morte materna por dissecação ou ruptura da aorta e por pré-eclâmpsia e suas complicações.[32] [33] Portanto, um rastreamento rigoroso pré-gestacional e a educação de pacientes quanto aos riscos são imperativos antes da tentativa de reprodução assistida em mulheres com síndrome de Turner.[34]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)		
todos os pacientes: no diagnóstico		
■ com baixo crescimento	1a	vigilância e cuidado preventivo
	mais	hormônio do crescimento até a velocidade de crescimento ser inferior a 2 cm/ano ou antes se o paciente estiver satisfeito com a altura
	adjunto	oxandrolona
■ com puberdade tardia/ interrompida (>12 anos de idade)	mais	estrogênio em baixa dose
	adjunto	progesterona cíclica
■ com anomalias cardíacas congênitas	mais	avaliação cardiovascular e avaliação para cirurgia

Em curso (resumo)		
todos os pacientes: após o estabelecimento de sangramento cíclico		
	1a	terapia de reposição hormonal (TRH) ovariana
	adjunto	implantes mamários
	adjunto	monitoramento + educação sobre questões reprodutivas

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

todos os pacientes: no diagnóstico

todos os pacientes: no diagnóstico

1a

vigilância e cuidado preventivo

» Uma anamnese cautelosa, um exame físico meticuloso e um cariótipo em sangue periférico são cruciais para realizar um diagnóstico preciso da síndrome de Turner.

» Os principais objetivos do tratamento incluem otimização da altura, indução e manutenção do desenvolvimento puberal, tratamento da insuficiência hormonal ovariana contínua e rastreamento e tratamento de comorbidades ou complicações. A maior parte do excesso de morbidade e mortalidade pode ser prevenida através de diagnóstico precoce e rastreamento eficaz para essas condições.

» O início de tratamentos preventivos em momento oportuno é obrigatório, incluindo terapia estrogênica apropriada, dieta saudável e exercícios, tratamento com estatina para indivíduos com risco elevado de cardiopatia isquêmica e vigilância e tratamento de defeitos cardíacos congênitos.

» O rastreamento anual deve ser realizado, incluindo testes de função tireoidiana para rastrear hipotireoidismo autoimune, testes da função hepática para rastrear "hepatite de Turner", medições de pressão arterial (PA) para investigar hipertensão, glicemia de jejum para identificar pacientes com diabetes mellitus (glicose de jejum e hemoglobina glicada [HbA1c] para identificar pacientes com probabilidade de desenvolver diabetes), lipidemia para monitorar dislipidemia e teste auditivo para identificar aquelas com surdez neurosensorial ou outros tipos. A imunoglobulina A (IgA) transglutaminase tecidual (se houver níveis de IgA normais) deve ser medida a cada 3 a 5 anos para rastreamento de doença celíaca. A densidade mineral óssea basal deve ser avaliada na transição para o atendimento de adultos e reavaliada na menopausa ou antes, se indicado.

■ com baixo crescimento

mais

hormônio do crescimento até a velocidade de crescimento ser inferior a 2 cm/ano ou antes se o paciente estiver satisfeito com a altura

Agudo

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **somatotrofina (recombinante)**: a dose depende da marca usada; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A baixa estatura e o baixo crescimento frequentemente são os sintomas primários.

» O hormônio de crescimento (GH) humano recombinante, também conhecido como somatropina, frequentemente é considerado para melhorar a altura em mulheres adultas. O objetivo é ajudar as meninas a atingirem uma altura suficiente para prevenir incapacidade e permitir que sejam independentes (por exemplo, para dirigir um veículo), bem como promover integração social.

» O tratamento deve ser iniciado no momento do diagnóstico até a velocidade de crescimento ser inferior a 2 cm/ano ou a altura adequada for obtida.

» O efeito do tratamento é monitorado pela resposta de crescimento e pelos níveis do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), os quais devem ser mantidos abaixo do limite superior do normal.

» Uma resposta inadequada no crescimento ocorre frequentemente devido a hipotireoidismo, doença celíaca ou falha na adesão terapêutica.

» Efeitos adversos ao longo de um acompanhamento de 4 a 5 anos incluem aumento de pressão intracraniana, epifisiólise proximal do fêmur, escoliose, pancreatite e, possivelmente, aumento da ocorrência de diabetes do tipo 1.^[26]

adjunto

oxandrolona

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **oxandrolona**: 0.03 mg/kg/dia por via oral
Dose baseada em um estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego e de dose-resposta. 20061421 Menke LA, Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al. Efficacy and safety of oxandrolone in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:1151-1160.

Agudo

- com puberdade tardia/interrompida (>12 anos de idade)

mais

» O principal impedimento para que o tratamento com GH seja bem-sucedido é o diagnóstico tardio, o que não é incomum.

» Para meninas diagnosticadas muito tardiamente com apenas uma pequena janela de tempo para o tratamento ou para aquelas que não podem adquirir o GH, os endocrinologistas pediátricos adicionam oxandrolona, um androgênio oral que não aromatiza, ao tratamento com GH, para promover um crescimento linear.[27] O tratamento com oxandrolona geralmente promove o ganho de alguns centímetros adicionais de altura.[28] [29] No entanto, ele pode, mesmo em baixas doses, inibir o desenvolvimento mamário devido aos seus efeitos androgênicos.[28] [29]

estrogênio em baixa dose

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **estradiol transdérmico**: adesivo de 0.025 mg/24 horas semanalmente ou duas vezes por semana dependendo da marca usada

Opções secundárias

» **estradiol**: 0.5 a 2 mg por via oral uma vez ao dia

» O objetivo é induzir o desenvolvimento puberal no mesmo nível que suas semelhantes saudáveis e da maneira mais fisiológica possível. Isso também garante que as meninas se beneficiem dos efeitos do estrogênio nos ossos e outros tecidos e vivenciem uma adaptação psicossocial ideal às suas condições.

» O tratamento inclui aumento gradual de doses de terapia estrogênica combinada com tratamento cíclico com progesterona.

» O tratamento é iniciado caso não ocorra desenvolvimento mamário espontâneo até os 12 anos de idade e o hormônio folículo-estimulante (FSH) sérico esteja elevado.

» Caso ainda haja potencial para crescimento linear (a paciente pode já estar em tratamento com GH), o tratamento com baixas doses deve ser continuado até que uma altura ideal seja atingida. Altas doses provocam o término do crescimento. A idade óssea deve ser monitorada

Agudo

e, caso esteja avançando rapidamente, a posologia deve ser reduzida.

» Se não houver potencial para crescimento adicional ou se não houver evidência de avanço rápido da idade óssea, a dose de estradiol deverá ser aumentada gradualmente, ao longo de aproximadamente 2 anos, a uma dose adulta plena e/ou até que o desenvolvimento mamário seja satisfatório.

» Doses mais baixas de estradiol (para iniciar a puberdade) podem ser alcançadas cortando um adesivo transdérmico em partes menores. No entanto, apenas a formulação matricial pode ser seguramente cortada sem afetar a dose do medicamento administrada.[35]

adjunto **progesterona cíclica**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **progesterona micronizada:** 100-200 mg por via oral uma vez ao dia nos últimos 10 dias do ciclo menstrual

» A progesterona cíclica é adicionada à terapia estrogênica uma vez que houver sangramento intermenstrual ou quando a paciente estiver em tratamento com uma dose adulta plena de estrogênio para induzir menstruação. O tratamento nas últimas 2 semanas de um ciclo de 3 meses também é uma opção.

com anomalias cardíacas congênitas

mais

avaliação cardiovascular e avaliação para cirurgia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A coarctação aórtica e as valvas aórticas bicúspides são as anormalidades mais comuns. Outras anormalidades cardíacas incluem drenagem anômala parcial das veias pulmonares, hipoplasia do coração esquerdo e dilatação aórtica. A prevalência de defeitos cardiovasculares é muito maior naquelas com clara evidência de linfedema fetal, como pescoço alado.

» Ao diagnóstico inicial, independentemente da idade, uma avaliação cardiovascular completa deverá ser realizada por um especialista em cardiopatia congênita, e um tratamento adequado deverá ser iniciado. Uma valva bicúspide funcional como resultado da fusão completa ou parcial dos folhetos coronarianos

Agudo

direito e esquerdo é observada em 30% das pacientes assintomáticas e representa um risco de infecção, deterioração valvar e dilatação e dissecção aórtica.[14]

» Defeitos cardiovasculares congênitos constituem a principal causa de mortalidade prematura na síndrome de Turner. Crianças com anormalidades cardíacas devem ser transferidas posteriormente para uma clínica de cardiopatia congênita adulta em vista da evidente morbidade e mortalidade contínuas associadas a esses defeitos.

Em curso

todos os pacientes: após o estabelecimento de sangramento cíclico

1a terapia de reposição hormonal (TRH) ovariana

Opções primárias

» **estradiol transdérmico**: adesivo de 0.025 a 0.100 mg/24 horas semanalmente ou duas vezes por semana dependendo da marca usada

-e-

» **progesterona micronizada**: 100-200 mg por via oral uma vez ao dia nos últimos 10 dias do ciclo menstrual; os ciclos também podem ser programados para cada 1-3 meses; ou 100 mg por via oral uma vez ao dia de forma contínua

Opções secundárias

» **estradiol**: 1-2 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **progesterona micronizada**: 100-200 mg por via oral uma vez ao dia nos últimos 10 dias do ciclo menstrual; os ciclos também podem ser programados para cada 1-3 meses; ou 100 mg por via oral uma vez ao dia de forma contínua

» A terapia estrogênica oral ou transdérmica deve ser usada para o hipoestrogenismo, para reduzir a osteoporose, doenças cardiovasculares, atrofia urogenital e melhorar a qualidade de vida.[30]

» Mulheres com síndrome de Turner devem continuar normalmente com a TRH após a

Em curso

indução e o desenvolvimento da puberdade. A TRH deve ser continuada até cerca de 50 anos de idade e, a partir de então, uma terapia estrogênica adicional poderá ser prescrita dependendo das considerações sobre o risco/benefício individual.[31]

» O estrogênio deve ser combinado com a terapia com progestogênio (administrada de forma contínua ou cíclica) para prevenir a hiperplasia endometrial e o câncer.[30]

» Para as mulheres que procuram evitar a gravidez, os contraceptivos hormonais combinados são mais eficazes do que a terapia hormonal com estrogênio. Um dispositivo intrauterino de levonorgestrel é outra opção aceitável.[30]

» A baixa massa óssea deve ser controlada com terapia hormonal de reposição estrogênica, cálcio adequado na dieta, níveis normais de vitamina D e atividades com sustentação de peso, e sem o uso de bifosfonatos.[30]

» O risco de não utilizar a TRH ovariana em mulheres jovens com insuficiência ovariana prematura inclui osteoporose prematura grave. [Fig-12]

adjunto implantes mamários

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Meninas que apresentam sinais proeminentes de linfedema fetal e mamilos hipoplásicos podem não atingir desenvolvimento mamário adequado com tratamento estrogênico e podem precisar de implantes mamários.

adjunto monitoramento + educação sobre questões reprodutivas

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A maioria das mulheres com síndrome de Turner é infértil, mas menstruações espontâneas e gestações podem ocorrer em 2% a 3%. Há aumento da incidência de feto com aneuploidia ao usar seus próprios oócitos. A gravidez exacerba os problemas metabólicos, hipertensivos e cardiovasculares subjacentes e pode ser catastrófica para mulheres com síndrome de Turner; portanto, meninas com mais de 10 anos de idade necessitam de monitoramento rigoroso com relação à fertilidade potencial e educação sobre questões reprodutivas e comportamentos sexuais.

Em curso

» Além disso, mulheres adultas inférteis com síndrome de Turner podem se interessar pela gravidez via reprodução assistida, utilizando oócitos doadores. Tal gravidez pode apresentar um risco elevado incomum de morte materna por dissecação ou ruptura da aorta e por pré-eclâmpsia e suas complicações.[32] [33] Portanto, um rastreamento rigoroso pré-gestacional e a educação de pacientes quanto aos riscos são imperativos antes da tentativa de reprodução assistida em mulheres com síndrome de Turner.[34]

Novidades

Hormônio do crescimento (GH) em bebês

O tratamento de bebês com GH está sob investigação.[36]

Baixas doses estrogênicas em meninas jovens

O tratamento de meninas jovens com doses muito baixas de estradiol para mimetizar padrões normais de desenvolvimento tem sido sugerido, embora sejam necessários estudos adicionais.[37] [38]

Betabloqueador ou antagonista do receptor de angiotensina II

O tratamento de pacientes com doença cardiovascular congênita conhecida (por exemplo, valva aórtica bicúspide, coarctação aórtica ou dilatação da raiz aórtica) com um betabloqueador ou um antagonista do receptor de angiotensina II, para reduzir o risco de complicações, está sendo discutido, mas não foi confirmado.[3]

Suplementação androgênica

O ovário humano normal secreta quantidades significativas de testosterona durante os anos reprodutivos, e a suplementação com estrogênio e androgênio tem sido sugerida para mulheres após ooforectomia ou menopausa prematura. Um estudo sugere que a testosterona adicionada ao tratamento estrogênico em mulheres adultas com síndrome de Turner pode melhorar a proporção de massa magra e massa adiposa e aprimorar os aspectos de função cognitiva e qualidade de vida.[39] Estudos adicionais podem estabelecer um papel para esse tratamento hormonal adicional caso a segurança seja garantida.

Recomendações

Monitoramento

O rastreamento anual deve ser realizado, incluindo:

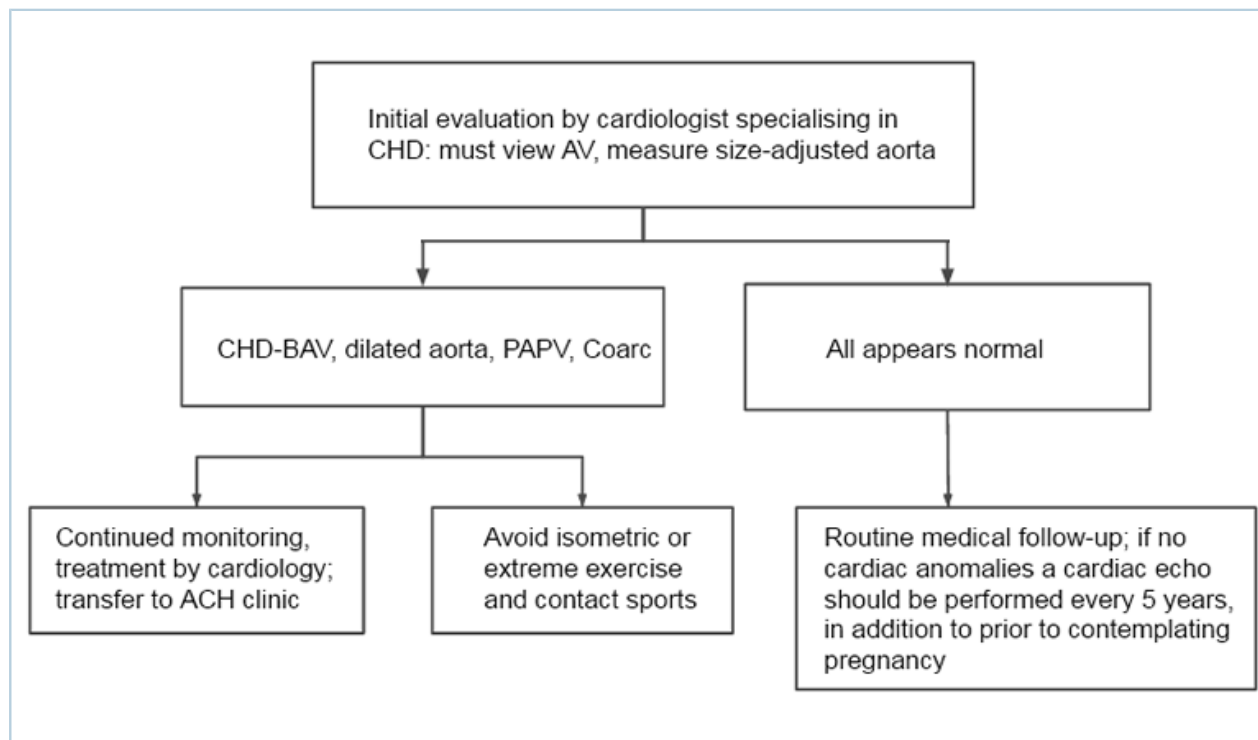
- Testes de função tireoidiana (TFTs) para doença tireoidiana autoimune; anticorpos antitireoidianos podem ser medidos se os TFTs forem anormais
- Testes da função hepática para rastrear "hepatite de Turner"
- Medição da pressão arterial (PA) para rastrear hipertensão
- Glicemia de jejum (GJ) e hemoglobina glicada (HbA1c) para determinar o risco de diabetes
- Lipídeos séricos para monitorar dislipidemia
- Teste de audição para identificar aquelas com surdez neurossensorial ou outros tipos.

A densidade mineral óssea basal deve ser avaliada na transição para o atendimento de adultos e reavaliada na menopausa ou antes, se indicado.

O nível de imunoglobulina A (IgA) transglutaminase tecidual (se houver níveis de IgA normais) deve ser medido a cada 3 a 5 anos para monitorar a doença celíaca.

A avaliação cardíaca deve ser realizada com ecocardiografia e eletrocardiograma (ECG) a cada 5 anos ou mais frequentemente conforme indicado.

Defeitos cardiovasculares congênitos constituem a principal causa de mortalidade prematura na síndrome de Turner. Todas as meninas até os 12 anos de idade devem realizar um rastreamento cardíaco por ressonância nuclear magnética (RNM), caracterização minuciosa da estrutura da valva aórtica e diâmetros aórticos e investigação de outras anomalias comuns. Mesmo se nenhuma anomalia for detectada e a PA sistêmica for normal, deve-se realizar uma reavaliação do sistema cardiovascular ao menos uma vez durante a idade adulta, especialmente antes de uma gravidez desejada ou com o desenvolvimento de hipertensão. Se forem encontrados defeitos congênitos, o acompanhamento e o tratamento serão ditados pelo defeito específico. Crianças devem ser transferidas para uma clínica de cardiopatia congênita adulta, pois elas estão em risco contínuo de complicações aórticas durante a idade adulta. O algoritmo a seguir, baseado em uma conferência consensual de especialistas em síndrome de Turner e em diretrizes gerais para tratamento de pacientes com risco de dissecação da aorta, auxiliará na investigação e no acompanhamento.^[3]



Algoritmo para rastreamento e monitoramento de doença cardiovascular congênita na síndrome de Turner (CC, cardiopatia congênita; VA, valva aórtica; VAB, valva aórtica bicúspide; DAPVP, drenagem anômala parcial das veias pulmonares; Coarc, coarctação; CCA, cardiopatia congênita adulta; SCV, sistema cardiovascular; HTN, hipertensão)
Adaptado de Bondy CA, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:10-25

Instruções ao paciente

Meninas jovens com síndrome de Turner requerem muito apoio psicossocial na adaptação às questões da insuficiência ovariana prematura e possíveis dificuldades sociais. Elas também necessitam de educação individualizada sobre a importância do tratamento estrogênico continuado para manter a saúde óssea.

Meninas mais velhas e mulheres adultas jovens necessitam de aconselhamento sobre dieta e exercícios para prevenir complicações cardiovasculares.

Mulheres adultas com síndrome de Turner devem ser encorajadas a ter uma lista de problemas médicos potenciais e um calendário para controlar os exames necessários anualmente. A importância da reposição hormonal ovariana para prevenir osteoporose prematura grave deve ser salientada para pacientes com insuficiência ovariana prematura.

[Fig-12]

A maioria das mulheres com síndrome de Turner é infértil, mas menstruações espontâneas e gestações podem ocorrer em 2% a 3%. Há aumento da incidência de feto com aneuploidia ao usar seus próprios oócitos. A gravidez exacerba os problemas metabólicos, hipertensivos e cardiovasculares subjacentes e pode ser catastrófica para mulheres com síndrome de Turner; portanto, meninas com mais de 10 anos de idade necessitam de monitoramento rigoroso com relação à fertilidade potencial e educação sobre questões reprodutivas e comportamentos sexuais. Além disso, mulheres adultas inférteis com síndrome de Turner podem se interessar pela gravidez via reprodução assistida, utilizando oócitos doadores. Tal gravidez apresenta um risco elevado incomum de morte materna por dissecação ou ruptura da aorta e por pré-eclâmpsia e suas complicações.[32] [33] Portanto, um rastreamento rigoroso pré-gestacional e a educação de pacientes quanto aos riscos são imperativos antes da tentativa de reprodução assistida em mulheres com síndrome de Turner.[34]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
diabetes do tipo 2	longo prazo	alta
<p>O diabetes é comum na síndrome de Turner e, portanto, aconselha-se o rastreamento basal da glicemia de jejum. O diabetes geralmente é leve e pode ser controlado apenas pela dieta ou com metformina. As pacientes geralmente são responsivas ao tratamento com insulina a despeito de obesidade.</p> <p>As anormalidades metabólicas e a hipertensão devem ser manejadas agressivamente, pois essas mulheres apresentam aumento do risco de cardiopatia isquêmica prematura.[42]</p>		
dislipidemia	longo prazo	alta
<p>A dislipidemia é comum na síndrome de Turner e, portanto, aconselha-se o rastreamento basal da lipídemia de jejum.</p> <p>O aumento nos níveis de lipídeos é responsivo ao tratamento com estatina.</p> <p>As anormalidades metabólicas e a hipertensão devem ser manejadas agressivamente, pois essas mulheres apresentam aumento do risco de cardiopatia isquêmica prematura.[42]</p>		
perda auditiva	longo prazo	média
<p>Um teste de audição deve ser realizado em todas as pacientes com síndrome de Turner. A otite média é comum em meninas, devido a tubas auditivas curtas e mal posicionadas. Essa condição frequentemente está associada à perda auditiva condutiva significativa e formação de colesteatoma e deve, portanto, ser tratada agressivamente. A avaliação inicial por um otorrinolaringologista com audiometria irá determinar a frequência do acompanhamento. Mulheres adultas sofrem de perda auditiva neurossensorial precoce e requerem audiometria regularmente.[44]</p>		
osteoporose	longo prazo	média
<p>Há maior probabilidade de osteoporose em pacientes com um diagnóstico tardio ou se o tratamento estrogênico não foi iniciado até a idade adulta. A avaliação da densidade óssea com absorciometria por dupla emissão de raios X (DEXA) é recomendada para essas pacientes. Se a paciente for muito baixa, a densitometria com DEXA irá fornecer escores artificialmente baixos que precisam ser corrigidos para o tamanho ósseo pequeno.[45]</p> <p>Mulheres que foram tratadas adequadamente com estrogênio desde, ao menos, os 16 anos de idade têm densidade óssea trabecular quase normal.[46]</p> <p>[Fig-12]</p> <p>O osso cortical é fino em muitas meninas e mulheres com síndrome de Turner, e isso é intrínseco ao defeito genético.[47] [48] O tratamento com bifosfonato ou com estrogênio é pouco efetivo.[48]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
dissecção da aorta	longo prazo	baixa
<p>As dimensões aórticas devem ser medidas nos seios de Valsalva, na aorta ascendente no nível da artéria pulmonar direita e no diâmetro da aorta descendente, no mesmo nível. Essas dimensões devem ser avaliadas em relação à área de superfície corporal para determinar a dilatação e o risco de dissecção.[49] [50] O rastreamento cardiovascular tem prioridade máxima, pois complicações de cardiopatia congênita e doença coronariana são as principais causas de morbidade e mortalidade prematuras em mulheres com síndrome de Turner.[42] [51]</p>		
Hipertensão	variável	alta
<p>A hipertensão essencial é comum em meninas e mulheres com síndrome de Turner, afetando 30% a 40%.[41] Ao diagnóstico, a pressão arterial (PA) deve ser verificada na extremidade dos 4 membros para avaliar possível coarctação aórtica como causa de hipertensão. A PA precisa ser avaliada com relação à altura, porque meninas com síndrome de Turner são baixas para a idade.</p> <p>A hipertensão responde bem ao tratamento com inibidores do sistema de angiotensina. Os betabloqueadores também são favorecidos frente à taquicardia de repouso e devido ao seus efeitos potencialmente benéficos no estresse de parede aórtica.</p> <p>As anormalidades metabólicas e a hipertensão devem ser manejadas agressivamente devido ao aumento do risco de cardiopatia isquêmica prematura.[42]</p>		
defeitos neurocognitivos	variável	alta
<p>A haploinsuficiência para genes localizados no Xp resulta em caracteres neurocognitivos distintos, como deficiência variável de habilidades sociais, escores superiores para desempenho verbal em comparação a habilidade visuoespacial e dificuldades no reconhecimento de expressões faciais.[17] O quociente de inteligência (QI) total geralmente é normal.</p>		
Tireoidite de Hashimoto	variável	média
<p>As doenças autoimunes tireoidianas, que consistem principalmente na tireoidite de Hashimoto, mas também, menos comumente, na doença de Graves, são encontradas em 30% a 50% de meninas e mulheres com síndrome de Turner. Portanto, testes de função tireoidiana devem ser solicitados ao diagnóstico e, a partir daí, anualmente.</p>		
Doença de Graves	variável	média
<p>As doenças autoimunes tireoidianas, que consistem principalmente na tireoidite de Hashimoto, mas também, menos comumente, na doença de Graves, são encontradas em 30% a 50% de meninas e mulheres com síndrome de Turner. Portanto, testes de função tireoidiana devem ser solicitados ao diagnóstico e, a partir daí, anualmente.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
hepatite	variável	média
Entre 30% e 40% das pacientes apresentam 'hepatite de Turner', com alanina aminotransferase (ALT), aspartato transaminase (AST) e gama-glutamil transpeptidase elevadas. Algumas das enzimas podem estar elevadas 2 a 10 vezes. Não há tratamento específico exceto evitar a exposição a agentes hepatotóxicos e a vigilância. Reposição de estrogênio adequada e um estilo de vida saudável com perda de peso podem diminuir as enzimas hepáticas. Uma ultrassonografia do fígado deverá ser feita se houver suspeita de esteatose hepática. Se as enzimas hepáticas se mantiverem significativamente elevadas ao longo de várias avaliações, por 1 ano ou mais, uma biópsia hepática poderá ser considerada.[43]		
gonadoblastoma	variável	baixa
Mulheres com um cromossomo Y evidente apresentam aumento do risco de gonadoblastoma, um tumor benigno. Não há uma maneira confiável de monitorar a progressão da doença, então pacientes com um cromossomo Y necessitam de gonadectomia bilateral. No entanto, esse processo é extremamente estressante para a paciente e sua família e deve ser realizado de maneira delicada em uma unidade especializada com apoio multidisciplinar.		

Prognóstico

Estudos epidemiológicos, baseados em dados de registros europeus coletados principalmente no final do século XX, relatam consistentemente o aumento da morbidade e mortalidade em mulheres adultas com síndrome de Turner devido a complicações de cardiopatia congênita, cardiopatia isquêmica, diabetes mellitus e osteoporose.[5] [40] Espera-se que a maior parte do excesso de morbidade e mortalidade possa ser prevenida para a geração atual por meio de diagnóstico precoce e rastreamento eficaz para essas condições. O início de tratamentos preventivos em momento oportuno é obrigatório, incluindo terapia estrogênica apropriada, dieta saudável e exercícios, tratamento com estatina para indivíduos com risco elevado de cardiopatia isquêmica e vigilância e tratamento de defeitos cardíacos congênitos.

Diretrizes de diagnóstico

Internacional

Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting

Publicado por: International Turner Syndrome Consensus Group

Última publicação em:
2017

Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome

Publicado por: Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Última publicação em:
2001

Diretrizes de tratamento

Europa

Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2010

Internacional

Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting

Publicado por: International Turner Syndrome Consensus Group

Última publicação em:
2017

Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome

Publicado por: Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Última publicação em:
2001

Recursos online

1. [Magic Foundation: growth charts](#) (*external link*)
-

Artigos principais

- Bondy CA; Turner Syndrome Consensus Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jan;92(1):10-25. [Texto completo](#)
- Bondy CA. Heart disease in Turner syndrome. Minerva Endocrinol. 2007;32:245-261.
- Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:3360-3366. [Texto completo](#)
- Matura LA, Ho VB, Rosing DR, et al. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. Circulation. 2007;116:1663-1670. [Texto completo](#)

Referências

1. Ullrich O. Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen. Z. Kinderheilk. 1930;49:271-276.
2. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. Endocrinology. 1938;23:566-574.
3. Bondy CA; Turner Syndrome Consensus Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jan;92(1):10-25. [Texto completo](#)
4. Jacobs P, Dalton P, James R, et al. Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. Ann Hum Genet. 1997;61(Pt 6):471-483.
5. Stochholm K, Juul S, Juel K, et al. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:3897-3902. [Texto completo](#)
6. McCarthy K, Bondy CA. Turner syndrome in childhood and adolescence. Expert Rev Endocrinol Metab. 2008;3:771-775. [Texto completo](#)
7. Jacobs PA, Melville M, Ratcliffe S, et al. A cytogenetic survey of 11,680 newborn infants. Ann Hum Genet. 1974;37:359-376.
8. Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. Hum Genet. 1991;87:81-83.
9. Iyer NP, Tucker DF, Roberts SH, et al. Outcome of fetuses with Turner syndrome: a 10-year congenital anomaly register based study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25:68-73.
10. De Groote K, Cools M, De Schepper J, et al. Cardiovascular pathology in males and females with 45,X/46,XY mosaicism. PLoS One. 2013;8:e54977. [Texto completo](#)

11. Rao E, Weiss B, Fukami M, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genetics*. 1997;16:54-63.
12. Ellison JW, Wardak Z, Young MF, et al. PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. *Hum Mol Genet*. 1997;6:1341-1347. [Texto completo](#)
13. Bondy CA. Heart disease in Turner syndrome. *Minerva Endocrinol*. 2007;32:245-261.
14. Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, et al. Aortic valve disease in Turner syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1904-1909.
15. Toniolo D. X-linked premature ovarian failure: a complex disease. *Curr Opin Genet Dev*. 2006 Jun;16(3):293-300.
16. Simpson JL, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet*. 1999 Dec 29;89(4):186-200.
17. Ross J, Roeltgen D, Zinn A. Cognition and the sex chromosomes: studies in Turner syndrome. *Horm Res*. 2006;65:47-56. [Texto completo](#)
18. Ho VB, Bakalov VK, Cooley M, et al. Major vascular anomalies in Turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features. *Circulation*. 2004;110:1694-1700. [Texto completo](#)
19. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, et al. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1810-1813. [Texto completo](#)
20. Rivkees SA, Hager K, Hosono S, et al. A highly sensitive, high-throughput assay for the detection of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:699-705. [Texto completo](#)
21. Prakash S, Guo D, Maslen CL, et al. Single-nucleotide polymorphism array genotyping is equivalent to metaphase cytogenetics for diagnosis of Turner syndrome. *Genet Med*. 2014;16:53-59.
22. Wiktor AE, Van Dyke DL. Detection of low level sex chromosome mosaicism in Ullrich-Turner syndrome patients. *Am J Med Genet A*. 2005;138:259-261.
23. Pinsker JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E994-E1003.
24. Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3360-3366. [Texto completo](#)
25. van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, 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;88:1119-1125. [Texto completo](#)
26. Bolar K, Hoffman AR, Maneatis T, et al. Long-term safety of recombinant human growth hormone in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:344-351. [Texto completo](#)

27. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, et al. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr*. 1998;132:319-324.
28. Zeger MP, Shah K, Kowal K, et al. Prospective study confirms oxandrolone-associated improvement in height in growth hormone-treated adolescent girls with Turner syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2011;75:38-46.
29. Menke LA, Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al. Efficacy and safety of oxandrolone in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1151-1160.
30. American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Hormone therapy in primary ovarian insufficiency. May 2017. <https://www.acog.org/> (last accessed 9 August 2017). [Texto completo](#)
31. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68:499-509.
32. Karnis MF, Zimon AE, Lalwani SI, et al. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey. *Fertil Steril*. 2003;80:498-501.
33. Chevalier N, Letur H, Lelannou D, et al. Materno-fetal cardiovascular complications in Turner syndrome after oocyte donation: insufficient prepregnancy screening and pregnancy follow-up are associated with poor outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:260-267.
34. Cabanes L, Chalas C, Christin-Maitre S, et al. Turner syndrome and pregnancy: clinical practice. Recommendations for the management of patients with Turner syndrome before and during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;152:18-24.
35. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1487-1495. [Texto completo](#)
36. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3406-3416. [Texto completo](#)
37. Davenport ML. Moving toward an understanding of hormone replacement therapy in adolescent girls. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1135:126-137.
38. Ross JL, Quigley CA, Cao D, et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364:1230-1242. [Texto completo](#)
39. Zuckerman-Levin N, Frolova-Bishara T, Militianu D, et al. Androgen replacement therapy in Turner syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4820-4827.
40. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, et al. Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4735-4742.
41. Nathwani NC, Unwin R, Brook CG, et al. Blood pressure and Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52:363-370.

42. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, et al. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:147-158.
43. Roulot D, Degott C, Chazouillères O, et al. Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome. *Hepatology*. 2004;39:239-247. [Texto completo](#)
44. King KA, Makishima T, Zalewski CK, et al. Analysis of auditory phenotype and karyotype in 200 females with Turner syndrome. *Ear Hear*. 2007;28:831-841.
45. Bakalov VK, Chen ML, Baron J, et al. Bone mineral density and fractures in Turner syndrome. *Am J Med*. 2003;115:259-264.
46. Hanton L, Axelrod L, Bakalov V, et al. The importance of estrogen replacement in young women with Turner syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003;12:971-977.
47. Bechtold S, Rauch F, Noelle V, et al. Musculoskeletal analyses of the forearm in young women with Turner syndrome: a study using peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5819-5823. [Texto completo](#)
48. Bakalov VK, Axelrod L, Baron J, et al. Selective reduction in cortical bone mineral density in Turner syndrome independent of ovarian hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5717-5722. [Texto completo](#)
49. Matura LA, Ho VB, Rosing DR, et al. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation*. 2007;116:1663-1670. [Texto completo](#)
50. Lopez L, Arheart KL, Colan SD, et al. Turner syndrome is an independent risk factor for aortic dilation in the young. *Pediatrics*. 2008;121:e1622-e1627.
51. Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young*. 2006;16:430-436.

Imagens

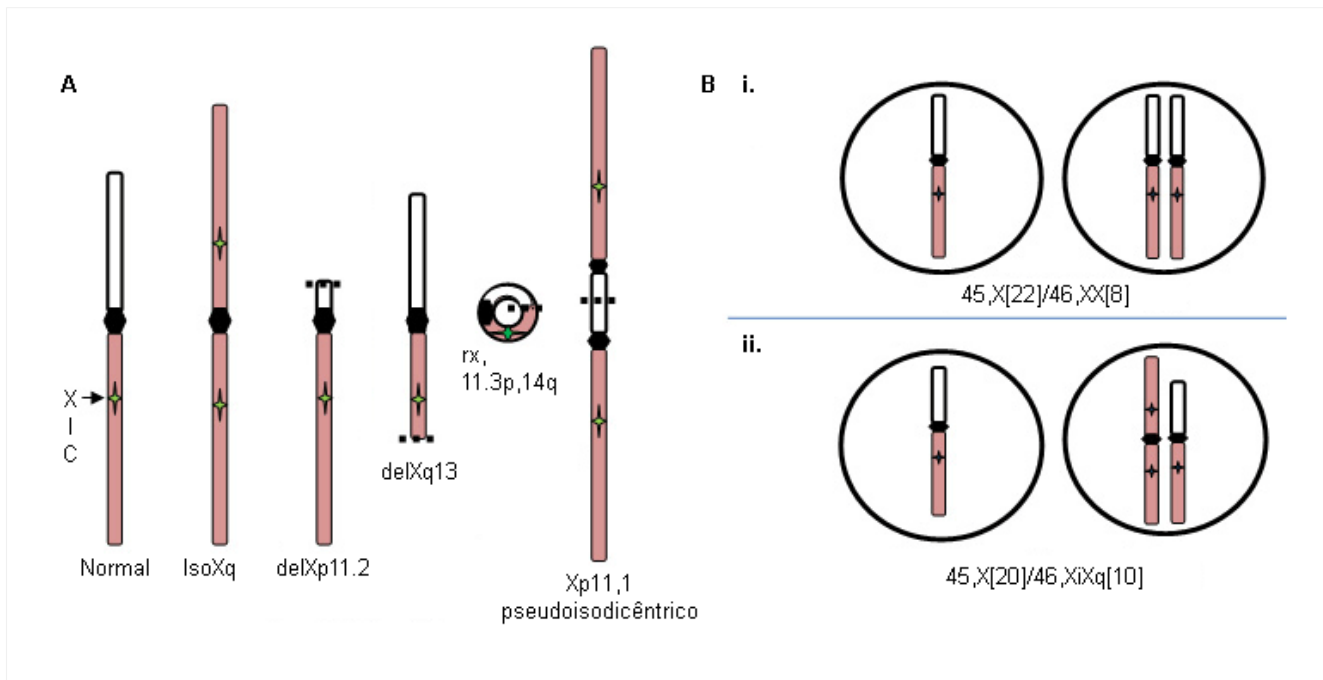


Figura 1: Anormalidades do cromossomo X na síndrome de Turner; ver o texto para explicação

Do acervo pessoal de Carolyn Bondy, MS, MD

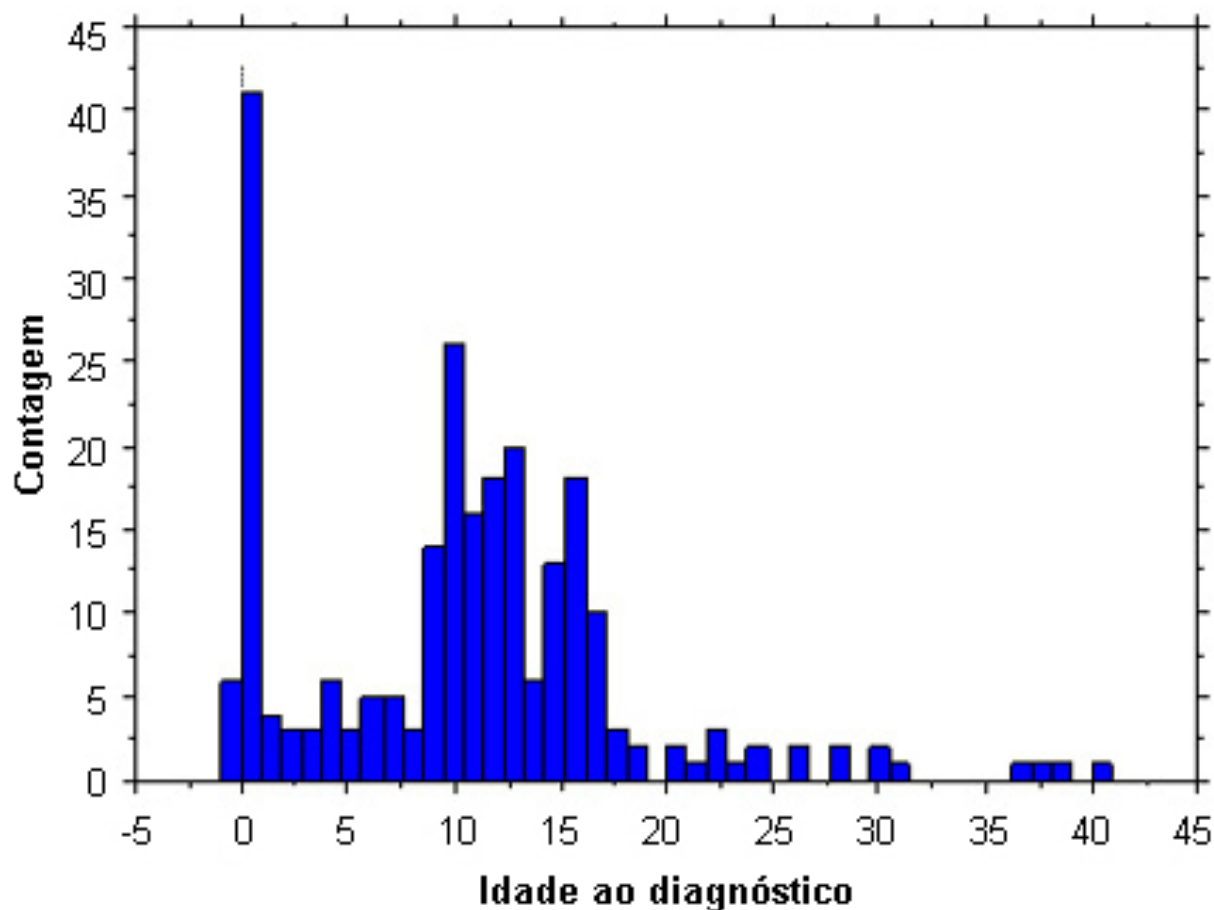
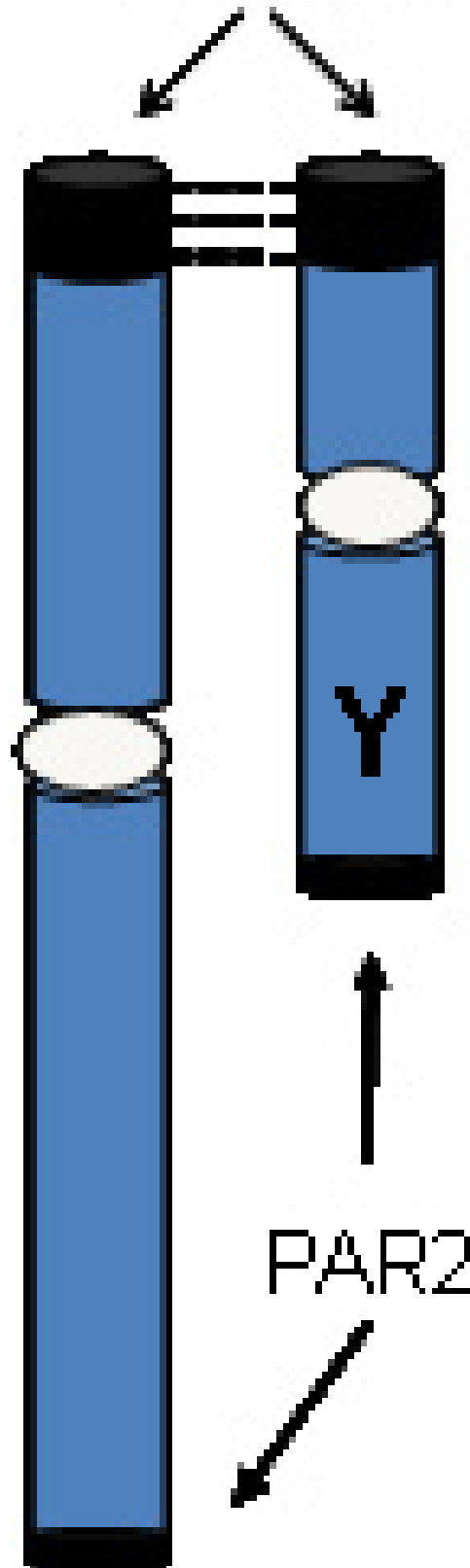


Figura 2: Dados do perfil de investigação da síndrome de Turner; 300 indivíduos do sexo feminino; idade (em anos) ao diagnóstico

Do acervo pessoal de Carolyn Bondy, MS, MD (National Institute of Child Health and Human Development natural history study 2001-2007); McCarthy K, et al. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2008;3:771-775)

Região pseudoautossômica 1 (PAR1)



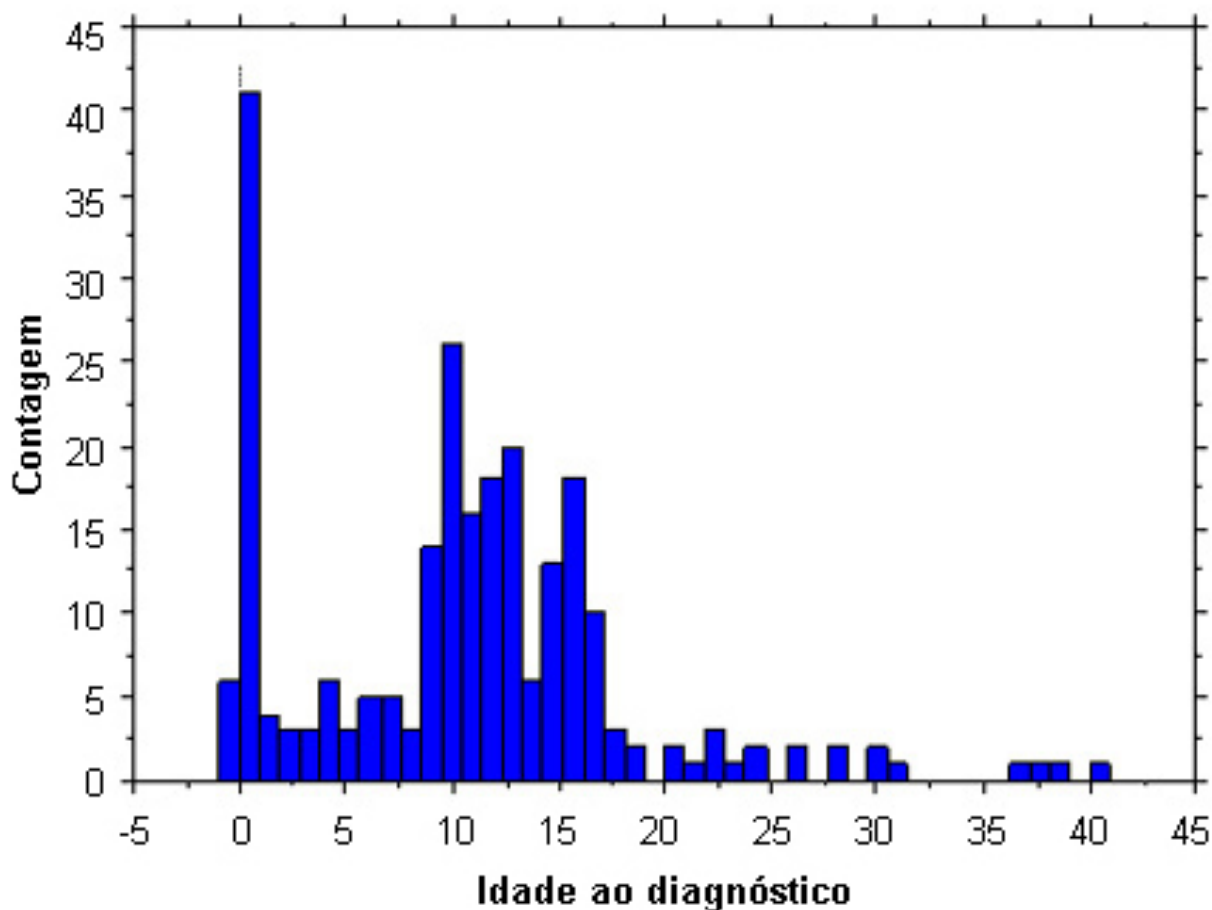


Figura 4: Dados do perfil de investigação da síndrome de Turner; 300 indivíduos do sexo feminino; idade (em anos) ao diagnóstico

Do acervo pessoal de Carolyn Bondy, MS, MD (National Institute of Child Health and Human Development natural history study 2001-2007); McCarthy K, et al. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2008;3:771-775

Característica patognomônica	Frequência (% de pacientes)
Baixa estatura proporcional	99%
Palato arqueado alto	70%
Mamilos amplamente espaçados com "tórax em escudo"	40%
Implantação baixa dos cabelos na região posterior do pescoço	40%
Ângulo de carregamento do cotovelo aumentado (cúbito valgo)	40%
Encurtamento do quarto metacarpo	35%
Orelhas de implantação baixa ou com má-rotação	30%
Pescoço alado	25%
Linfedema periférico	15%
Deformidade de Madelung	5%

Figura 5: Características patognomônicas da síndrome de Turner

Do acervo pessoal de Carolyn Bondy, MS, MD

	Pescoço alado +	Pescoço alado –	Probabilidade
Coarctação da aorta	22%	10%	0.003
Valva aórtica bicúspide	47%	18%	0.002
Anomalias renais	35%	38%	0.6

Figura 6: Defeitos cardiovasculares associados a pescoço alado

Dados compilados de Sachdev V, et al. J Am Coll Cardiol. 2008;51:1904-1909, e Loscalzo ML, et al. Pediatrics. 2005;115:732-735

Característica	Frequência (% de pacientes)
Pescoço alado	22
Defeitos cardíacos congênitos	44
• Valva aórtica bicúspide	29
• Coarctação aórtica	11
• Aorta ascendente dilatada	22
• Outros*	31
Anomalias renais	18
• Rim em ferradura	11
• Agenesia gonadal	1
• Dutos coletores duplicados	4
Distúrbio da tireoide	51
• Hipotireoidismo	33
• Apenas anticorpos tireoidianos	18
Distúrbio hepático	36
• Testes de função hepática anormais**	27
• Esteatose hepática	19
Hipertensão	34
• Pré-hipertensão	14
• Hipertensão	20
Perda auditiva	36
• Condutiva	32
• Neurossensorial	11

Figura 7: Comorbidades e complicações em meninas com síndrome de Turner; o diagnóstico de defeitos cardíacos congênitos foi feito por ecocardiografia e angiografia por ressonância magnética cardíaca; as imagens renal e hepática foram feitas por ultrassonografia; a hipertensão foi determinada por monitoramento ambulatorial da pressão arterial (PA) usando padrões baseados em altura; *inclui drenagem anômala parcial das veias pulmonares, arco transversal da aorta alongado, arco aórtico direito; ** >10% de elevação da alanina aminotransferase (ALT) e/ou aspartato transaminase (AST)

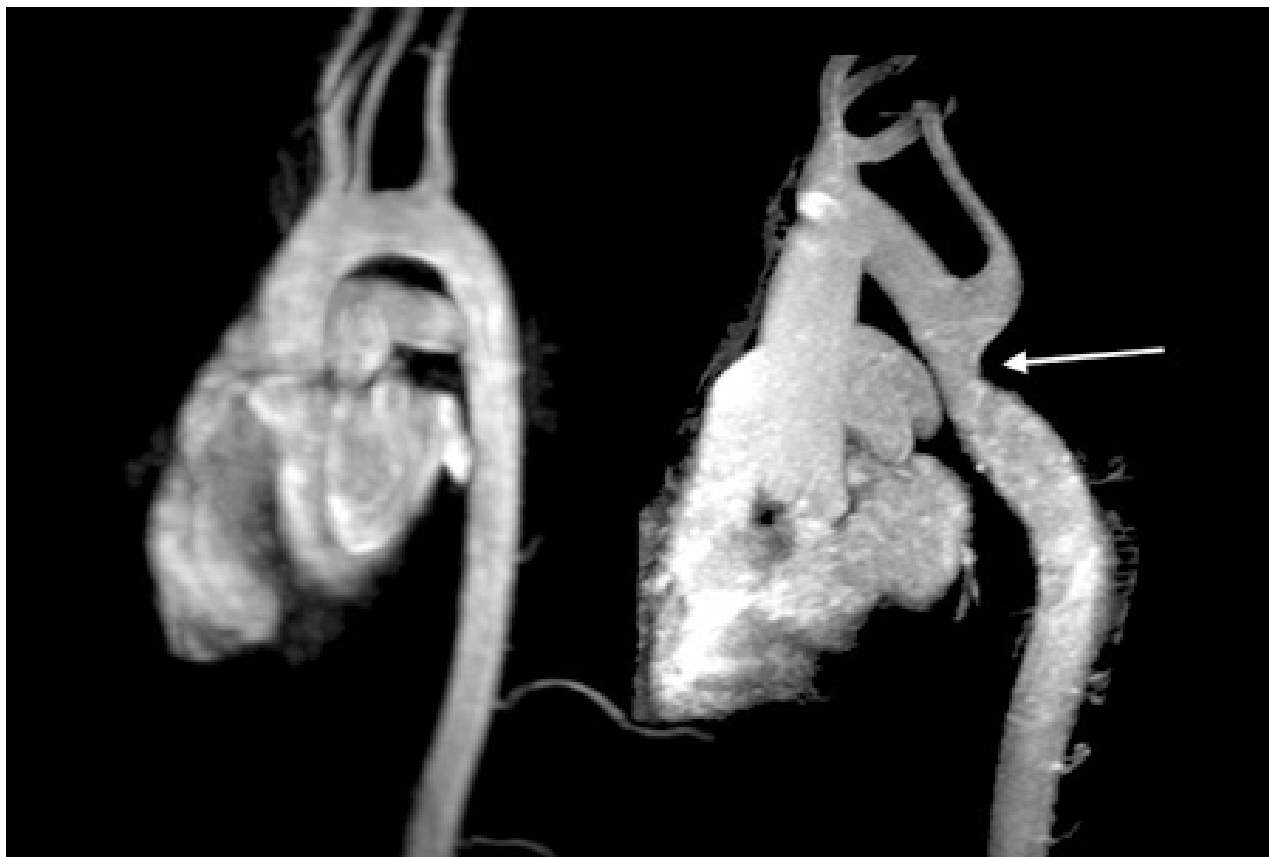


Figura 8: Ressonância nuclear magnética (RNM) cardíaca revelando arco aórtico normal em formato de bengala à esquerda, comparado com uma coarctação aórtica não diagnosticada anteriormente, imediatamente após a origem da artéria subclávia esquerda (seta), detectada por RNM em uma mulher adulta com síndrome de Turner com hipertensão grave dos membros superiores

Do acervo pessoal de Carolyn Bondy, MS, MD (estudo do National Institutes of Health [NIH])

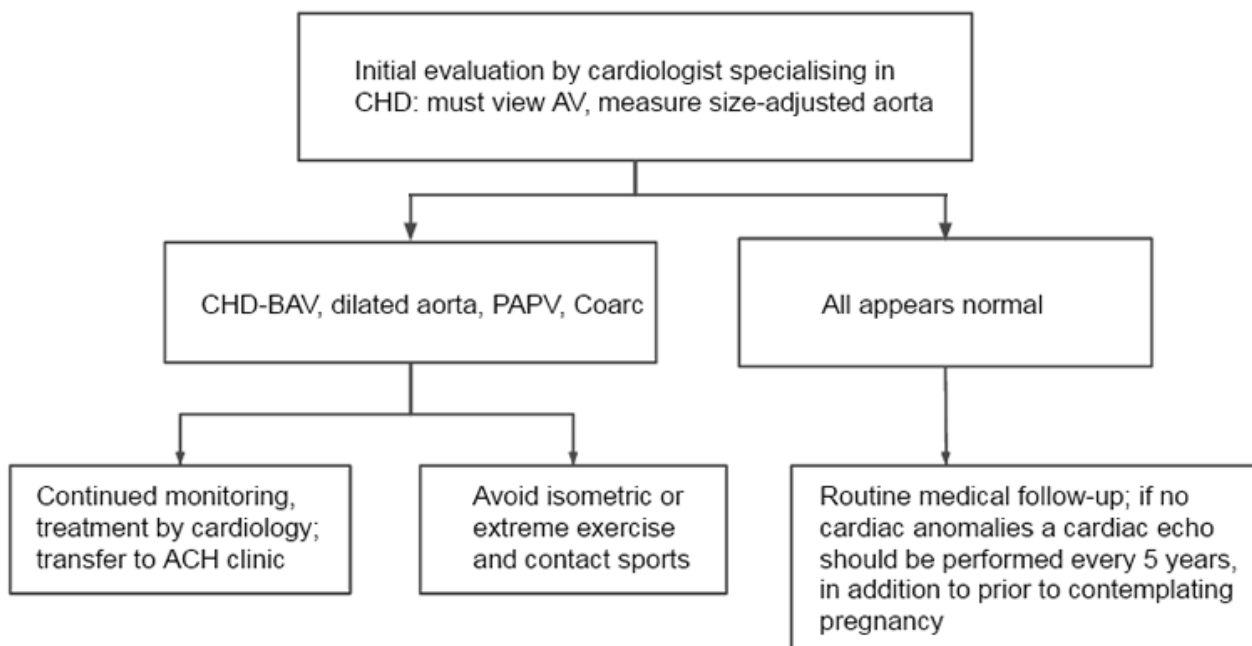


Figura 9: Algoritmo para rastreamento e monitoramento de doença cardiovascular congênita na síndrome de Turner (CC, cardiopatia congênita; VA, valva aórtica; VAB, valva aórtica bicúspide; DAPVP, drenagem anômala parcial das veias pulmonares; Coarc, coarctação; CCA, cardiopatia congênita adulta; SCV, sistema cardiovascular; HTN, hipertensão)

Adaptado de Bondy CA, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:10-25



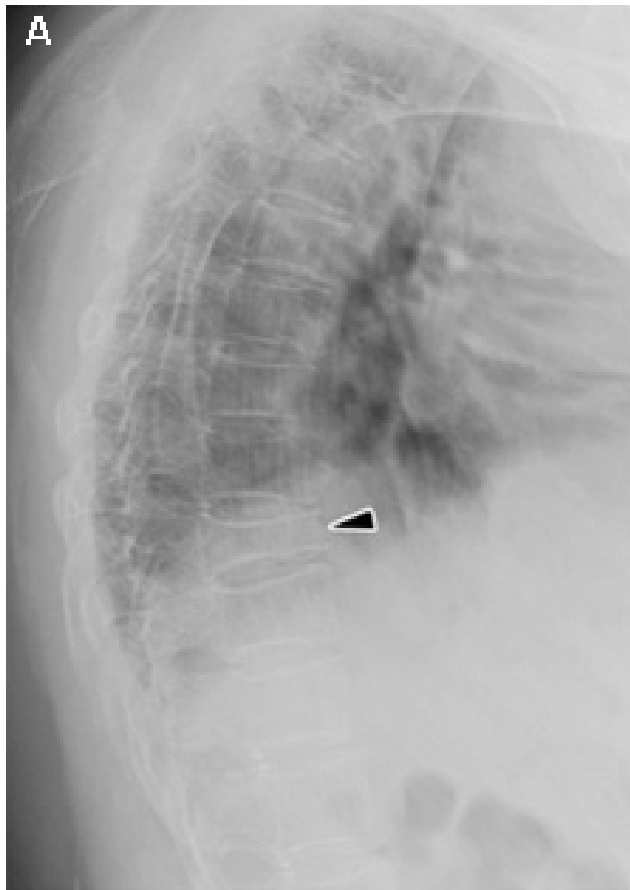
Figura 10: Estigmas clássicos da síndrome de Turner

De Ullrich O. Eur J Pediatr. 1930;49:271-276; usada com permissão

	Pacientes com síndrome de Turner		Incidência em pacientes sem síndrome de Turner
	Número de pacientes	Incidência	
Hipertensão intracraniana	12	0.23%	0.11%
Epifisiólise proximal do fêmur	13	0.24%	0.15%
Escoliose	36	0.69%	0.39%
Pancreatite	3	0.06%	0.01%
Diabetes	10	0.19%	0.10%

Figura 11: Incidência de efeitos adversos do tratamento com hormônio do crescimento

Dados do National Cooperative Growth Study (Bolar K, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:344-351)



30 anos de idade, 45X
TRH 12-18 anos de idade,
Sem TRH 18-30 anos de idade



30 anos de idade, 45X
TRH desde 12 anos de idade

Figura 12: Importância da terapia estrogênica em mulheres adultas jovens com síndrome de Turner (ST): a imagem radiográfica na Figura A apresenta a T11 próxima de um colapso, osteoporose difusa e cifose dorsal em uma mulher com ST que interrompeu a terapia de reposição hormonal (TRH) aos 18 anos de idade. A Figura B mostra arquitetura vertebral e saúde óssea normais em outra mulher com ST, com 30 anos de idade, que tem feito uso da TRH consistentemente desde os 12.8 anos de idade

Do acervo pessoal de Carolyn Bondy, MS, MD (estudo do National Institutes of Health [NIH])

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	10,00
Numerais de 5 dígitos	
	1000
Numerais de 4 dígitos	
	0.25
Numerais < 1	

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jan 03, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Patricia Y. Fechner, MD

Medical Director

Disorders of Sex Development Program, Seattle Children's Hospital, Associate Professor of Pediatrics,
University of Washington, Seattle, WA

DIVULGAÇÕES: PYF is an author of a reference cited in this monograph.

// Reconhecimentos:

Dr Patricia Y. Fechner would like to gratefully acknowledge Dr Carolyn A. Bondy, a previous contributor to this monograph. CAB is an author of a number of references cited in this monograph.

// Colegas revisores:

Gerard Conway, MD

Consultant Endocrinologist

University College London Hospitals, London, UK

DIVULGAÇÕES: GC declares that he has no competing interests.

Peter Hindmarsh, MD

Professor

Developmental Endocrinology Research Unit, Institute of Child Health, London, UK

DIVULGAÇÕES: PH declares that he has no competing interests.