

## SÍNDROME DE TURNER: RELATO DE CASO

### Turner Syndrome: Case Report

Pollyana Cassimiro Oliveira Alves<sup>1</sup>, Regina Célia de Souza Campos Fernandes<sup>2</sup>, Enrique Medina-Acosta<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Aluna do 6º Ano do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Medicina de Campos/ RJ.

<sup>2</sup> Doutora em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Médica do Serviço de Pediatria do Hospital Escola Álvaro Alvim.

<sup>3</sup> Coordenador Científico do Núcleo de Diagnóstico e Investigação Molecular, Hospital Escola Álvaro Alvim. Professor Associado da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro.

#### RESUMO

**Introdução:** A síndrome de Turner é uma cromossomopatia que acomete o sexo feminino, definida por uma ausência completa ou parcial do segundo cromossomo X, acompanhada por uma combinação de aspectos fenotípicos característicos, que incluem a presença de baixa estatura, infantilismo sexual, disgenesia ovariana e malformações principais e secundárias.

**Objetivo:** Descrever um caso de Síndrome de Turner.

**Método:** Revisão de prontuário médico.

**Relato de caso:** Paciente de 2 anos de idade com história de otites de repetição e hipertrofia de adenóides, linfedema em membros inferiores ao nascimento e as seguintes características físicas: hipodesenvolvimento pondoestatural, implantação posterior baixa do cabelo, pterigium coli, pescoço curto, micrognatismo, pregas epicânticas e hipertelorismo mamilar. O diagnóstico foi confirmado pela reação em cadeia da polimerase fluorescente quantitativa. Em seguida a paciente foi avaliada quanto à presença de malformações cardíacas e renais, que foram afastadas. No momento em acompanhamento multidisciplinar.

**Conclusão:** O presente relato ensejou a discussão das manifestações clínicas, métodos diagnósticos, seguimento, bem como das estratégias terapêuticas para a Síndrome de Turner.

**Palavras Chave:** Síndrome de Turner, cromossomopatia, disgenesia ovariana.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Turner syndrome is a chromosomopathy that affects women, it is distinguished by the partial or complete absence of the X chromosome, accompanied by a combination of characteristic phenotypic features including the presence of short stature, sexual infantilism, ovarian dysgenesis and major and minor malformations.

**Objective:** To describe a case of Turner syndrome.

**Method:** Review of medical record.

**Case report:** A 2-year-old girl with recurrent ear infections history and hypertrophy of adenoids, lymphedema of extremities at birth, beyond the following physical characteristics: growth retardation, low posterior hairline, pterigium coli, short neck, micrognathia, inner canthal folds and widely spaced nipples. The diagnosis was confirmed by the quantitative fluorescent polymerase chain reaction. Thereafter the patient was evaluated for the presence of associated cardiac and renal malformations that were excluded. At this time she was in multidisciplinary monitoring.

**Conclusion:** This report is an opportunity for discussion of clinical manifestations, diagnostic methods, follow up, and therapeutic strategies for Turner syndrome.

**Key words:** Turner syndrome, chromosomopathy, ovarian dysgenesis.

Correspondência: Regina Célia de Souza Campos Fernandes, Rua Rafael Danuncio Damiano 277, Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, Brasil. CEP 28013-035; e-mail: reg.fernandes@bol.com.br



## INTRODUÇÃO

A síndrome de Turner (ST) ocorre em cerca de 1/1550-2500 recém-nascidos vivos do sexo feminino. Esta condição é definida como uma combinação de aspectos fenotípicos característicos acompanhados por uma ausência completa ou parcial do segundo cromossomo X, com ou sem mosaicismos<sup>1</sup>.

Mais da metade dos pacientes com a condição tem falta do cromossomo X (45 X), em todas as células estudadas ou uma combinação da monossomia X e células normais (45X/ 46X). Outras são mosaico com isocromossomos 45 X/ 46X, i(Xq); com anéis 45X/ 46,X,r(X); ou com fragmentos 45,X/46fra. O mecanismo da perda cromossômica é desconhecido e o risco para a síndrome não aumenta com a idade materna<sup>1</sup>.

A prevalência da ST (45, X) no período pré-natal é muito superior à prevalência no parto. Isto indica que ocorre uma elevada taxa de concepção de fetos com síndrome de Turner. No entanto 99% desses fetos são abortados espontaneamente<sup>2</sup>. O mosaicismo (45, X/ 46, XX) é raro entre os abortos, indicando uma sobrevivência preferencial para as formas em mosaico<sup>1</sup>.

A apresentação da síndrome de Turner varia ao longo da vida do paciente. O diagnóstico deve ser considerado em um feto do sexo feminino com hidropsia, aumento da translucência nuchal, higroma cístico, linfedema em qualquer idade, fêmur curto e anormalidades cardíacas e renais, ao ultrassom<sup>4,5</sup>. Na triagem materna pode-se encontrar redução das dosagens de alfafetoproteína, estriol não conjugado e níveis séricos maternos anormais de gonadotrofina coriônica humana<sup>5</sup>. Ao nascimento é frequente o reconhecimento de pacientes com síndrome de Turner devido ao edema característico do dorso das mãos e dos pés e às dobras cutâneas frouxas na nuca<sup>1</sup>.

As manifestações clínicas durante a infância são: baixa estatura e velocidade de crescimento reduzida, prega no pescoço (pterigium coli), rebaixamento da linha posterior dos cabelos, micrognatismo, orelhas proeminentes, dobras epicânticas, ptose palpebral, palato altamente arqueado, tórax alargado, hipertelorismo mamário, cubitus valgus e unhas das mãos hiperconvexas além de nevos multipigmentados<sup>1,3,4,5</sup>. Vários sistemas também são afetados.

O diagnóstico de Síndrome de Turner pode ser confirmado com cariótipo normal (ou seja, análise cromossômica, de 30 de linfócitos de sangue periférico).

Se houver suspeita clínica e cariótipo 46, XX em sangue periférico, deve-se considerar a análise de outros tecidos visando à identificação de mosaicismo. Quando

necessário, técnicas moleculares como hibridação "in situ" por fluorescência (FISH) ou reação em cadeia da polimerase (PCR) podem ser usadas<sup>5</sup>. As pacientes com um marcador cromossômico em algumas ou em todas as células deverão também ser testadas quanto à sequência do DNA no centrômero do cromossomo Y ou em suas proximidades para avaliar a necessidade de gonadectomia profilática<sup>1,4,7</sup>.

O diagnóstico em geral é feito na puberdade, quando ocorre amenorréia primária e ausência do desenvolvimento de caracteres secundários. Ou ainda pode ser estabelecido em meninas com baixa estatura. Um estudo mostrou que o diagnóstico é feito em média sete anos após a evidência clínica de baixa estatura, através das curvas de crescimento do sexo feminino<sup>4</sup>. Cariotipagem deve ser sempre indicada para meninas com inexplicável baixa estatura (mais de dois desvios padrão abaixo da média de altura para a idade)<sup>4</sup> ou em casos da existência dos estigmas ou complicações da síndrome.

## RELATO DE CASO

B.S.L., 2 anos e 8 meses de idade, sexo feminino, acompanhada por otorrinolaringologista devido à hipertrofia de adenóides e otites de repetição. Durante o acompanhamento foi levantada a hipótese de doença genética sendo encaminhada para o Núcleo de Diagnóstico e Investigação Molecular, Sede Hospital Escola Álvaro Alvim.

Ao exame físico: peso (11.300g); altura (84 cm); IMC (16,01 kg/m<sup>2</sup>), hipodesenvolvimento pondoestatural. Cabeça e pescoço: linha de implantação do cabelo posterior baixa, pterigium coli, pescoço curto, orelhas proeminentes e de conformação anômala, pregas epicânticas e hipoplasia mandibular. Tórax: presença de pectus excavatum, hipertelorismo mamilar. Sem soporologia. Mãe relatou linfedema em um dos pés da menor, ao nascimento.





A hipótese diagnóstica mais provável para este caso foi a Síndrome de Turner, sendo para confirmação realizada a PCR Quantitativa de

fluorescência (QF-PCR). Foram obtidos os seguintes resultados:

**Tabela de dados:** Perfil alélico estabelecido para os cromossomos X e Y.

| MARCADOR     | LOCALIZAÇÃO | PERFIL ALÉLICO (*) | CONDIÇÃO      |
|--------------|-------------|--------------------|---------------|
|              |             | 596F               | 596F          |
|              | Xq28        | 153                | Monoalélica X |
| DXS981       | Xq13.1      | 240                | Monoalélica X |
| DYS448       | Yq11.2      | Negativo           | Negativo Y    |
| DXS1187      | Xq26.2      | 143                | Monoalélica X |
| XHPRT        | Xq26.1      | 293                | Monoalélica X |
| AMEL         | Xp22.22     | 104                | Monoalélica X |
|              | Yp11.2      | Negativo           | Negativo Y    |
| DXS996       | Xp22.3      | 168                | Monoalélica X |
| SRY          | Yp11.2      | Negativo           | Negativo Y    |
| DXS1283E     | Xp22.3      | 307                | Monoalélica X |
| X22          | Xq28/Yq12   | 228                | Monoalélica X |
| REN90200     | Xq28        | 323                | Monoalélica X |
| GAB3 Int 1   | Xq29        | 183                | Monoalélica X |
| HEMA154311.3 | Xq30        | 261                | Monoalélica X |
| HEMA154507.3 | Xq31        | 357                | Monoalélica X |
| F8Int25.2    | Xq32        | 143                | Monoalélica X |
| F8Int22      | Xq33        | 220                | Monoalélica X |
| F8 Int21     | Xq34        | 197                | Monoalélica X |
| F8Int13.2    | Xq35        | 144                | Monoalélica X |
| F8 Int9.2    | Xq36        | 126                | Monoalélica X |
| TMLHEInt5    | Xq37        | 244                | Monoalélica X |
| TMLHEInt1.1  | Xq38        | 336                | Monoalélica X |
| HEMA152524.1 | Xq39        | 251                | Monoalélica X |

(\*) Tamanho em nucleotídeos.

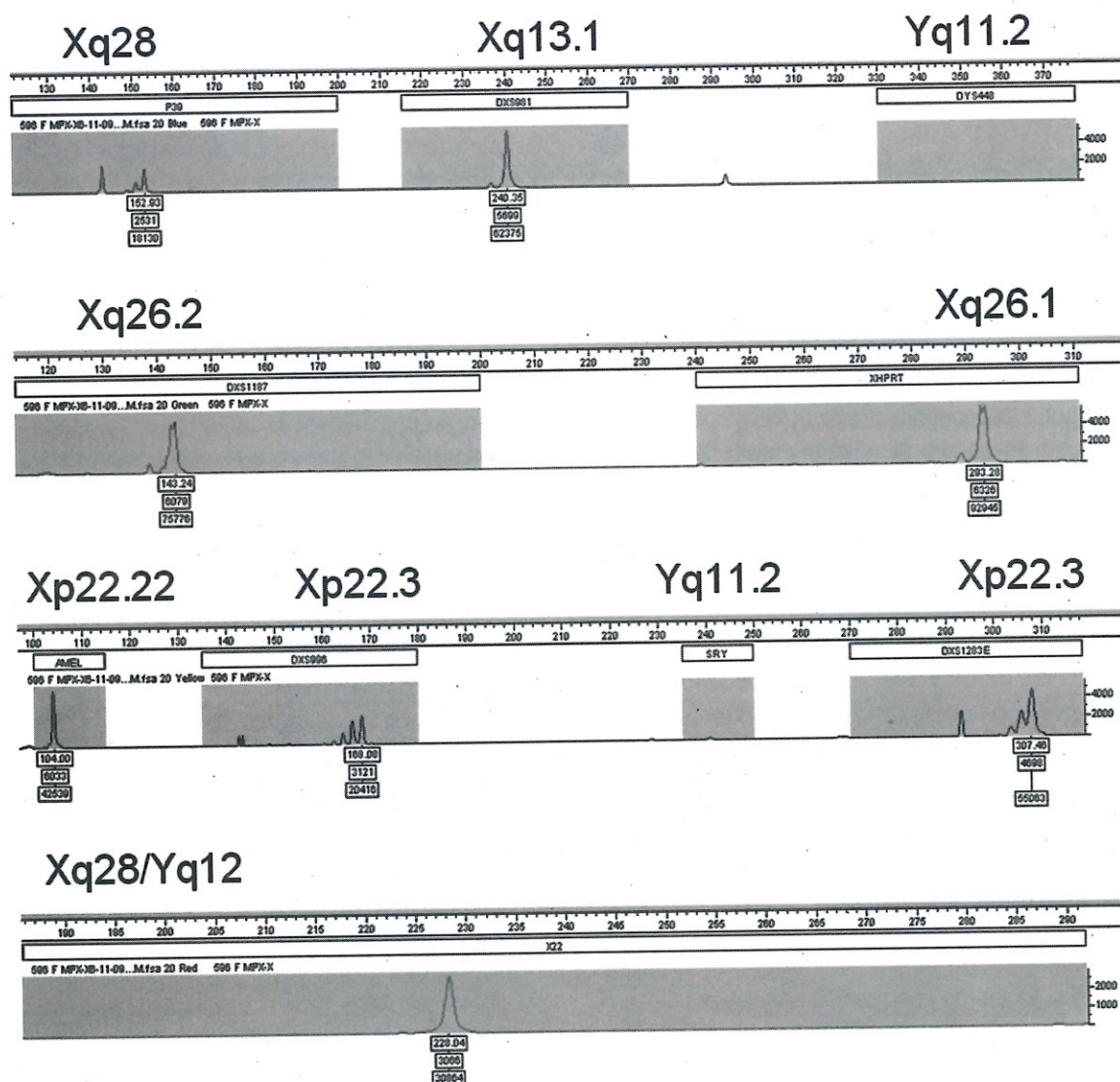


Figura 1. Eletroferograma representativo dos marcadores de DNA estudados.

O resultado da genotipagem individual de marcadores específicos para os cromossomos sexuais X e Y foi indicativo de constituição alossômica X0, SRY NEGATIVO, confirmando a suspeita de Síndrome de Turner.

Em seguida a menor foi encaminhada a cardiologista para investigação de possíveis anormalidades relacionadas à síndrome. Estudo clínico e por ecocardiograma apresentou resultado negativo. Ultrassonografia abdominal total afastou malformações renais.

## DISCUSSÃO

O diagnóstico da ST deve ser considerado em um feto do sexo feminino que apresente higroma cístico, hidropsia fetal, edema subcutâneo (em decorrência de estase linfática), fêmur curto, aumento da translucência

nucal, anormalidades cardíacas e renais. Tais alterações podem ser visualizadas à USG <sup>4,5,8</sup>. No entanto, no presente caso não tivemos acesso à USG realizada no período pré-natal. Houve apenas o relato materno de linfedema em um dos pés ao nascimento, que poderia sugerir o diagnóstico. As bases genéticas para essas características da ST ainda não foram definidas, mas presumivelmente refletem a haploinsuficiência de um ou mais genes ligados ao X <sup>9</sup>. Não foram realizadas dosagens hormonais maternas, como alfafetoproteína, estriol não conjugado e níveis séricos de gonadotrofina coriônica humana, que podem estar alteradas em casos de ST <sup>5</sup>.

Características fenotípicas da ST puderam ser evidenciadas no caso relatado, como baixa estatura, baixa implantação posterior do cabelo, pterígium coli, pescoço

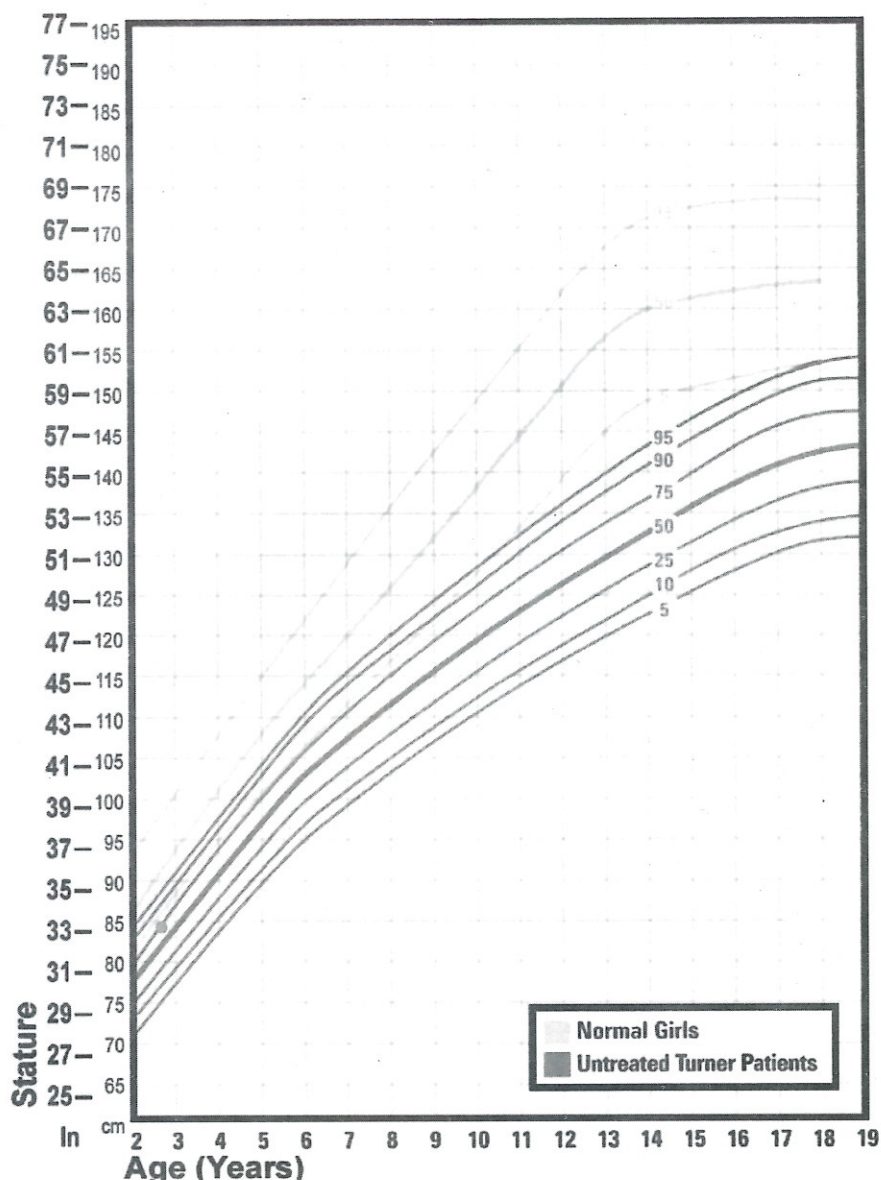


curto, micrognatismo discreto, orelhas proeminentes e de conformação anômala, pregas epicânticas, pectus excavatum e hipertelorismo mamário. A presença de pterigium coli é decorrente da involução do higroma cístico que possivelmente existiu no período pré-natal<sup>8</sup>.

O retardo no crescimento das meninas com ST inicia-se já no período intra-uterino, seguindo-se com crescimento lento enquanto lactentes, tornando-se progressivamente mais acentuado na segunda infância e na adolescência. Embora nem sempre detectado na comparação entre os pares da mesma idade, em nenhum momento da infância o crescimento é normal. Neste padrão de crescimento estão envolvidos fatores genéticos, como a haploinsuficiência do gene SHOX, localizado no braço curto do cromossomo X, na região pseudoautosômica, e também fatores hormonais<sup>5</sup>. A estatura final média dessas pacientes varia de 133 a 157 cm (média 143 cm), cerca de 20 cm abaixo da média da população feminina. Existem gráficos de crescimento especiais para meninas portadoras da Síndrome de Turner.

A nossa paciente encontra-se entre o percentil 50 e 75 no gráfico de crianças com ST e abaixo do percentil 5 naquele para crianças normais. Um dos genes envolvidos no fenótipo de Turner é o gene de *homeobox* de baixa estatura (SHOX) no Xp22.33. Este é um dos muitos genes que permanecem ativos em ambos os cromossomos X e que possui um homólogo no braço curto do cromossomo Y. A haploinsuficiência deste gene dá origem à baixa estatura<sup>8</sup>.

Outra característica marcante da ST é a presença de alterações cardiovasculares. Estas podem ser divididas em dois grupos. As cardiopatias congênitas, presentes em 23 a 40% e as adquiridas. Estas últimas são usualmente representadas por: hipertensão arterial sistêmica (HAS), presente em 24% a 40% das pacientes adultas, doença isquêmica cardíaca, com uma incidência duas vezes maior que na população geral e a dilatação com ou sem ruptura da aorta. As cardiopatias congênitas mais comuns acometem o coração esquerdo e dentre elas as mais freqüentemente encontradas são valva aórtica bicúspide e coarctação da aorta, pre-



dominando no subgrupo com 45, X<sup>2</sup>. São descritas também outras alterações cardíacas, como prolapso da válvula mitral, distúrbios de condução, estenose e insuficiência aórtica, hipoplasia do coração esquerdo, ducto arterioso patente, comunicações interatriais e interventriculares, estenose de artéria pulmonar ou combinação das alterações mencionadas<sup>5</sup>. Nenhuma alteração cardíaca congênita foi observada ao exame clínico e ao ecocardiograma de nossa paciente. No entanto deve-se ressaltar a necessidade do seguimento cardiológico, devido à possibilidade de doença adquirida.

Malformações renais são detectadas pela ultrassonografia em 25 a 30% das pacientes. Os defeitos mais graves incluem rim pélvico, rim em feradura, duplicação do sistema coletor, ausência completa de um rim e obstrução da junção ureteropélvica.



A investigação foi negativa no presente caso.

As alterações otorrinolaringológicas presentes na ST podem ser suspeitadas em nossa paciente pelas otites médias de repetição em decorrência de provável modificação congênita na tuba de Eustáquio. Na ST também são descritos déficits da audição sensorial, os quais aumentam com a idade. Não foi comprovada perda auditiva no caso relatado.

Apesar do fato de poder-se notar na paciente, uma disfunção na fala e alterações comportamentais que sugerem algum grau de retardo mental, ainda não há diagnóstico conclusivo. A literatura relata ser o *status* mental dos pacientes com Turner geralmente normal, mas defeitos sutis no processamento da informação não verbal, visual-espacial, organização motora perceptual e na execução motora fina foram relatados<sup>1,9</sup>. Mulheres com ST têm elevado risco para inadequação social, tendem a ser tímidas e reservadas<sup>9</sup>. Foi também descrito que as mulheres com Síndrome de Turner que recebem o cromossomo X de seus pais possuem uma classificação de QI verbal mais alta e melhor cognição social do que aquelas que recebem o cromossomo X de suas mães. Essa diferença implica a presença do efeito de um imprinting genômico em uma região específica do cromossomo X<sup>6</sup>.

Em nossa paciente o resultado da genotipagem individual de marcadores específicos para o cromossomo sexual X foi indicativo de constituição alossômica X0, e para o cromossomo Y, o marcador **SRY (Yp11.2)** para o fator de determinação testicular **TDF**, codificado pelo gene *sry* foi negativo. Tendo em vista que a presença de segmento do cromossomo Y nos indivíduos com os estigmas e a disgenesia gonádica da ST é associada ao desenvolvimento do gonadoblastoma<sup>7</sup>, nestes casos deve ser recomendada a realização de gonadectomia profilática mesmo na ausência de evidências de tumores na RNM ou na TC. No caso relatado deverá ser feita avaliação futuramente, principalmente após a puberdade quando o risco do gonadoblastoma é elevado e com inclusão de outros marcadores para o Y.

Também são descritas anormalidades no metabolismo dos carboidratos caracterizadas por tolerância anormal à glicose, resistência insulínica e raramente diabetes mellitus tipo II, além de níveis elevados de colesterol. Elas são mais frequentes nas adolescentes e adultas e não dependem do IMC ou cariótipo.

Doenças auto-imunes podem estar presentes como: vitiligo e alopecia, doença de Addison e tireoidite de Hashimoto<sup>3</sup>. Das pacientes, 35% apresentam positividade para anticorpos antitireóide, como o

anticorpo antiperoxidase e anticorpos antitireoglobulina. Apresentam hipotireoidismo, com ou sem bócio, 10 a 30%<sup>1</sup>. A triagem neonatal na menor foi negativa.

Anomalias cromossômicas como a da Síndrome de Turner podem acelerar a perda de células germinativas. Ocorre a migração e mitose das células germinativas normais, mas as oogônias não sofrem a meiose e a rápida perda de oócitos deixa a gônada praticamente sem folículos por ocasião do nascimento, com aparência de um cordão fibroso. Os ovários são descritos como "remanescentes" em fita, e consistem apenas de tecido conjuntivo<sup>1,3</sup>. Sem ovários normais, não há desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. Algumas possuem desenvolvimento ovariano suficiente para sofrer a menarca e um pequeno número pode engravidar. Somente 2% destas pacientes têm gravidez natural, com taxas elevadas de aborto, de natimortos e de bebês malformados. Conseqüentemente, a terapia de reposição hormonal (TRH) é necessária para o desenvolvimento de características sexuais femininas normais e para impedir complicações ósseas e cardiovasculares. A deficiência orgânica gonádica entre estas mulheres foi considerada como uma indicação principal para a doação do oócitos. A taxa de gravidez em programas da doação do oócitos é de 24-47%<sup>1,7</sup>.

Conhecendo a história natural da síndrome de Turner, após o estabelecimento do diagnóstico, as seguintes avaliações devem ser feitas.

Do nascimento ao 1 ano de idade, o paciente deve ser submetido: à avaliação cardiológica, através de ecocardiograma e repetida em intervalos anuais, com especial atenção para anomalias cardíacas do lado esquerdo<sup>10</sup>; avaliação renal através de ultrassonografia de rins e vias urinárias e em caso de alterações, uretrocistografia ou urografia excretora; audiometria no momento do diagnóstico e periodicamente para avaliar perda auditiva neurossensorial ou condutiva<sup>4</sup>; checagem para otite serosa ou otite média a cada consulta e, caso presente, instituição de tratamento agressivo para evitar a perda auditiva; exame do quadril para identificação de displasias e repetição em todas as consultas; avaliação do desenvolvimento psicomotor e na presença de atraso, encaminhamento para programas de estimulação motora<sup>10</sup>.

De 1 a 5 anos é recomendado: acompanhamento do crescimento, utilizando gráficos próprios para a ST; a pressão arterial deve ser medida em todas as quatro extremidades regularmente; dosagem de T4 livre, TSH e anticorpos<sup>10</sup>, em virtude do aumento da frequência de hipotireoidismo, em geral por tireoidite



autoimune; dosagem de enzimas hepáticas, lipídeos e glicose em jejum; consulta com oftalmologista para avaliar hipermetropia e estrabismo<sup>4</sup>; avaliação de dificuldades de aprendizado, particularmente envolvendo a percepção espacial; avaliação cardiológica priorizando a avaliação de dilatação da raiz da aorta pela ressonância magnética; avaliação da linguagem e encaminhamento a fonoaudiólogo, caso necessário<sup>10</sup>.

Dos 5 aos 13 anos deve ser feita: avaliação ortodôntica para detecção de má-oclusão ou outras anomalias dentárias; monitorização das infecções urinárias; EAS anual visando identificar diabetes mellitus além de teste de tolerância a glicose; discussão com os pais e separadamente com a criança sobre a adaptação social da baixa estatura; monitorização para cifose e escoliose.

De 13 aos 21 anos: monitorização dos hormônios luteinizantes e FSH, habitualmente muito elevados a partir dos 10-11 anos; avaliação dos caracteres sexuais secundários; avaliação da adaptação social com destaque para os grupos de suporte; informação sobre opções reprodutivas, como adoção ou fertilização assistida, lembrando da técnica de doação de oócitos<sup>7,10</sup>; envio para aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal dos raros casos da ST que tenham suficiente função ovariana para ovular e que podem engravidar; oferta de orientações sobre contracepção.

Em todas as idades deve-se avaliar o suporte

psicológico da criança e da família para assegurar um bom ajustamento psicológico. As crianças com ST e suas famílias devem participar de grupos de apoio e serem supridas com literatura sobre a ST<sup>10</sup>.

O tratamento com o hormônio do crescimento recombinante humano aumenta a velocidade de crescimento na maioria das crianças. Deve ser instituído no início da infância e/ou quando houver redução da velocidade de crescimento pelas curvas de crescimento específicas da Síndrome de Turner<sup>1</sup>.

Apenas 10% a 20% das meninas com ST secretam estrógenos suficientemente para que ocorra o desenvolvimento sexual espontâneo. Portanto, na maioria das pacientes, em momento adequado, estes hormônios devem ser repostos, a fim de desenvolver as características sexuais secundárias e menarca, além de atuar no ganho e manutenção da massa óssea<sup>5</sup>. A reposição estrogênica deve ser iniciada gradualmente, porém existe pouco consenso sobre a idade ótima para início do tratamento.

## CONCLUSÃO

O presente relato ensejou a discussão das manifestações clínicas, métodos diagnósticos, seguimento, bem como das estratégias terapêuticas para a síndrome de Turner, ressaltando a importância do acompanhamento multidisciplinar visando antecipar, prevenir e tratar as complicações mais frequentes, além de minimizar danos psicológicos causados pela síndrome.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Behrman E, Kliegman R, Jenson B. Nelson Tratado de Pediatria. 17ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
- Gravholt C H. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49(1): 145-156.
- Speroff L, Glass R, Kase N. Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade. 5ª ed. São Paulo: Manole; 1995.
- Morgan T. Turner Syndrome: diagnosis and management. *American Family Physician* 2007; 76(3): 405-410.
- Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Genética Clínica. Projeto Diretrizes Síndrome de Turner: diagnóstico e tratamento. Disponível em [http://www.projetodiretrizes.org.br/5\\_volume/36-Sindr.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/5_volume/36-Sindr.pdf). Acesso em 24 de julho de 2009.
- Jorde L Genética médica. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
- Ramos E S. Turner syndrome: counseling prior to oocyte donation. *São Paulo Med J* 2007; 125(2): 112-114.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N Robbins e Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
- Nussbaum R L, McInnes RR, Willard H F. Thompson & Thompson Genética Médica. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
- Comitê de Genética da SOPERJ - Gestão 2004-2006 - 20/12/2004. Síndrome de Turner. Disponível em <http://www.soperj.org>. Acesso em 5 de agosto de 2009.