

A densitometria óssea é normal em pacientes pré-púberes com síndrome de turner quando corrigida pela idade estatura

Renata Thomazini Dallago ¹

 <https://orcid.org/0000-0002-0754-0718>

Marcus Vinicius Galon ⁶

 <https://orcid.org/0000-0003-3137-7751>

Denise Barbieri Marmo ²

 <https://orcid.org/0000-0001-5227-2452>

Sofia Helena Valente de Lemos-Marini ⁷

 <https://orcid.org/0000-0002-8289-5703>

André Moreno Morcillo ³

 <https://orcid.org/0000-0002-2088-972x>

Gil Guerra-Júnior ⁴

 <https://orcid.org/0000-0002-2991-7678>

Allan de Oliveira Santos ⁵

 <https://orcid.org/0000-0002-9192-6946>

¹ Hospital de Clínicas. Universidade Estadual de Campinas. Rua Tessália Vieira de Camargo, 126. Cidade Universitária. Campinas, SP, Brasil. CEP: 13.083-887. E-mail: renatadallago@gmail.com

^{2,3,4,7} Departamento de Pediatria. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

⁵ Divisão de Medicina Nuclear. Departamento de Radiologia. Hospital de Clínicas. Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

⁶ Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Hospital Alvorada. São Paulo, SP, Brasil.

Resumo

Objetivos: avaliar a massa óssea de pacientes pré-púberes com Síndrome de Turner (ST) de acordo com a idade estatura (IE) e verificar a influência do cariótipo e da adiposidade.

Métodos: estudo retrospectivo e analítico de pacientes pré-púberes com ST. As variáveis analisadas foram: cariótipo, idade na realização da densitometria óssea (DO); estatura, índice de massa corporal (IMC) e resultado da DO. Realizou-se a correção do resultado da DO utilizando a IE. O IMC e a DO foram calculados em Z score para idade cronológica (IC) e para IE.

Resultados: foram selecionadas 37 pacientes pré-púberes e após critério de exclusão foram incluídas no estudo 13 casos entre 10 e 13 anos de idade. A DO para IE foi significativamente maior que para IC ($0,39 \pm 1,18$ x $-1,62 \pm 1,32$), sem influência do cariótipo ($p=0,369$) e do IMC ($p=0,697$).

Conclusão: pacientes pré-púberes com ST apresentam DO normal quando corrigida para IE, sem influência do cariótipo e do IMC.

Palavras-chave Síndrome de Turner, Densidade óssea, Densitometria



Introdução

A Síndrome de Turner (ST) caracteriza-se do ponto de vista citogenético pela presença de um cromossomo X intacto e a perda completa ou parcial do segundo cromossomo sexual (X ou Y) e está associada com anormalidades esqueléticas que incluem baixa estatura, além de outras manifestações clínicas como alterações características faciais, insuficiência ovariana, perda auditiva precoce, alteração cardiovascular congênita e maior frequência de outras doenças como hipotireoidismo e doença celíaca.¹ Tem uma prevalência de 1 em cada 2000 nascidos-vivos do sexo feminino.² A monossomia 45,X está presente em torno de 40% a 50% dos casos, enquanto os demais casos apresentam mosaicismos com uma ou mais linhagens celulares adicionais (X ou Y) e/ou alterações estruturais (X ou Y).^{1,3}

A etiologia e o mecanismo de fragilidade óssea na ST ainda não foram completamente elucidados e podem estar vinculados a defeitos ósseos intrínsecos induzidos pela alteração cromossômica que são exacerbados por fatores hormonais.^{2,3,4} Pacientes com ST apresentam aumento de 25% para o risco de fraturas.^{5,6} A arquitetura óssea normal é influenciada pelo processo contínuo de modelação e remodelação óssea,⁵ a regulação dos condrócitos é complexa e envolve fatores endócrinos (hormônio de crescimento, estrógeno, hormônio tireoidiano) e fatores locais/parácrinos.⁶

A densitometria óssea (DO) por meio da emissão de raio X de dupla energia (DXA) é utilizada desde a década de 1980 para avaliar o conteúdo mineral ósseo, mas analisa apenas a medida bidimensional do osso (g/cm^2) e não o seu volume real (g/cm^3). É o método mais usado em todo o mundo, justificado pela facilidade, rapidez, reprodutibilidade, precisão, segurança, baixo custo e disponibilidade para previsão de risco de fraturas.⁷

Em crianças a interpretação da DO deve ser realizada através do parâmetro *Z score* (avalia a média da população normal do mesmo sexo e idade). Em pacientes com baixa estatura é necessário realizar a correção dos valores do estudo através da idade óssea ou, como recomendado mais recentemente, para idade altura.⁸⁻¹⁰

O diagnóstico de baixa massa óssea é realizado quando evidenciamos um *Z score* menor que dois desvios padrão ($< -2,0$) para a idade e, para o diagnóstico de osteoporose é necessário que a criança tenha tido fratura de uma ou mais vértebras na ausência de doença local ou trauma de alta energia ou tenha, associado a baixa densidade óssea, uma história significativa de fraturas prévias.¹¹

Vários estudos demonstraram que pacientes com ST apresentam baixa DO quando avaliadas através de estudos com DXA. No entanto, os estudos apresentam limitações por utilizarem um método bidimensional e pacientes com baixa estatura, como na ST, podem receber um resultado subestimado com diminuição da DO, o qual pode ser corrigido para a estatura ou para a DO volumétrica (g/cm^3).^{5,6,12}

Acredita-se que a densidade mineral óssea (DMO) seja influenciada por fatores genéticos e ambientais modificáveis como adiposidade, níveis hormonais, exposição ao sol, pressão arterial, atividade física e dieta.¹³

Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a DO em pacientes com ST com a correção para a idade estatura e verificar a interferência do cariótipo e do IMC.

Métodos

Foi realizado um estudo descritivo e analítico com corte transversal e análise retrospectiva de prontuários de pacientes com diagnóstico de ST, acompanhadas no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-Unicamp). O ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do HC-Unicamp acompanha pacientes com Síndrome de Turner com consultas bianuais para o tratamento e orientações buscando melhorar a qualidade de vida com fatores modificáveis como alimentação e atividade física.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com diagnóstico de ST, em estágio pré-puberal (objetivando homogeneizar a amostra evitando a interferência hormonal e dos eventos característicos da puberdade na massa óssea); com avaliação da DO realizada no nosso serviço, utilizando o densitômetro ósseo *Hologic Discovery Wi* (S/N83901).

Os critérios de exclusão utilizados foram o uso de medicações com objetivo de melhorar o crescimento (como o hormônio do crescimento - GH) e a presença de doença crônica ou utilização de medicamentos que pudessem interferir no metabolismo ósseo.

O diagnóstico de ST foi confirmado através do cariótipo com avaliação de, no mínimo, 20 metafases. As variáveis analisadas foram: cariótipo, tempo de acompanhamento no serviço, idade na realização da DO; estatura e IMC obtidos na consulta mais próxima da realização da DO e resultado da DO em *Z score*.

Para avaliar os resultados sem o viés da baixa estatura, realizou-se a correção do resultado *Z score*

da DO utilizando, ao invés da idade cronológica (IC), a idade estatura (IE) isto é, utilizando como idade aquela correspondente a do percentil 50 da estatura aferida.¹⁴

Para avaliação da adiposidade optou-se pela utilização do IMC em *Z score*.

Para análise estatística dos dados empregou-se o *software SPSS*, versão 16.0. Determinou-se a média, o desvio padrão, o mínimo, o máximo, a mediana e a amplitude interquartil das variáveis quantitativas. As variáveis dependentes foram: *Z score* da DO para IC e para IE; para comparação dos resultados do *Z score* da DO-IC e DO-IE empregou-se o teste de Wilcoxon. Para comparação da distribuição das DOs em relação ao cariótipo e ao IMC empregou-se o teste de Mann-Whitney, calculou-se as probabilidades empregando a técnica de *bootstrap*, método Monte Carlo, a partir de 10.000 amostras. Na interpretação dos resultados foi utilizado o nível de significância de 5%.

Resultados

Nesse estudo foram selecionadas 37 pacientes entre 8 e 13 anos. Dentre elas foram excluídas 13 por não terem realizado nenhuma DO em nosso serviço, 8 por terem feito uso de hormônio de crescimento, 2 pacientes por apresentarem puberdade espontânea na época da avaliação da DO, e 1 paciente que tem o diagnóstico associado de Hiperplasia Adrenal Congênita forma não clássica e faz uso de corticoide. Sendo assim foram incluídas no estudo 13 pacientes sendo que 4 delas possuíam mais de uma avaliação de DO. Por isso, para o estudo ficar mais homogêneo foram selecionados os exames realizados entre as idades de 10 e 13 anos. As pacientes incluídas no estudo tinham acompanhamento no serviço por um período médio de 8 anos.

Em relação à constituição cromossômica, 6

(46,1%) apresentaram cariótipo 45,X e 7 (53,8%) mosaicismos com linhagem 46,XX normal e/ou com alterações estruturais do cromossomo X. Nenhuma apresentou cromossomo Y íntegro ou não.

A IC na época da realização da DO foi significativamente maior ($p < 0,001$ – teste de Wilcoxon) em relação a IE ($12,5 \pm 1,05$ x $9,05 \pm 1,20$) (Tabela 1).

A média do *Z score* da DO-IC foi significativamente menor ($p < 0,001$ – teste de Wilcoxon) que da DO-IE ($-1,62 \pm 1,32$ x $1,39 \pm 1,18$) (Tabela 1) (Figura 1).

A média do *Z score* da DO-IC não diferiu significativamente ($p = 0,525$ – teste de Mann-Whitney) em relação aos cariótipos 45,X e outros ($-1,48 \pm 1,25$ x $-1,74 \pm 1,46$) (Tabela 2), o mesmo ocorrendo para DO-IE ($p = 0,369$ – teste de Mann-Whitney) ($0,70 \pm 0,51$ x $0,13 \pm 1,54$) (Tabela 2).

A média do *Z score* da DO-IC não diferiu significativamente ($p = 0,734$ – teste de Mann-Whitney) em relação à mediana (grupo acima x grupo abaixo) do *Z score* do IMC ($-1,48 \pm 0,76$ x $-1,74 \pm 1,72$) (Tabela 3), o mesmo ocorrendo para DO-IE ($p = 0,697$ – teste de Mann-Whitney) ($0,63 \pm 0,46$ x $0,19 \pm 1,57$) (Tabela 3).

Discussão

Os resultados encontrados nesse estudo indicam que, embora as pacientes com ST apresentem comprometimento no *Z score* da DO para IC quando é realizada a correção para a IE os resultados se situam dentro da faixa esperada.

A associação entre ST e baixa densidade mineral óssea/osteoporose ainda é controversa na literatura. A baixa massa óssea encontrada neste grupo quando avaliadas através da DO para IC parece estar associada à baixa estatura, assim como já descrito em outros estudos,^{6,15} visto que, quando realizada a

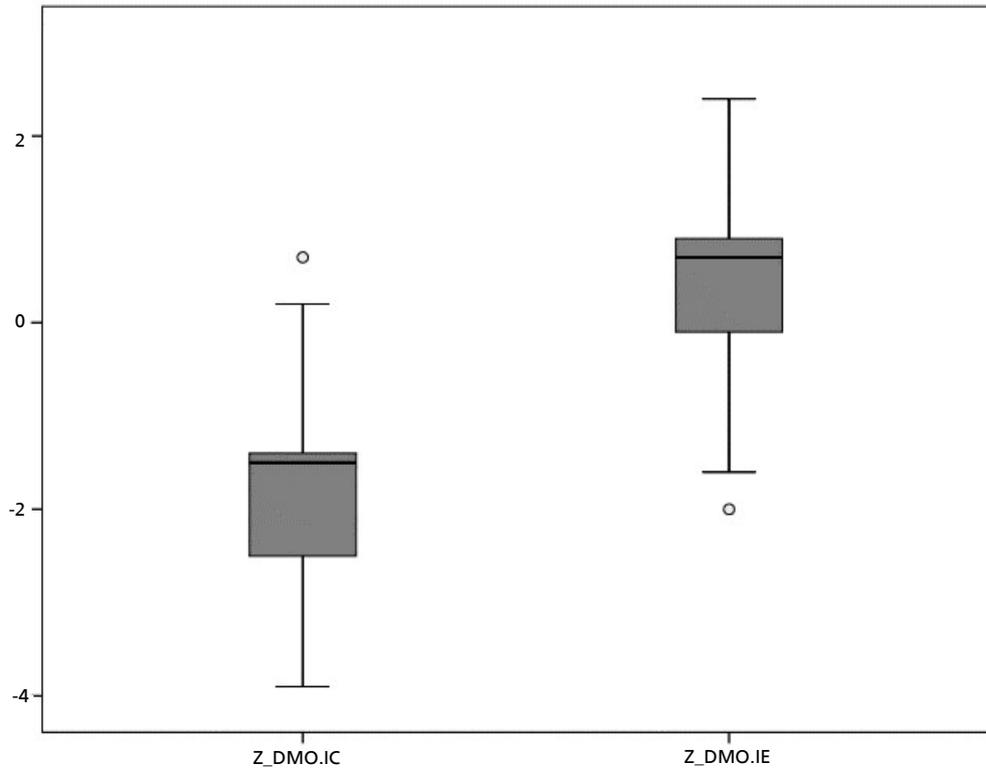
Tabela 1

Distribuição da idade cronológica (IC) e da idade estatura (IE) e da Densitometria Óssea (DO) por IC e IE de 13 pacientes pré-púberes com Síndrome de Turner.

	Idade (anos)		DO (<i>Z score</i>)	
	IC	IE	IC	IE
Média	12,54	9,05	-1,62	0,39
Mínimo	10,00	7,40	-3,90	-2,00
Máximo	13,90	11,00	0,70	2,40
Mediana			-1,50	0,70
<i>p</i>	0,001 (teste de Wilcoxon)		<0,001 (teste de Wilcoxon)	

Figura 1

Distribuição da DO-IC e DO-IE de 13 pacientes pré-púberes com Síndrome de Turner.



$p < 0,001$ Probabilidade (Teste de Wilcoxon)

Tabela 2

Z score da densitometria óssea para idade cronológica (IC) e idade estatura (IE) em relação ao cariótipo.

Cariótipo	Distribuição da densitometria óssea em relação ao cariótipo	
	Z DMO IC*	Z DMO IE**
45,X		
N	6	6
Média	-1,48	0,70
Mínimo	-2,90	-0,10
Mediana	-1,40	0,80
Máximo	0,70	1,40
Desvio-padrão	1,25	0,51
Mosaicismo		
N	7	7
Média	-1,74	0,13
Mínimo	-3,90	-2,00
Mediana	-1,80	0,30
Máximo	0,20	2,40
Desvio-padrão	1,46	1,54

* $p=0,525$ (teste de Mann-Whitney); ** $p=0,369$ (teste de Mann-Whitney).

Tabela 3

Distribuição do *Z score* da densitometria óssea em relação ao IMC (ponto de corte mediana = 0,61) para IC e para IE de 13 pacientes pré-púberes com Síndrome de Turner.

Mediana <i>Z</i> IMC	Distribuição da DO em relação ao IMC usando como ponte de corte a mediana=0,61 para IC e IE	
	Z DMO IC*	Z DMO IE**
>0,61		
N	6	6
Média	-1,48	0,63
Mínimo	-2,50	-0,10
Mediana	-1,45	0,75
Máximo	0,720	1,20
Desvio-padrão	0,76	0,46
≤0,61		
N	7	7
Média	-1,74	0,19
Mínimo	-3,90	-2,00
Mediana	-1,80	0,40
Máximo	0,70	2,40
Desvio-padrão	1,72	1,57

* $p=0,734$ (teste de Mann-Whitney); ** $p=0,697$ (teste de Mann-Whitney); DO= densitometria óssea; IMC= índice de massa corpórea; IC= idade cronológica; IE= idade estatura.

correção do resultado utilizando a IE não se encontrou nenhuma paciente com baixa DO. O mesmo já foi descrito em outros estudos que realizaram a correção da DO para IE.^{16,17} No entanto, outros autores já relataram que a alteração da DO se manteve mesmo após a correção para IE e aventaram que o risco de osteoporose é maior em pacientes com ST pela falência ovariana precoce e possivelmente por alterações ósseas consequentes à haploinsuficiência do gene *SHOX*.¹⁸

No presente estudo, comparou-se os dois grupos de cariótipos (45,X e cariótipos com mosaicismos) e não foram encontradas diferenças em relação ao *Z score* para estatura, IMC e resultados da DO, o que coincide com dados da literatura.^{16,19,20} A baixa estatura em ST pode ser atribuída em grande parte à haploinsuficiência do gene *SHOX*, o que já foi correlacionado ao déficit na estatura e ao fenótipo ósseo em ST.^{3,16,20,21}

Existem estudos que descrevem risco aumentado de fraturas associado à síndrome, no entanto com uma relação inconclusiva com a DO,^{5,12,21} visto que apresentam valores de *Z score* da DO normais após a correção para IE embora clinicamente apresentem risco aumentado para fraturas.¹⁶

Embora alguns estudos já tenham demonstrado uma relação positiva do peso com a DMO,^{22,23,24} no presente estudo com IMC não se observou nenhuma diferença entre os grupos de maior ou menor valores de IMC. Estes achados são semelhantes aos de

Costa *et al.*¹⁹ Alghadir *et al.*¹³ estimam uma variação na densidade mineral óssea (DMO) de 60% a 80% influenciada não só por fatores étnicos e genéticos, como também por fatores ambientais modificáveis como adiposidade, níveis hormonais, exposição ao sol, pressão arterial, atividade física e dieta. O peso corporal é um fator que teria uma influência positiva na DMO, embora essa relação não seja linear, pois mesmo em pacientes obesos a DMO pode estar comprometida.²²⁻²⁴

As limitações do presente estudo foram a amostra pequena e ser um estudo retrospectivo, e não ter um grupo controle, o que parcialmente foi compensado por todas as variáveis de DO terem sido analisadas por *Z score*.

Os pontos fortes do estudo foram um grupo de pacientes em uma faixa etária limitada, todas pré-púberes e o fato de que, por serem acompanhadas pelo mesmo grupo com orientações específicas sobre alimentação e atividade física, alguns dos fatores que poderiam influenciar negativamente na massa óssea foram minimizados.

Não se confirmou evidência de baixa massa óssea neste grupo de pacientes com ST. Valores de DO inferiores estão associados ao viés da baixa estatura e quando realizada a correção pelos valores de IE encontram-se dentro da normalidade. O cariótipo e o IMC não modificam o resultado da DO em pacientes pré-púberes com ST.

Contribuição dos autores

Dallago RT, Lemos-Marini SHV e Guerra-Junior G contribuíram no planejamento, elaboração e revisão do estudo. A coleta de dados foi realizada por Dallago RT, Marmo DB e Galon MV. Morcillo AM auxiliou na análise estatística. Para auxílio com técnicas e com o aparelho de Densitometria tivemos a colaboração de Santos AO. O manuscrito foi realizado e revisado por Dallago RT e Lemos-Marini SHV. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e responsabilizam-se publicamente pelo conteúdo do artigo.

Referências

1. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: Proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017; 177 (3): G1–70.
2. Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, Latortue-Albino P, Erwin PJ, Murad MH. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2017; 55 (2): 366-75.
3. Faienza MF, Ventura A, Colucci S, Cavallo L. Bone Fragility in Turner Syndrome : Mechanisms and Prevention Strategies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016; 7: 1-8.
4. Soucek O, Matyskova J, Anliker E, Toigo M, Hlavka Z, Lebl J, et al. The muscle-bone interaction in Turner syndrome. *Bone.* 2015; 74: 160-5.
5. Soucek O, Lebl J, Snajderova M, Kolouskova S, Roncek M, Hlavka Z, et al. Bone geometry and volumetric bone mineral density in girls with Turner syndrome of different pubertal stages. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 74 (4): 445-52.
6. Cleemann L, Holm K, Kobbernagel H, Skouby SO, Kristensen B, Smedegaard H, et al. Normal tempo of bone formation in turner syndrome despite signs of accelerated bone resorption. *Horm Res Paediatr.* 2011; 76 (3): 193-201.
7. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, Fuleihan GE, Keckskemethy HH, et al. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Interpretation and Reporting in Children and Adolescents : The Revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* 2014; 17 (2): 225-42.
8. Brandão CMA, Camargos BM, Zerbini CA, Grinberg Plapler P, Maria De Carvalho Mendonça L, Albergaria B-H, et al. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009; 53 (1).
9. Positions O, Society I, Densitometry C, International T, Densitometry C, Conferences PD, et al. 2013 ISCD Combined Official Positions.
10. Zerbini CA, Pippa MG, Eis SR, Lazaretti-Castro M, Mota Neto H, Tourinho T, et al. Densitometria clínica - posições oficiais 2006. *Rev Bras Reum.* 2007; 47: 25-33.
11. Bachrach LK, Gordon CM. Bone Densitometry in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2016; 138 (4).
12. Nadeem M, Roche EF. Bone health in children and adolescent with Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012; 25 (9-10): 823-33.
13. Alghadir AH, Gabr SA, Rizk AA. Physical Fitness , Adiposity , and Diets as Surrogate Measures of Bone Health in Schoolchildren : A Biochemical and Cross-Sectional Survey Analysis. *J Clin Densitom.* 2018; 1-14.
14. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child.* 1976; 51 (3): 170-9.
15. Pitukcheewanont P, Numbenjapon N, Safani D, Rossmiller S, Gilsanz V, Costin G. Bone size and density measurements in prepubertal children with Turner syndrome prior to growth hormone therapy. *Osteoporos Int.* 2011; 22 (6): 1709-15.
16. Zuckerman-levin N, Guttmann H, Yaniv I, Schwartz T, Hochberg Z. Normal DXA bone mineral density but frail cortical bone in Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 67: 60-4.
17. Shaw NJ, Rehan VK, Husain S, Marshall T, Smith CS. Bone mineral density in Turner 's syndrome - a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997; 367-70.
18. Bakalov VK, Axelrod L, Baron J, Hanton L, Nelson LM, Reynolds JC, et al. Selective Reduction in Cortical Bone Mineral Density in Turner Syndrome Independent of Ovarian Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (12): 5717-22.
19. Costa AMG, Lemos-Marini SHV, Baptista MTM, Santos AO, Morcillo AM, Maciel-Guerra AT, et al. Densidade Mineral Óssea: Estudo Transversal em Pacientes com Síndrome de Turner. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2002; 46 (2): 143-9.

20. Shi K, Liu L, He YJ, Li D, Yuan LX, Lash GE, et al. Body composition and bone mineral status in patients with Turner syndrome. *Sci Rep*. 2016; 6: 4-11.
21. Bakalov VK, Bondy CA. Fracture risk and bone mineral density in Turner syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008; 9 (2): 145-51.
22. Fernández-García D, Rodríguez M, García Alemán J, García-Almeida JM, Picón MJ, Fernández-Aranda F, et al. Thin healthy women have a similar low bone mass to women with anorexia nervosa. *Br J Nutr*. 2009; 102 (5): 709-14.
23. Morin S, Tsang JF, Leslie WD. Weight and body mass index predict bone mineral density and fractures in women aged 40 to 59 years. *Osteoporos Int*. 2009; 20 (3): 363-70.
24. Emaus N, Wilsgaard T, Ahmed LA. Impacts of body mass index, physical activity, and smoking on femoral bone loss: The tromsø study. *J Bone Miner Res*. 2014; 29 (9): 2080-9.

Recebido em 11 de Junho de 2019

Versão final apresentada em 10 de Maio de 2021

Aprovado em 20 de Agosto de 2021