

Intercorrências Clínicas na Síndrome de Turner

artigo original

RESUMO

Neste trabalho descrevemos as malformações e co-morbidades observadas em pacientes com síndrome de Turner (ST). Foi realizado um estudo retrospectivo, avaliando os prontuários de 60 pacientes cujo diagnóstico de ST foi confirmado através do cariótipo, desde a fase pré-natal até a idade de 49 anos. As pacientes encontram-se com idades entre 1 e 50 anos e foram evoluídas num período de 4 meses a 29 anos. Trinta e uma apresentavam o cariótipo 45XO, 24 eram mosaico e 5 apresentavam o padrão 46Xi, (i,Xq). Todas tinham baixa estatura e algum tipo de estigma. Cinco (8,3%) não apresentavam outras malformações congênicas e eram saudáveis; 55 (91,6%) apresentavam doenças associadas, sendo que em 23 (38,3%) foram detectadas doenças endócrinas, em 16 (26,6%) otorrinolaringológicas, 15 (25%) cardiológicas, 14 (23,3%) nefrológicas e 6 (10%) gastrointestinais. Entre as doenças endócrinas mais comuns, observamos hipotireoidismo (36,6%), seguido de osteoporose (18,3%) e hiperlipemia (11,6%). As doenças otorrinolaringológicas mais comuns foram as infecções (otite média e amigdalite); das doenças cardiológicas, as valvulopatias (principalmente aorta bicúspide), das nefrológicas as duplicações do sistema coletor e rotações renais e das gastrointestinais foram observados dois casos de divertículo de Meckel. Encontramos maior prevalência de malformações cardíacas nas pacientes com cariótipo 45XO, embora sem significância estatística quando considerados os demais cariótipos. Concluímos que, devido à alta ocorrência de doenças nesta síndrome, estas devem ser acompanhadas periodicamente em diferentes especialidades. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/4:331-338**)

Unitermos: Síndrome de Turner; Intercorrências clínicas; Malformações congênicas; Doenças associadas

ABSTRACT

A retrospective study was held on data of 60 patients with Turner's Syndrome (TS), aiming to report the most prevalent diseases in this syndrome. Diagnosis was confirmed by karyotype from the prenatal period to the age of 49 years. At the time of the study the age of the patients ranged from 1 to 50 years, and they were observed during 4 months to 29 years. Thirty-one patients presented 45XO karyotype, 24 were mosaic and 5 were 46Xi, (i,Xq). All presented with low stature and some stigmas. Five (8.3%) did not present other diseases and are currently healthy. In 55 (91.6%) the following associate diseases were observed: 23 (38.3%) had endocrine, 16 (26.6%) ear, throat and nose, 15 (25%) cardiologic, 14 (23.3%) renal and 6 (10%) gastrointestinal diseases. The most common endocrine diseases were hypothyroidism (36.6%), osteoporosis (18.3%) and hyperlipidemia (11.6%). The most frequent ear, nose and throat diseases were infections (media otitis and tonsillitis). Congenital diseases of the aorta valve (bicuspid aorta valve) and double collecting systems with renal rotation were the most prevalent cardiac and renal diseases, respectively. Two patients had a diagnosis of Meckel's diverticulum. Although congenital diseases were more common in 45XO patients, no

Marília M. Guimarães
Carla T.G. Guerra
Solange T.F. Alves
Maria C.S.A. Cunha
Luiz A. Marins
Luiz F.M. Barreto
Evelyn Teich
Flávia N. Santos
José F.R. Ornellas
Gerson Carakushansky
Gustavo Pinheiro
Helena P. Oliveira
Isabel C.R. Beserra
Juraci Ghiaroni
Marcelo V. Peixoto
Maria L.F. Farias
Mônica M.A. Lanfredi
Munira A. Proença
Paula P. Ramalho
Pedro S. Pinheiro
Roberto L. Zagury
Roberto A. Antunes

*Hospital Clementino Fraga Filho e
Instituto de Puericultura e
Pediatria da Universidade
Federal do Rio de Janeiro, RJ.*

*Recebido em 03/04/01
Aceito em 10/04/01*

statistical significant difference was found concerning the prevalence of the diseases on other karyotypes. We conclude that special support must be given to patients with TS, with periodical assistance by multiple specialists. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/4:331-338)

Keywords: Turner' syndrome; Congenital abnormalities; Morbidity; Associate diseases

A SÍNDROME DE TURNER (ST), descrita na década de 40, é característica do sexo feminino e ocorre numa proporção de 1:2500 a 1:5000 nascimentos vivos. O quadro clínico é evidenciado pela baixa estatura, infantilismo genital, malformações e estigmas diversos. Está associada a diversas morbidades, que podem ser conseqüentes às anomalias congênitas, às doenças mais prevalentes, à falta de tratamento ou ao próprio tratamento e ao envelhecimento (1-6). Price (7), em 1986, em estudo realizado na Inglaterra, observou que a expectativa de vida nesta síndrome era menor que a da população geral, sendo de menos 13 anos no primeiro ano de vida e de menos 10 anos quando estas pacientes atingiam a idade de 40 anos.

As anomalias congênitas mais prevalentes são os estigmas diversos (palato em ogiva, cúbito valgo, epicanto e outros). As doenças cardíacas (principalmente as lesões do "coração esquerdo") e as renais (duplicidade do sistema coletor, rotação dos rins), ocorrem em cerca de 40% das pacientes (8,9). É descrita também uma alta incidência de outras doenças, como otite média, hipertensão, resistência insulínica, hipercolesterolemia, endocardite e doenças autoimunes, entre elas o hipotireoidismo, doença celíaca e o vitiligo (1,2).

Ocorrem problemas pela falta de tratamento. O hipogonadismo levaria ao envelhecimento precoce, osteoporose e risco de doença cardiovascular provocada pela falta da proteção estrogênica, a baixa estatura e a má qualidade de vida (8).

Quanto à iatrogenia produzida pelo tratamento, é relatado que o GH levaria a intolerância glicídica com hiperinsulinismo (10), aumento das deformidades ósseas e do número de nevas. As cirurgias corretoras costumam cursar com uma maior prevalência de quelóides. Os estrogênios podem agravar o linfedema e alterar as enzimas hepáticas. A progesterona levaria à intolerância glicídica e piora do metabolismo lipídico (11,12).

Quanto ao envelhecimento, são poucos os relatos do envelhecer na ST. Em estudo recente, Gravholt (6) sugeriu ocorrer uma diminuição do tempo

de vida da ST conseqüente à maior incidência de doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes e fraturas, embora os riscos aumentados de fraturas seriam semelhantes para qualquer faixa etária.

PACIENTES E METODOLOGIA

Foram avaliados retrospectivamente os prontuários de 60 pacientes com diagnóstico de ST, confirmado por cariótipo.

O protocolo realizado pelo grupo, em relação às pacientes com ST, está em acordo com as Normas Reguladoras de Pesquisas envolvendo seres humanos (Resolução 196/1996), aprovado pelo Conselho de Ética da UFRJ e pelo Conselho Nacional da Ética em Pesquisa (CONEP), sob o nº 284/99. As pacientes com diagnóstico confirmado pelo cariótipo compatível com ST foram convocadas e encaminhadas para avaliação hematológica, perfil bioquímico, dosagem de gonadotrofinas, hormônios tireoidianos, anticorpos anti-tireoperoxidase e TSH. Nas pacientes sem sinais de puberdade e com estatura inferior ao 3º percentil na curva adequada para a ST, foram realizados testes de estimulação de GH e dosagem da IGF-1. Para todas foi solicitada avaliação ultrassonográfica pélvica e abdominal e densitometria óssea (nas adultas avaliadas em coluna e fêmur e nas crianças e adolescentes no corpo inteiro). No grupo impúbere e em puberdade solicitou-se também avaliação da idade óssea, através de radiografia de punhos. As pacientes são encaminhadas para avaliação cardiológica, otorrinolaringológica e ginecológica. As que apresentam alteração na avaliação ultrassonográfica de abdome, ou clínica, ou laboratório compatível com nefropatia, são encaminhadas para a clínica especializada. Para o suporte psicológico as pacientes são encaminhadas em acordo com a faixa etária. Todas as crianças e seus pais são atendidos em grupo, coincidindo com a data da consulta endocrinológica. As mais velhas são encaminhadas para atendimento individual, quando julgamos necessário ou quando as mesmas o solicitam.

O presente estudo foi realizado através do levantamento e avaliação de prontuários de pacientes com diagnóstico de ST. Os cariótipos foram classificados em "monossomia" (45XO) quando ocorreu perda de um cromossoma sexual, "mosaico" quando encontramos o padrão 45/XO e outra linhagem concomitante como 46Xi (representando a perda de parte do outro cromossoma X), 46XX, 46XY, 47XXX e "alteração estrutural do X" quando foi encontrado um cromossoma X normal e perda parcial do outro sendo representado como 46Xi, podendo ser este i: Xq perda

do braço longo, Xp perda do braço curto do cromossoma X ou Xr em anel, onde ocorreram perda de parte dos dois braços (longo e curto). Os dados foram digitados e analisados no programa EPI INFO versão 6. Foram observadas as frequências das doenças, onde foi considerado o cariótipo. Através do Qui quadrado observamos se havia diferença da prevalência das doenças entre os padrões de cariótipo. O nível de significância aceito foi de 95%, ou seja, $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Foram levantados 84 prontuários e estudados 60 prontuários que apresentavam dados descritivos das pacientes. Os demais eram de pacientes que compareceram ao Hospital apenas para realização de exames, não prosseguindo a investigação. A idade de confirmação diagnóstica variou desde o período prenatal até a idade de 49 anos, e as pacientes foram seguidas por um período de 4 meses a 29 anos. O padrão de cariótipo encontrado está apresentado na tabela 1 e a distribuição pela idade na época do estudo e o cariótipo encontram-se na figura 1. Todas as pacientes apresentavam baixa estatura e os demais estigmas apresentaram-se de maneira variada, sendo os mais freqüentes o palato em ogiva, epican-to, cúbito valgo e implantação baixa de cabelo. Em 5 (8,3%) pacientes, 3 com cariótipo 45XO e 2 mosaicos, ainda não foram detectadas nem as doenças nem as outras malformações congênitas mais comuns. Nas demais 55 (91,6%) encontramos malformações congênitas e doenças associadas, sendo que 23 (38,3%) apresentavam problemas endocrinológicos, 16 (26,6%) otorrinolaringológicos, 14 (23,3%) nefrológicos, 15 (25%) cardiológicos e 6 (10%) gastrointestinais. O percentual de acometimento destas doenças distribuído pelo cariótipo podem ser vistos na figura 2. Observamos em 6 (10%) pacientes a concomitância de malformações renais e cardíacas e as pacientes com endocrinopatias por vezes

cursavam com mais de uma endocrinopatia. Apresentamos na tabela 2 a discriminação das doenças anotadas e malformações congênitas pelos padrões de cariótipo. Foi encontrada uma maior prevalência de malformações cardíacas e renais nas pacientes 45XO, embora sem significância estatística ($p= 0,27$ e $p= 0,8$, respectivamente). Na tabela 3 encontram-se descritas as doenças endócrinas observadas além da baixa estatura. O hipotireoidismo primário clínico foi encontrado em 6 (10%) pacientes e o subclínico em outras 10 (16,6%); 7 (11,6%) apresentavam anticorpos anti-tireoperoxidase positivos, mas ainda com níveis hormonais normais. Observamos falta de resposta do GH ao estímulo e IGF-1 baixa em 3 pacientes, uma delas apresentando hipopituitarismo (déficit de GH, TSH e gonadotrofinas baixas) em cujo exame de imagem demonstrou-se síndrome da sela vazia. Diabetes mellitus foi observado em duas pacientes, uma com 50 anos (insulino dependente) e outra com 10 anos de idade (com resistência insulínica). Obesidade e osteoporose foram encontradas em 9 (15%) e 11 (18,4%) pacientes, respectivamente; hiperlipemia foi encontrada em 10 (11,6%). Os problemas conseqüentes à falta de tratamento foram observados na paciente mais velha, de 50 anos, que iniciou a reposição hormonal aos 32 anos de idade e da qual fez uso irregularmente. Esta evoluiu com diabetes tipo 1, hiperlipemia e infarto agudo do miocárdio, tendo se submetido a uma cirurgia de revascularização. Apresenta osteoporose grave, com fratura espontânea de vértebras. Em relação aos problemas relacionados ao tratamento, duas pacientes evoluíram com alteração das enzimas hepáticas, ao ser iniciada a reposição com estrogênio oral. Outra, em uso de GH, apresentou hemorragia digestiva baixa, tendo sido diagnosticado divertículo de Meckel. Observamos também que as 5 pacientes (todas com cariótipo 45XO) que corrigiram o "pterigium coli", desenvolveram cicatrizes hipertróficas após tratamento cirúrgico, independente da cor da pele da paciente.

Tabela 1. Distribuição das pacientes pelo cariótipo.

Cariótipo	Frequência e Percentual	Frequência e Percentual Total
• Monossomia – 45XO	31 (51,7%)	31 (51,7%)
• Mosaico	-	24 (40,0%)
45XO/46XX	14 (23,3%)	-
45XO/46XY	1 (1,7%)	-
45XO/46Xi (iXq)	6 (10,0%)	-
45XO/46XX + perdas aleatórias	1 (1,7%)	-
45XO/46XX/47XXX	1 (1,7%)	-
45XO/46XX/47XX + 13	1 (1,7%)	-
• Alteração estrutural do X – 46Xi (iXq)	5 (8,3%)	5 (8,3%)
Total	60 (100%)	60 (100%)

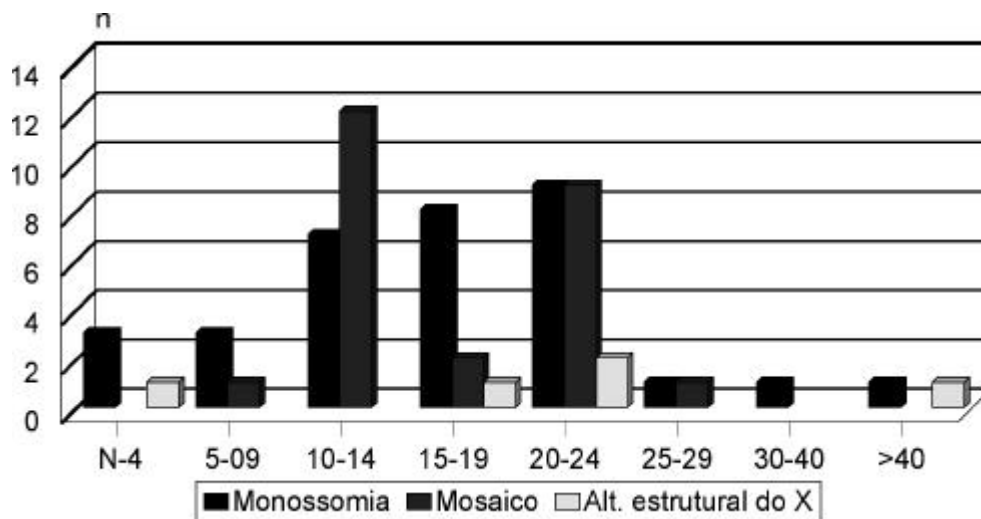


Figura 1 - Padrão de cariótipo nas pacientes agrupadas por idade (anos)

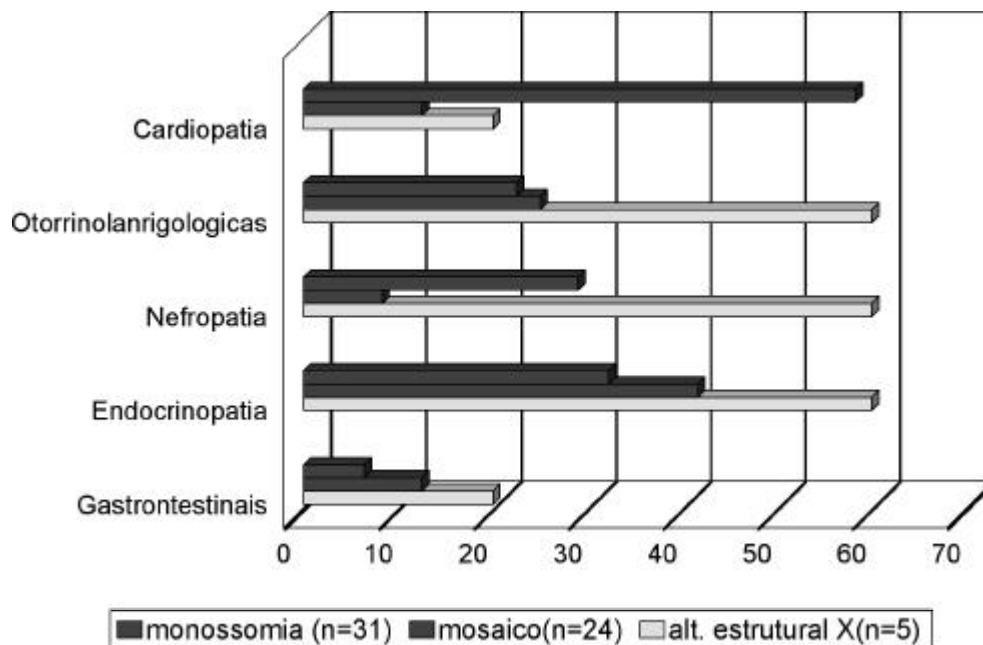


Figura 2 - Percentual de pacientes com malformações e doenças mais prevalentes pelo padrão de cariótipo

Tabela 2. Malformações congênitas e doenças mais prevalentes.

Doenças	Monossomia (n= 31)	Mosaico (n= 24)	Alterações Estruturais do X (n= 5)
Cardiopatias			
Coarctação da Aorta	2	1	-
Válvula aorta bicúspide	3	1	1
Válvulopatia tricúspide	1	-	-
Válvulopatia mitral	1	1	-
Regurgitação aórtica	1	-	-
Infarto agudo do miocárdio	1	-	-
Taquicardia sinusal	2	-	-
Outras cardiopatias	1	1	1
TOTAL	12	4	2
Nefropatias			
Agenesia Renal	2	-	-
Duplicação do sistema coletor+ rotação renal	3	3	2
Dilatação renal	2	1	-
Rim em ferradura	2	-	-
Hidronefrose	-	-	1
Infecção urinária de repetição	1	1	-
TOTAL	10	5	3
Otorrinolaringológicas			
Otitis/ amidalites de repetição	3	8	1
Sinusites	-	2	1
Disacusia	2	3	-
Fenda palatina	-	-	1
TOTAL	6	13	3
Gastrointestinais			
Cisto hepático	1	-	-
Esteatose hepática	1	-	-
Hepatite	-	-	1
Anus imperfurado	1	-	-
Divertículo de Meckel	-	2	-
Litíase biliar	1	1	-
TOTAL	4	3	1
Outras			
Hipertensão	3	2	-
Pneumonias de repetição	1	1	1
Torcicolo congênito	1	-	-
Estrabismo	-	1	-
Epilepsia	1	2	-
Hemangioma tuberoso	1	-	-
Líquen Plano + pêfígo bolhoso	1	-	-
Distúrbios psiquiátricos	-	3	-
Retardo mental grave	-	4	-
Sindactília	-	1	-
Erisipela em linfedema	1	-	-
Baço acessório	-	1	-
Hipertricrose	1	1	-
Atrofia cortical	-	-	1
Vitiligo	-	1	-
Alteração de corpos vertebrais cervicais	2	1	-

As pacientes apresentaram mais de uma patologia.

Tabela 3. Endocrinopatias na Síndrome de Turner.

Doenças	Monossomia (n= 31)	Mosaico (n= 24)	Alterações Estruturais do X (n= 5)
Endocrinopatias*			
Hipotireoidismo clínico	2	3	1
Hipotireoidismo sub-clínico	7	2	1
Doença de Cushing	-	1	-
Hipopituitarismo (Sela vazia)	-	1	-
Falta de resposta do GH à estimulo	-	1	-
Diabetes	1	1	-
Hiperlipemia	6	4	-
Obesidade	3	6	-
Osteoporose	6	2	3

As pacientes apresentaram mais de uma patologia.

DISCUSSÃO

Quando observamos a distribuição por faixa etária, verificamos uma maior prevalência de pacientes na faixa puberal, que é a idade mais comum da procura ao endocrinologista pela ausência do desenvolvimento das características sexuais (6). A concentração das pacientes entre 10 e 25 anos dificultou avaliar a prevalência de doenças nas diferentes idades. Chamamos a atenção de que não observamos pacientes com cariótipo compatível com mosaico, nem nas idades mais jovens, nem na faixa etária após os 25 anos. Isto sugere que talvez pela menor prevalência de malformações congênitas e de doenças associadas, ou não existe a suspeita diagnóstica, e estas não são encaminhadas para avaliação, ou abandonam o acompanhamento mais precocemente, à semelhança do referido por Sybert (12). A confirmação diagnóstica por vezes tardia deve-se ao fato de não ser rotina encaminhar-se pacientes para a realização do cariótipo, a menos que haja uma suspeição clínica de síndrome genética. A paciente de 50 anos, cujo diagnóstico foi confirmado aos 49 anos, procurou tratamento aos 32 anos por amenorréia primária, fazia acompanhamento irregular e a análise de cariótipo na época não fazia parte dos exames de rotina da Instituição. Retornou para acompanhamento endocrinológico, após ser submetida à histerectomia, quando foram visualizadas as gônadas em fita, sendo então encaminhada para avaliação genética. A paciente que tem doença de Cushing possui poucos estigmas da síndrome, sofreu de meningite aos 10 meses de idade que deixou seqüelas psiquiátricas e neurológicas; a doença de Cushing foi identificada aos 12 anos e a adrenalectomia bilateral foi realizada aos 13 anos.

Como após a cirurgia permaneceu com baixa estatura e impúbere, foi encaminhada para avaliação genética, sendo seu diagnóstico confirmado aos 18 anos. O grupo por nós estudado é relativamente jovem (só 3 pacientes tinham idades acima de 30 anos), para as quais ainda não houve tempo de aparecer as doenças comuns às faixas etárias mais velhas, que ainda poderão advir. Assim como o fato de encontrarmos 11 pacientes ainda sem nenhuma doença intercorrente, não sabemos quando estas irão acontecer. É descrito que, embora as malformações sejam mais comuns no cariótipo 45XO, as doenças mais prevalentes ocorrem igualmente em todos os padrões de cariótipo. Quanto ao diagnóstico das malformações congênitas, enfatizamos que algumas destas não são detectadas ao exame clínico, muitas das cardiopatias só se evidenciam quando avaliadas pelo ecocardiograma, que foi realizado em 26 de nossas pacientes, o que significa que os dados aqui relatados podem estar subestimados. As malformações renais foram em parte detectadas pelo exame ultra-sonográfico abdominal, complementado com a cintilografia renal. Chamamos a atenção para a alta incidência de duplicidade de sistema coletor e de rotação dos rins, semelhante ao descrito na literatura (1,2,8). Quase todas as pacientes encontram-se em observação, tendo uma delas sofrido nefrectomia por ter apresentado hidronefrose e destruição do parênquima renal. Observamos que, por vezes, uma paciente apresenta a combinação de mais de uma malformação cardíaca e, por vezes, também associa malformação cardíaca e renal. Em relação às doenças do aparelho digestivo, nossos achados discordam dos relatados na literatura: não observamos casos de doença celíaca ou de Crohn (1,2,8). Por outro lado, em duas pacientes foi diag-

nosticado divertículo de Meckel, que não sabemos se ocorreram pontualmente ou se este diagnóstico não é identificado, por não ser parte da investigação de rotina. Ressaltamos que uma de nossas pacientes já havia apresentado anteriormente hemorragia digestiva baixa, havia sido investigada e os exames naquela época realizados não evidenciaram a presença do divertículo, não sabemos se o uso do GH favoreceu o desenvolvimento daquele tecido e propiciou o diagnóstico. Em relação ao desenvolvimento puberal espontâneo, este foi visto em todos os padrões de cariótipo, inclusive em uma paciente no grupo 45XO (15). Observamos que aquelas que menstruam espontaneamente apresentam retardo mental em maior ou menor gravidade. Dentre estas, uma paciente mosaico de 23 anos que menstrua espontânea e regularmente, apresenta de estigma apenas baixa estatura e palato em ogiva. Foi encaminhada para avaliação genética, pelo profundo retardo mental, agitação psicomotora e distúrbio de comportamento, onde fomos surpreendidos com o diagnóstico da síndrome. Observamos uma alta prevalência de infecções das vias aéreas superiores (principalmente otite média e amigdalite de repetição), sendo as pacientes submetidas a timpanoplastia e amigdalectomia. As freqüentes infecções (otites, sinusites e amigdalites) são em parte explicadas pela presença do palato em ogiva que levaria a distúrbios respiratórios, dificultando a eliminação das secreções e facilitando a infecção (1,2). É descrita também uma alta incidência de disacusia de origem neuro-sensorial, principalmente a partir os 20 anos (13,14). Nossas pacientes estão recentemente sendo encaminhadas para audiometria e observamos na idade infantil que, de 5 pacientes que realizaram este exame, 4 apresentavam disacusia. Em relação às endocrinopatias, estas foram as que se apresentaram em maior prevalência (38,3%) e a doença mais comum foi o hipotireoidismo clínico ou subclínico em 26,6% da casuística, semelhante aos achados da literatura (17,18). Neste percentual não foram consideradas aquelas que apresentavam anticorpos positivos (n= 7). A presença de anticorpos positivos em alta prevalência é característica da maior ocorrência de doença autoimune nestas pacientes, que serão acompanhadas para verificarmos se desenvolverão hipotireoidismo, mais tardiamente. Não observamos uma ocorrência muito elevada de obesidade, quando considerado o índice de massa corporal (IMC). Estas pacientes apresentam uma distribuição de gordura mais no tronco que nos sugeria que quase todas cursassem com obesidade. A ocorrência de hiperlipemia, que é considerada elevada em

pacientes com ST (19), no nosso grupo também não foi alta e, entre as pacientes com hipercolesterolemia, algumas eram hipotireóideas. Acreditamos que este resultado se deva ao grupo ser ainda jovem e não sabermos como elas vão evoluir na maturidade (19). A osteoporose foi observada em todas as faixas etárias. Apresentavam melhor massa óssea aquelas que apresentaram puberdade espontânea ou o desenvolvimento mamário pleno (grau 5 de Tanner), conseguido através de terapia de reposição hormonal, comprovando a importância deste hormônio no ganho da massa óssea (20,21). Em relação à ampla e variada faixa de prevalência e incidência (por vezes entre 10 e 50%) das diferentes doenças nos dados referidos na literatura, acreditamos que se deva ao perfil de quem o descreve, se o especialista ou se um clínico. Observa-se que a maior prevalência foi de endocrinopatias e são os endocrinologistas que estão agrupando estas pacientes, provavelmente valorizando mais as diferentes interfaces da especialidade. Acreditamos que se fossem os pediatras ou clínicos descrevendo, o percentual de distribuição das doenças endócrinas seria menor.

A ocorrência das malformações encontradas não difere muito em relação à literatura (1-3,8,9,22). A nossa casuística é ainda pequena e jovem para afirmarmos se realmente existe uma maior prevalência de algumas doenças, ou se foram casos pontuais encontrados e que não se repetirão. Desde o momento em que iniciamos o projeto de integração de atendimento a estas pacientes, foi formado um grupo com as pacientes adultas e os responsáveis das crianças, com reuniões bimensais, onde são conversados de maneira informal e através de troca de experiências os problemas inerentes à doença e condutas terapêuticas. Notamos que as pacientes “descobriram” que não eram casos únicos. Graças a esta atitude, notamos que tem ocorrido uma maior adesão à realização dos exames necessários e ao tratamento. Nestas reuniões procuramos enfatizar a necessidade de visitas para exames de rotina nas clínicas cardiológica, ginecológica, endocrinológica e otorrinolaringológica com avaliação do perfil lipídico, glicídico, bioquímico e da função tireoidiana anual. Avaliação da massa óssea e audiometria bianual e realização do ecocardiograma de 5 em 5 anos, conforme sugerido pela literatura (23,24).

AGRADECIMENTO

À Profa. Ieda Therezinha Verreschi (UNIFESP) pela sugestão do tema.

REFERÊNCIAS

1. Lippe BM. Turner Syndrome. In: Sperling MA, ed. **Pediatric Endocrinology**. Philadelphia:WB Saunders Company, **1996**:387-421.
2. Ranke MB. Turner and Noonan Syndrome S: Disease-Specific Growth and Growth—Promoting Therapies. In: Kelnar CJH, Savage MO, Stirling HF, Saenger P, ed. **Growth Disorders**. London:Chapman & Hall, **1998**:623-39.
3. Alves STF, Guerra CTG, Guimarães MM. Síndrome de Turner – Conseqüências do Tratamento Inadequado. **Conduta Médica** **2001**;7:8-10.
4. Elsheikh M, Conway GS, Wass JH. Medical problems in adult women with Turner's syndrome. **Ann Med** **1999**;31:99-105.
5. Elsheikh M, Conway GS. The impact of obesity on cardiovascular risk factors in Turner's syndrome. **Clin Endocrinol** **1998**;49:447-50.
6. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW. Morbidity in Turner Syndrome. **J Epidemiol** **1998**;51:147-58.
7. Price WH, Clayton JF, Collyer S, Del Mey R, Wilson J. Mortality ratios, life expectancy, and causes of death in patients with Turner' syndrome. **J Epidemiol Comm Health** **1986**;40:97-102.
8. Saenger P. Turner syndrome. **N Engl J Med** **1996**; 335: 1749-54.
9. Grumbach MM, Conte FA. Disorders of sex differentiation. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Williams RH, eds. **Williams Textbook of Endocrinology**, 9th ed. Philadelphia:WB Saunders, **1998**:1308-425.
10. Sas TCJ, Keizer-Scharama SMPFM, Stijnen T, Aanstoot HJ, Drop SLS. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone (GH) treatment and after discontinuation of GH treatment in girls with Turner' syndrome participating in a randomized dose-response study. **J Clin Endocrinol Metabol** **2000**;85:769-75.
11. Figueiredo Alves ST, Gomes MAS, Clapauch R. Comparison of gel and patch of estradiol replacement in Brazil, a tropical country. **Maturitas** **2000**;36:69-74.
12. Rosenfeld RG, Perovic N, Devine N, Mauras N, Moshang T, Root AW, et al. Optimizing estrogen replacement treatment in Turner' syndrome. **Pediatrics** **1998**;102:486-8.
13. Sybert VP. The adult patient with Turner' Syndrome In: Albertsson-Wikland K, Ranke M, eds. **Turner Syndrome in a Life Span Perspective**. Amsterdam:Elsevier, **1995**:205-18.
14. Stenberg AE, Nylén O, Windh M, Hulcrantz M. Otological problems in children with Turner's syndrome. **Hear Res** **1998**;124:85-90.
15. Hulcrantz M, Sylvén L. Hearing problems in women with Turner's syndrome. In: Albertsson-Wikland K, Ranke M, eds. **Turner Syndrome in a Life Span Perspective**. Amsterdam:Elsevier, **1995**:247-59.
16. Figueiredo-Alves ST, Gallicchio CT, Pellegrine SA, Monteiro CA, Gomes VG, Oliveira HP, et al. Desenvolvimento puberal espontâneo na síndrome de Turner. **RAEM** **2000**;37:51.
17. Medeiros CCM, Marini SHVL, Baptista MTM, Guerra Jr G, Maciel-Guerra AT. Turner's syndrome and thyroid disease: A transverse study of patients in Brazil. **J Pediatr Endocrinol Metab** **2000**;13:357-61.
18. Garden AS, Diver MJ, Fraser WD. Undiagnosed morbidity in adult women with Turner's syndrome. **Clin Endocrinol (Oxf)** **1996**;45:589-93.
19. Ross JL, Feuillan P, Long LM, Kowal K, Kushner H, Cutler GB Jr. Lipid abnormalities in Turner's syndrome. **J Pediatr** **1995**;126:242-5.
20. Gallicchio-Guerra C. Estudo dos marcadores bioquímicos e da densidade mineral óssea na Síndrome de Turner. [Tese de Mestrado]. UFRJ, **2000**. 71 pg.
21. Emans ST, Grace E, Hoffer FA, Gundberg C, Ravnika V. Estrogen deficiency in adolescents and young adults impact on bone mineral content and effects of estrogen replacement therapy. **Obstet Gynecol** **1990**;585-92.
22. Sylvén L, Hagenfeldt K, Bröndun-Nielsen K, Schoultz BV. Middle-aged women with Turner' syndrome. Medical status, hormonal treatment and social life. **Acta Endocrinol** **1991**;125-365.
23. Rosenfeld RG, Tesch LG, Rigau LJR, McCauley E, Wikland KA, Asch R, et al. Recommendations for diagnosis, treatment, and management of individuals with Turner' Syndrome. **Endocrinologist** **1994**;4:351-8.
24. Hall J, Mennuti M, Weiss L. Health supervision for children with Turner's syndrome. **Pediatrics** **1995**;96:1166-73.

Endereço para correspondência:

Marília Martins Guimarães
Rua Humberto de Campos 974, apto. 1504
22.430-190 Rio de Janeiro, RJ
Fax: (021) 590-2958
e.mail: marguima@openlink.com.br