

Turner syndrome: a pediatric diagnosis frequently made by non-pediatricians

Síndrome de Turner: um diagnóstico pediátrico frequentemente realizado por não pediatras

Annelise B. Carvalho¹, Gil Guerra-Junior², Maria Tereza M. Baptista³,
Antonia Paula Marques-de-Faria⁴, Sofia H. V. de Lemos-Marini⁵, Andréa T. Maciel-Guerra⁴

Resumo

Objetivo: Analisar as características clínicas de pacientes com suspeita de síndrome de Turner (ST) em um serviço de referência.

Métodos: Análise retrospectiva de 425 pacientes. Foram colhidos dados de idade, estatura e estágio puberal no momento do diagnóstico, bem como da especialidade do médico que encaminhou a paciente. Comparação das pacientes com e sem ST e daquelas com ST de acordo com a especialidade e análise de correlação entre estatura e idade ao diagnóstico.

Resultados: O diagnóstico de ST foi feito, em 36,9% dos casos, com média de idade de 12,0 anos e escore z da estatura = -3,09; havia atraso puberal em 71,4% das 63 pacientes maiores de 13 anos. Comparadas às demais, as meninas com ST apresentavam maior *deficit* na estatura e maior frequência de atraso puberal. Pacientes com ST encaminhadas por pediatras eram significativamente mais jovens (9,3 anos *versus* 15,4 anos), porém com estatura e frequência de atraso puberal semelhantes às daquelas encaminhadas por não pediatras. Houve correlação linear negativa significativa entre idade ao diagnóstico e estatura no total de pacientes com ST, mas não entre as encaminhadas por não pediatras.

Conclusões: A média de idade ao diagnóstico da ST ainda é superior àquela dos países desenvolvidos, e a presença de sinais puberais espontâneos e/ou de *deficit* de crescimento menos acentuado em algumas pacientes pode contribuir para o atraso na suspeita clínica. É necessária divulgação entre pediatras e não pediatras dos conhecimentos necessários ao diagnóstico precoce da ST.

J Pediatr (Rio J). 2010;86(2):121-125: Transtornos do crescimento, hipogonadismo, aberrações cromossômicas, diagnóstico precoce.

Abstract

Objective: To analyze the clinical features of patients with suspected diagnosis of Turner syndrome (TS) in a reference service.

Methods: Retrospective analysis of 425 patients: data pertaining to age, height and pubertal stage at diagnosis, as well as the specialty of the physician who referred the patient were collected. Patients with and without TS were compared, as well as those with TS according to specialty of the physician; the correlation between age and height at diagnosis was analyzed.

Results: TS diagnosis was made in 36.9% of the cases with a mean age of 12.0 years, and height z score = -3.09; pubertal delay was found in 71.4% of the 63 patients aged more than 13 years. When compared to the other patients, girls with TS had a higher height deficit and higher frequency of pubertal delay. TS patients referred by pediatricians were significantly younger (9.3 years vs. 15.4 years), but their height and frequency of pubertal delay were similar to those referred by non-pediatricians. There was a significant negative linear correlation between age and height in the total amount of patients with TS, but not among those referred by non-pediatricians.

Conclusions: Mean age at TS diagnosis is still higher than that observed in developed countries, and the presence of spontaneous pubertal signs and/or less pronounced growth deficit in some cases may contribute to delayed clinical suspicion of TS. Information required for early TS diagnosis must be spread among pediatricians and non-pediatricians.

J Pediatr (Rio J). 2010;86(2):121-125: Growth disorders, hypogonadism, chromosome aberrations, early diagnosis.

1. Mestre, Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP.
2. Livre-Docente, Pediatria, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Campinas, SP.
3. Doutora, Ciências Médicas, Disciplina de Endocrinologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Campinas, SP.
4. Livre-Docente, Genética Clínica, Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Campinas, SP.
5. Doutora, Pediatria, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Campinas, SP.

Este estudo foi realizado na Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP.

Apoio financeiro: Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Carvalho AB, Guerra-Junior G, Baptista MT, Marques-de-Faria AP, de Lemos-Marini SH, Maciel-Guerra AT. Turner syndrome: a pediatric diagnosis frequently made by non-pediatricians. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(2):121-125.

Artigo submetido em 27.10.09, aceito em 13.01.10.

doi:10.2223/JPED.1985

Introdução

A síndrome de Turner (ST), caracterizada pela presença de um cromossomo X e perda total ou parcial do segundo cromossomo sexual, tem fenótipo extremamente variável: desde meninas com quadros considerados típicos até aquelas quase indistinguíveis da população geral. Os sinais que costumam levar à suspeita clínica dependem da faixa etária: em recém-nascidas e lactentes, excesso de pele no pescoço, linfedema de mãos e pés e comprimento abaixo do esperado; dos 2 anos até o início da adolescência, baixa estatura (BE); a partir da adolescência, além da BE, na maioria dos casos há atraso puberal decorrente de disgenesia gonadal¹⁻³.

Médicos de diversas especialidades podem deparar-se com pacientes do sexo feminino cuja queixa principal é relacionada a características sabidamente típicas da ST e que são menos frequentes na população geral: endocrinologistas (hipogonadismo, BE, alterações tireoidianas); ginecologistas (hipogonadismo); cardiologistas (coarctação da aorta, válvula aórtica bicúspide); nefrologistas (anomalias renais e de vias urinárias); cirurgiões plásticos (pescoço alado); e otorrinolaringologistas (otites de repetições, hipoacusia). No entanto, é o pediatra quem se encontra em posição privilegiada para formular a hipótese de ST, não só por ter entre suas atribuições a avaliação rotineira do crescimento⁴, mas também por centralizar as informações referentes à presença das demais alterações de outros sistemas.

A realização de cariótipo em meninas com BE não é, porém, consenso na literatura. Enquanto alguns autores recomendam a realização de cariótipo em todas as meninas com BE de origem indefinida^{1,5}, outros discordam dessa posição^{6,7}.

Além de trazer uma resposta à angústia das famílias, o diagnóstico precoce da ST permite que a reposição de hormônios sexuais e a terapêutica com hormônio de crescimento (hGH) sejam iniciadas na idade adequada. Propicia, ainda, a detecção também precoce de anomalias associadas e, quando necessária, a instituição de tratamento adequado. Finalmente, se houver risco aumentado de tumores malignos nas gônadas disgenéticas (o que ocorre nos casos com cromossomo Y na constituição cromossômica), a gonadectomia profilática poderá ser realizada⁸.

O objetivo deste estudo foi analisar as características clínicas de pacientes com suspeita de ST na ocasião de seu encaminhamento a um serviço de referência.

Método

Foi realizado estudo retrospectivo com dados colhidos dos prontuários de 425 pacientes atendidas por suspeita de ST no ambulatório do Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS) entre janeiro de 1989 e outubro de 2006 e cujo cariótipo foi realizado no Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas (SP). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, parecer 439/2008.

Foram obtidos dos prontuários das pacientes os seguintes dados: idade, estatura e estágio puberal na primeira consulta,

quando rotineiramente é colhido material para o cariótipo, e especialidade do médico que realizou o encaminhamento.

Os dados obtidos foram processados usando o *software* SPSS versão 11.0 (SPSS Inc., Chicago, EUA). A comparação entre proporções foi feita por meio do teste do qui-quadrado, e na comparação entre as médias de duas amostras independentes foi utilizado o teste *t*. Avaliou-se a correlação da idade com a estatura ao diagnóstico da ST usando o coeficiente de correlação de Pearson. Para a tomada de decisão adotou-se o nível de significância de 5%. O cálculo de razão de chances (*odds ratio*, OR) foi feito utilizando o *software* Epi-Info, versão 6.04d (CDC/OMS, 2001).

Resultados

A ST foi diagnosticada em 157 das 425 pacientes (36,9%). A média de idade das pacientes encaminhadas foi 11,6±6,8 anos, sendo que aquelas que receberam o diagnóstico de ST tinham 12,0±7,1 anos, não diferindo significativamente do grupo sem ST (11,4±6,6 anos) ($p = 0,36$). Dos casos de ST com idades de 0 a 18 anos ($n = 138$), 14 (10,1%) foram diagnosticadas entre 0 e 1 ano, 67 (48,6%) entre 1 e 12 anos (a maior parte entre os 7 e 12 anos) e 57 (41,3%) entre os 12 e 18 anos.

A estatura ao diagnóstico, transformada em escore *z*, foi obtida em 423 casos. Entre 155 pacientes com ST foi, em média, de -3,09, mais baixa que a daquelas sem ST ($n = 268$), cuja média foi -2,53 ($p < 0,001$). A distribuição das pacientes de acordo com a faixa etária e o escore *z* da estatura encontra-se na Tabela 1.

Foi possível obter dados acerca do desenvolvimento puberal em 143 das 152 pacientes com mais de 13 anos de idade, das quais 63 tinham ST e 80 não. Dentre os casos de ST, 45 (71,4%) apresentavam atraso puberal no momento do diagnóstico, em comparação com as 28 (35%) restantes ($p < 0,001$; OR = 4,64; 2,15 < OR < 10,14).

Havia informações a respeito da especialidade do médico que tinha encaminhado a paciente em 360 casos. Dos 129 casos com ST, 79 (61,2%) tinham sido encaminhados por pediatras – gerais ou especialistas – e os demais, por outras especialidades médicas, com predomínio de endocrinologistas (23,2%), geneticistas de outros serviços (7,0%) e ginecologistas (6,2%). Dos 231 casos em que não foi confirmada a ST, 186 (80,5%) tinham sido encaminhados por pediatras. Assim, nos casos de ST foi maior a frequência de pacientes encaminhadas por outros especialistas que não o pediatra ($p < 0,001$; OR = 2,62; 1,57 < OR < 4,36).

Não houve diferença significativa quanto à estatura das pacientes com diagnóstico confirmado de ST quando se leva em conta a especialidade do médico que fez o encaminhamento (pediatra ou não pediatra) (escore *z* da estatura = -3,13±1,21 *versus* -3,15±1,46, respectivamente; $p = 0,938$). No entanto, elas diferiram quanto à idade, sendo aquelas encaminhadas por pediatras significativamente mais novas (9,31±4,80 anos *versus* 15,44±7,30 anos; $p < 0,001$). Quando se comparou a frequência de atraso puberal de acordo com a especialidade, dado obtido em um total de 48 casos, verificou-se que o referido atraso estava presente em 12/34 pacientes (35,3%)

Tabela 1 - Distribuição das pacientes com e sem ST de acordo com a faixa etária e com a estatura (em escore z) no momento do diagnóstico

Pacientes	ST, n (%)	NST, n (%)	Total, n (%)
Faixa etária (anos)			
0-2	17 (10,8)	13 (4,9)	30 (7,1)
0-1	14	8	22
1-2	3	5	8
2-12	64 (40,8)	148 (55,2)	212 (49,9)
2-7	17	45	62
7-12	47	103	150
12-18	57 (36,3)	81 (30,2)	138 (32,5)
> 18	19 (12,1)	26 (9,7)	45 (10,6)
Total	157 (100,0)	268 (100,0)	425 (100,0)
Escore z			
≥ -2,00	30 (19,4)	69 (25,7)	99 (23,4)
-3,00 a -2,01	48 (31,0)	116 (43,3)	164 (38,8)
-4,00 a -3,01	38 (24,5)	54 (20,1)	92 (21,7)
< -4,00	39 (25,2)	29 (10,8)	68 (16,1)
Total	155 (100,0)	268 (100,0)	423 (100,0)

NST = pacientes sem síndrome de Turner; ST = síndrome de Turner.

encaminhadas por pediatras e em 5/14 (35,7%) vindas de outros especialistas ($p = 0,978$).

Houve correlação linear negativa significativa entre a idade ao diagnóstico e a estatura de 155 das 157 pacientes com ST ($r = -0,274$; $p = 0,001$) (Figura 1A), porém 10/76 casos diagnosticados após os 12 anos tinham estatura dentro da normalidade ($\geq -2,00$ desvios padrão). Quando as pacientes com ST foram analisadas separadamente de acordo com o encaminhamento ($n = 129$), nas encaminhadas por pediatras ($n = 79$) a correlação foi ainda maior ($r = -0,599$; $p < 0,001$) (Figura 1B); já nos casos encaminhados por não pediatras ($n = 50$) não houve correlação significativa ($r = -0,073$; $p = 0,615$) (Figura 1C). Entre as pacientes encaminhadas após os 12 anos por pediatras e não pediatras, aquelas com estatura dentro da normalidade foram 1/26 e 5/35, respectivamente.

Discussão

A amostra estudada refere-se a um número expressivo de pacientes encaminhadas a um serviço de referência por suspeita de ST (425), sendo que 157 tiveram o diagnóstico confirmado por cariótipo. A frequência de ST (36,9% ou pouco mais de 1/3) foi mais elevada que em outros trabalhos: 12,5% entre meninas com BE proporcionada e bom desenvolvimento neuropsicomotor⁵ e 18,91% entre pacientes investigadas por BE⁹. O estudo atual, no entanto, não avaliou apenas as pacientes com BE, mas também aquelas com suspeita de ST por outras causas, como sinais dismórficos e/ou atraso puberal.

Em comparação com pacientes que não tiveram o diagnóstico de ST confirmado citogeneticamente, observou-se maior frequência de lactentes entre os casos de ST – que costumam ser encaminhados por sinais classicamente associados à síndrome, como linfedema de mãos e pés, sinais dismórficos e/ou coarctação da aorta¹ – e de meninas com mais de 12 anos, quando o atraso puberal se associa à BE na maior parte dos casos.

A média de idade ao diagnóstico de ST ($12,01 \pm 7,06$ anos) foi inferior à encontrada no mesmo serviço entre 1970 e 1980, antes da introdução das técnicas de bandamento na análise cromossômica de rotina (15,13 anos), e entre 1981 e 1988 (13,01 anos)¹⁰, porém mais elevada que a encontrada em estudos europeus: 7,7 anos na Suécia¹ e 6,6 anos na Bélgica¹¹.

A redução na idade em que as meninas com ST são diagnosticadas em países desenvolvidos deve refletir, inicialmente, maior disseminação, entre os médicos em geral e os pediatras em particular, dos conhecimentos a respeito do amplo espectro fenotípico da ST, salientando a importância da avaliação de meninas com BE independentemente da presença de quadro dismórfico "típico" e atraso puberal. Deve decorrer, ainda, de maior acesso ao exame do cariótipo. Esses dois fatores – formulação tardia da suspeita clínica e dificuldade de obtenção do cariótipo – devem estar na raiz do diagnóstico tardio das pacientes observado no presente trabalho.

Em estudo realizado na Suécia com 72 pacientes com ST com 0 a 18 anos no momento do diagnóstico, 33 foram diagnosticadas no primeiro ano de vida (45,9%), 24 entre 1 e 12 anos (33,3%), e 15 entre os 12 e 18 anos (20,8%)¹¹.

Quando comparado ao presente trabalho, verifica-se que grande parte das pacientes em nosso meio deixa de ser beneficiada pelo diagnóstico precoce.

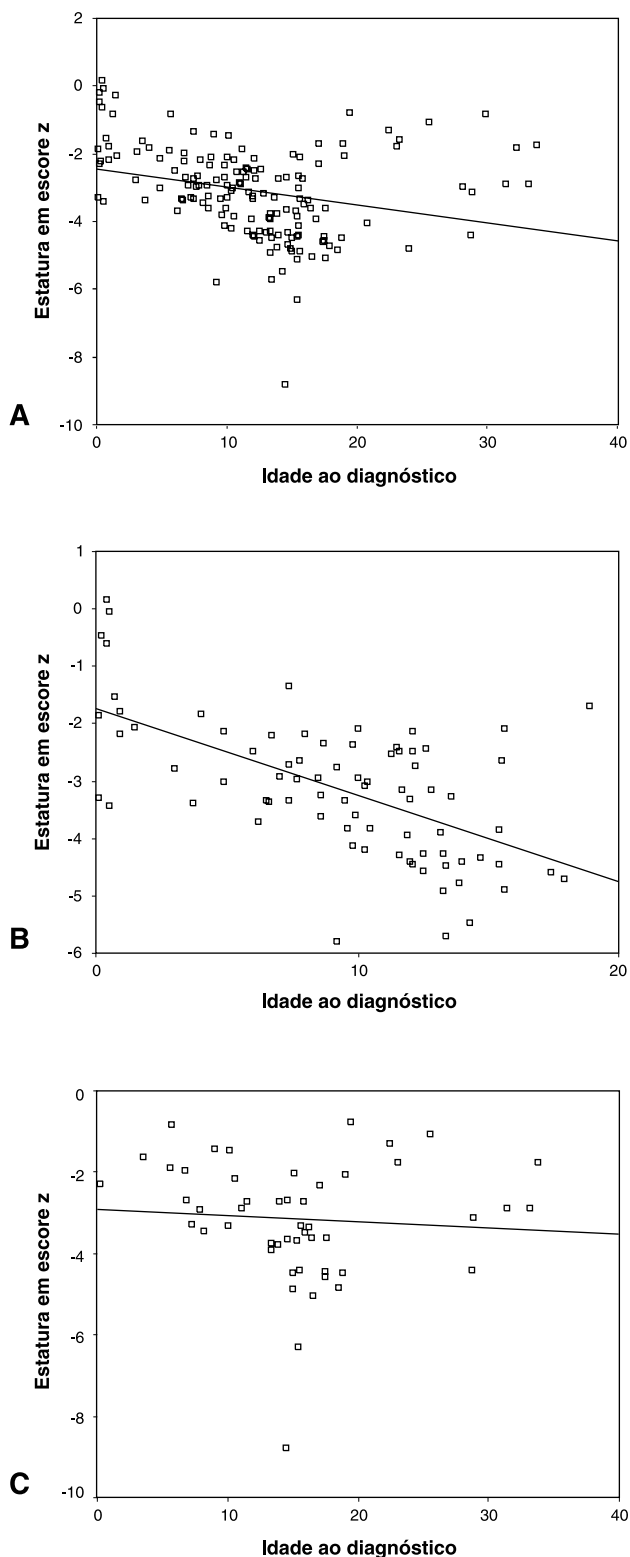


Figura 1 - Retas de regressão obtidas a partir dos dados de idade e estatura (em escore z) ao diagnóstico de: **A)** 155 pacientes com ST; **B)** 79 encaminhadas por pediatras; **C)** 50 encaminhadas por não pediatras

A estatura nos casos de ST foi significativamente mais baixa que no grupo sem ST, como também foi observado por outros autores¹². Entre as pacientes com ST, praticamente 50% tinham escore z da estatura abaixo de -3,00, contra 31% daquelas sem ST. Além disso, cerca de 25% das pacientes com ST tinham escore z abaixo de -4,00 contra apenas 11% daquelas sem ST. Assim sendo, quanto maior o *deficit* em estatura, maior a probabilidade de que a paciente seja, de fato, portadora da ST.

A estatura em escore z das portadoras de ST no momento do diagnóstico ($-3,09 \pm 1,34$) foi semelhante à observada por outros autores ($-3,51 \pm 1,7$)¹². Chama a atenção, porém, que quase 50% dos casos diagnosticados após os 18 anos tinham estatura dentro da normalidade, corroborando a observação, na prática clínica, de que o menor comprometimento em estatura tende a determinar diagnóstico mais tardio, possivelmente por dificultar a suspeita precoce por pediatras.

Conforme o esperado, na maioria dos casos de ST (71,4%) havia atraso puberal; este também foi observado em 28/73 pacientes (35%) sem ST, o que pode se dever à presença, nesse grupo, de portadoras de atraso constitucional do crescimento, disgenesia gonadal pura XX e deficiência de GH. A presença de sinais puberais espontâneos não deve, portanto, afastar a hipótese de ST em meninas com BE ou quadro dismórfico característico, uma vez que em até 41% dos casos pode haver função gonadal residual¹³.

Semelhante ao observado por outros autores¹⁴, verificou-se neste estudo correlação linear negativa entre a idade das portadoras de ST e a estatura. Este fato ocorre devido à queda progressiva da velocidade de crescimento, fazendo com que pacientes mais velhas tenham maior desvio da estatura em relação à média da população. Era de se esperar, portanto, que pacientes com ST encaminhadas por não pediatras, com média de idade de 15,44 anos, tivessem, em média, maior desvio da estatura que aquelas encaminhadas por pediatras, diagnosticadas aos 9,3 anos em média.

Isso, no entanto, não ocorreu, e a análise em separado da correlação entre idade e estatura nos casos encaminhados por pediatras e não pediatras mostrou correlação ainda maior no primeiro caso e próxima de zero no segundo. Isso sugere que o médico não pediatra teria atendido principalmente pacientes com menor *deficit* de crescimento, o que teria dificultado a suspeita clínica prévia pelo pediatra, ou mesmo com sinais dismórficos menos evidentes, mas isso não foi objeto de avaliação neste trabalho.

Um possível viés deste trabalho seria a possibilidade de que várias pacientes tivessem sido encaminhadas por seus pediatras primariamente aos endocrinologistas, encaminhando-as estes ao serviço especializado. No entanto, a idade significativamente mais elevada das pacientes encaminhadas por não pediatras sugere que isso não tenha ocorrido em grande número de casos a ponto de interferir nos resultados.

Como em grande parte dos casos em nosso meio o diagnóstico da ST ainda é feito a partir da adolescência, essas pacientes deixam de ser beneficiadas pela investigação também precoce da presença de cromossomo Y e de doenças associadas (anomalias cardiovasculares, renais, de vias urinárias e doenças tireoidianas, entre outras). O

diagnóstico precoce permitiria, ainda, que fossem submetidas a terapêutica com hGH para aumento da altura final – em nosso serviço, a média da altura final espontânea foi recentemente estimada em 144,8 cm¹⁵. Além disso, seria possível iniciar reposição de hormônios sexuais na idade adequada, evitando o surgimento de osteopenia¹⁶ e o agravamento dos problemas psicossociais¹⁷.

No entanto, embora caiba aos pediatras um papel fundamental na formulação do diagnóstico precoce, a frequência com que isso vem ocorrendo em nosso meio é inferior à observada na literatura mundial. Para essa situação deve contribuir ainda o fato de estarem menos alertas a outros sinais indicativos da ST que não a BE. Assim sendo, é importante que haja maior divulgação no meio pediátrico sobre a necessidade de aventar a hipótese de ST em meninas com BE de etiologia indefinida, particularmente quando associada a baixa velocidade de crescimento, bem como nos casos de atraso puberal e quando houver características tipicamente associadas a essa síndrome, como pescoço alado, linfedema e coarctação da aorta ou válvula aórtica bicúspide¹.

Agradecimentos

À Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP 2006-2007); ao Laboratório de Citogenética Humana do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP; e ao Laboratório de Genética Humana do Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética da UNICAMP.

Referências

- Sävendahl L, Davenport ML. *Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change*. J Pediatr. 2000;137:455-9.
- Davenport ML, Punyasavatsut N, Stewart PW, Gunther DF, Sävendahl L, Sybert VP. *Growth failure in early life: an important manifestation of Turner syndrome*. Horm Res. 2002;57:157-64.
- Morgan T. *Turner syndrome: diagnosis and management*. Am Fam Physician. 2007;76:405-10.
- Zeferino AM, Barros Filho AA, Bettiol H, Barbieri MA. *Acompanhamento do crescimento*. J Pediatr (Rio J). 2003;79 Suppl 1:S23-32.
- Viguetti NL, Maciel-Guerra AT. *Baixa estatura na infância e síndrome de Turner: uma associação mais frequente do que se supõe*. J Pediatr (Rio J). 1994;70:172-4.
- Eggert P, Pankau R, Oldigs HD. *How necessary is a chromosomal analysis in growth-retarded girls?* Clin Genet. 1990;37:351-4.
- Partsch CJ, Raffenberg U, Sippell WG. *Screening for Turner's syndrome by chromosome analysis of all girls with short stature*. J Pediatr. 2002;140:140-1.
- Bondy CA; Turner Syndrome Study Group. *Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group*. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:10-25.
- Lam WF, Hau WL, Lam TS. *Evaluation of referrals for genetic investigation of short stature in Hong Kong*. Chin Med J (Engl). 2002;115:607-11.
- Maciel-Guerra AT. *A evolução dos diagnósticos clínico e citogenético da síndrome de Turner: cherchez la petite fille [tese de livre-docência]*. Campinas, SP: Universidade Estadual de Campinas; 1998.
- Massa G, Verlinde F, De Schepper J, Thomas M, Bourguignon JP, Craen M, et al. *Trends in age at diagnosis of Turner syndrome*. Arch Dis Child. 2005;90:267-8.
- Temtam SA, Ghali I, Salam MA, Hussein FH, Ezz EH, Salah N. *Karyotype/phenotype correlation in females with short stature*. Clin Genet. 1992;41:147-51.
- Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. *Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome*. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:1810-3.
- Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. *Growth curve for girls with Turner syndrome*. Arch Dis Child. 1985;60:932-5.
- de Lemos-Marini SH, Morcillo AM, Baptista MT, Guerra-Jr G, Maciel-Guerra AT. *Spontaneous final height in Turner's syndrome in Brazil*. J Pediatr Endocrinol Metab. 2007;20:1207-14.
- Costa AM, Lemos-Marini SH, Baptista MT, Morcillo AM, Maciel-Guerra AT, Guerra G Jr. *Bone mineralization in Turner syndrome: a transverse study of the determinant factors in 58 patients*. J Bone Miner Metab. 2002;20:294-7.
- Suzigan LZ, Paiva e Silva RB, Lemos Marini SH, Baptista MT, Guerra G Jr, Magna LA, et al. *A percepção da doença em portadoras da síndrome de Turner*. J Pediatr (Rio J). 2004;80:309-14.

Correspondência:

Annelise Barreto de Carvalho
Av. Senador Virgílio Távora, 77/1203 - Meireles
CEP 60170-250 - Fortaleza, CE
Tel.: (85) 9997.0360
E-mail: annelisebarreto@yahoo.com.br