

Prevalência de Síndrome de Turner e comparação de parâmetros hormonais e bioquímicos em pacientes com suspeita clínica da síndrome atendida no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Prevalence of Turner Syndrome and comparison of hormonal and biochemical parameters in patients with clinical suspected of syndrome attended at Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Natália Barcellos¹, Fabiana Guichard de Abreu², Caroline Dani^{3*}, Sharbel Weidner Maluf⁴

¹Doutoranda PPG Ciências Biológicas: Farmacologia e terapêutica. UFRGS; ²Doutoranda PPG Ciências da Saúde. UFCSPA; ³Professora e Coordenadora do PPG em Biociências e Reabilitação do Centro Universitário Metodista. IPA; ⁴Professor visitante PPG em farmácia, UFSC.

Resumo

Introdução: A síndrome de Turner (ST) é uma doença genética caracterizada pela monossomia do cromossomo X, cujas características incluem alterações no desenvolvimento sexual e malformações congênitas, como baixa estatura. **Objetivo:** Investigar a prevalência de ST em mulheres com suspeita clínica da doença através do cariótipo de sangue periférico, bem como comparar parâmetros hormonais e bioquímicos entre pacientes não portadoras da síndrome e de pacientes com diagnóstico confirmado de ST. **Metodologia:** Foram analisados prontuários de 129 pacientes com idade entre 15 e 45 anos encaminhadas ao Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre com suspeita clínica de ST. **Resultados:** Das 129 pacientes avaliadas, 98 (76%) apresentavam cariótipo 46,XX consideradas pacientes não portadoras da síndrome, e 31 (24%) apresentavam cariótipo 45, X / 46,X,i(X) / 46,X,r(X), com diagnóstico confirmado da síndrome. Duas (6,4%) das pacientes com ST faziam uso de hormônio do crescimento (HC), sendo que todas apresentavam estatura diminuída e três (9,6%) tinham ausência de útero e ovários. Quando comparados os parâmetros hormonais foi verificado que o hormônio folículo estimulante e o hormônio luteinizante estavam aumentados nas pacientes com ST, já o estradiol encontrou-se diminuído ($p < 0,05$). Não foi encontrada diferença significativa nos parâmetros idade, peso, índice de massa corporal, prolactina, glicose, tiroxina livre, hormônio estimulante da tireoide e cálcio total entre as pacientes avaliadas. **Conclusão:** Não foi observada uma frequência maior de alterações nos parâmetros bioquímicos e hormonais devido ao baixo número de mulheres adultas avaliadas, poucas faziam tratamento com HC, e grande parte ainda sem completa reposição estrogênica. Entretanto, foi evidenciada a alteração dos hormônios sexuais e a baixa estatura características de portadoras de ST e uma prevalência de ST que corrobora com dados recentes da literatura através do diagnóstico citogenético.

Palavras-chave: Síndrome de Turner. Diabetes mellitus. Hormônio do crescimento. Cariótipo. Hormônio folículoestimulante.

Abstract

Background: Turner Syndrome (TS) is a genetic disease characterized by monosomy of X chromosome, whose characteristics include changes in sexual development and congenital malformations, such as short stature. **Objective:** Investigate the prevalence of ST in women with clinical suspicion of the disease by peripheral blood karyotype and compare hormonal and biochemical parameters between patients diagnosed without TS and patients with TS confirmed. **Methodology:** Records of 129 patients with age between 15-45 years sent to the Medical Genetics Department at Hospital de Clínicas de Porto Alegre with TS suspected were analyzed. **Results:** Of the 129 patients evaluated, 98 (76.0%) had karyotype 46, XX, considered without TS and 31 (24.0%) had karyotype 45, X / 46,X,i(X) / 46,X,r(X), with a confirmed diagnosis of the syndrome. Two (6.4%) patients with ST were using growth hormone (GH) therapy, all of which had decreased stature and three (9.6%) had no uterus and ovaries. When comparing the hormonal parameters was found that follicle stimulating hormone and luteinizing hormone were increased in patients with TS since estradiol concentration was reduced ($p < 0.05$). There was no significant difference in age parameters, weight, body mass index, prolactin, glucose, free thyroxine, thyroid stimulating hormone and total calcium among the patients. **Conclusion:** We did not observe a higher frequency of alterations in biochemical and hormonal parameters due to the low number of adult women evaluated, few being treated with GH and largely still without complete replacement estrogen. However, it was evident the change of sex hormones and short stature features of TS patients and a prevalence of ST which agrees with recent data from the literature through the cytogenetic diagnosis.

Keywords: Turner Syndrome. Diabetes mellitus. Growth hormone. Karyotype. Thyroid-stimulating hormone.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Turner (ST) ou Síndrome de Ullrich – Turner possui este prenome devido aos estudos de Henry

H. Turner que, em 1938, em Oklahoma, descreveu sete casos de mulheres que apresentavam a mesma tríade de infantilismo, pescoço alado congênito e *cubitus valgus*¹. Esta síndrome ocorre apenas em mulheres, sua prevalência está em torno de 1:2.500 nativos² sendo decorrente da presença de um cromossomo X e perda total ou parcial do segundo cromossomo sexual. Entretanto, esse número

Correspondência / Correspondence: *Caroline Dani, Centro Universitário Metodista, IPA. Rua Cel. Joaquim Pedro Salgado, 80 -Porto Alegre – RS, Brasil, 90420-060. Tel: 51 93436505. E-mail: caroline.dani@metodistadosul.edu.br.

representa apenas uma pequena proporção dos conceptos com o cariótipo 45, X, pois, estima-se que 95% deles são espontaneamente abortados devido a uma não-disjunção meiótica paterna, visto que o cromossomo X costuma ser de origem materna³.

O sinal clínico mais importante da ST é a baixa estatura⁴, afetando 95% de todas as pacientes, sendo a altura final, em média, entre 142 e 146,8 cm, podendo variar de acordo com a altura dos pais^{5,6}. O fenótipo apresenta alguns sinais dismórficos, que variam em frequência e intensidade em cada paciente, como: alterações faciais (micrognatia, pregas epicânticas, ptose palpebral), palato alto e arcado, implantação baixa de cabelos e orelhas, pescoço curto e alado, tórax largo e em escudo, hipertelorismo mamilar, *cubitus valgus*, encurtamento do quarto metacarpiano, unhas hipoplásicas e hiperconvexas, linfedema congênito de mãos e pés, anomalias cardíacas (coartação da aorta e defeitos no septo ventricular) e renais (rins em ferradura, duplicação uretral e agenesia unilateral do rim), múltiplos nervos pigmentados, escoliose. Também podem estar presentes as seguintes alterações: deficiência auditiva, hipertensão arterial, osteoporose, obesidade, distúrbios visuais, intolerância à glicose, dificuldades de aprendizagem, problemas psicossociais e doenças tireoidianas, e outras doenças auto imunes^{2,7,8 e 9}.

Para amenizar a baixa estatura é comum a portadora de ST utilizar tratamento à base de hormônios, como oxandrozona, hormônio do crescimento (HC) e estrogênio (3). É importante destacar que o efeito do tratamento prolongado com o HC pode causar aumento da resistência à insulina (RI) e da pressão arterial¹⁰, podendo haver também disgenesia gonadal, em que grande parte das pacientes apresenta gônadas “em fita” (*streak gonads*), com repercussão clínica laboratorial de hipogonadismo hipergonadotrófico. Apesar dos ovócitos puderem estar presentes nas gônadas das neonatas, ocorre uma degeneração precoce, e os mesmos desaparecem na puberdade^{11,12} induzindo a amenorreia primária, atraso no desenvolvimento puberal e esterilidade¹¹.

Estão presentes na ST diversas anormalidades do metabolismo da glicose, tais como, aumento da frequência de intolerância à glicose, hiperinsulinemia e diminuição da sensibilidade à insulina (SI)¹³, de modo que a alta morbimortalidade associada a estas pacientes deve-se principalmente às doenças cardiovasculares e ao diabetes *melittus* tipo 2 (DM2)¹⁴. As portadoras da ST apresentam um risco relativo de 2 – 4 vezes maior para o desenvolvimento de DM2, 1 vez maior para diabetes *melittus* tipo 1 (DM1) e mortalidade aumentada em 3 vezes, quando comparadas a mulheres sem a doença, sendo que o diabetes *mellitus* contribui para 25% das causas de morte na vida adulta¹⁵.

A baixa estatura e o déficit de massa magra são importantes características fenotípicas das pacientes com ST, devendo ser consideradas na avaliação da RI¹⁶.

Acredita-se que as doses supra-fisiológicas de HC utilizadas nas pacientes com ST possam causar efeitos deletérios no metabolismo da glicose, assim como foi

demonstrado em pacientes acromegálicos¹⁷ e em adultos normais^{18,19} que desenvolveram diminuição da SI no fígado e em tecidos extra-hepáticos e também em pacientes com deficiência de HC durante tratamento de reposição²⁰.

Existem evidências de que uma grande proporção de mulheres com ST desenvolvem intolerância à glicose e hiperinsulinismo independente da reposição de hormônios sexuais²¹. Acredita-se que a reposição de hormônios sexuais a longo prazo na ST promova uma melhora no metabolismo dos carboidratos, provavelmente pelos seus efeitos benéficos na composição corporal, na pressão arterial e na performance física das pacientes²².

Portanto, diante desse contexto o presente estudo, objetivou investigar a prevalência de ST em mulheres com suspeita clínica da síndrome através do cariótipo de sangue periférico, bem como comparar parâmetros hormonais e bioquímicos entre as pacientes diagnosticadas portadoras ou não de ST.

METODOLOGIA

Avaliou-se uma amostra probabilística não aleatória composta por mulheres com idade entre 15 e 45 anos. Foram incluídos retrospectivamente 129 prontuários de pacientes, que apresentavam suspeita de ST encaminhadas ao Serviço De Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que continham registro *online* no banco de dados do hospital, no período de maio de 2008 a dezembro de 2010. Não se aplicou critérios de exclusão neste estudo

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da instituição em que foi realizado sob número de protocolo 08587, os dados analisados foram utilizados somente para fins científicos e foi mantida sua confidencialidade.

Das 129 pacientes com suspeita clínica de ST, 98 apresentavam cariótipo 46,XX, portanto, não tinham a ST e 31 pacientes foram diagnosticadas com ST com os seguintes cariótipos: 16 com monossomia 45,X quando ocorreu perda de um cromossomo sexual, 6 com mosaico 46,X,i(X) representando a perda de parte do outro cromossomos X e 9 com 46,X,r(X), onde ocorreram perda de parte de dois braços (longo e curto) do cromossomo.

Os seguintes parâmetros foram avaliados: peso (Kg), idade (anos), altura (cm), índice de massa corporal (IMC), prolactina, hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), tiroxina (T4), glicose, tirotrófina (TSH), cálcio total e estradiol. Transtornos decorrentes da síndrome geram um conjunto de riscos cardiovasculares, que aumentam a mortalidade geral em torno de 1,5 vezes, sendo o excesso de gordura abdominal um fator que contribui para estes riscos.

Os dados foram analisados no programa estatístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 17.0. Para comparação dos parâmetros investigados foi utilizado o teste t de *Student*, considerando-se significativo $p < 0,05$.

RESULTADOS

Das 129 pacientes avaliadas, 98 (76%) apresentavam pacientes não portadoras de ST 46,XX, e 31 (24%) apresen-

tavam diagnóstico confirmado de ST através do cariótipo 45, X / 46, X, i(X) / 46, X, r(X). A média de altura das pacientes estudadas diferem-se estatisticamente, entre as pacientes não portadoras de ST, a média de altura variou entre 149,8 ± 5,8 cm, e as pacientes com diagnóstico confirmado de ST, variou (145,3 ± 8cm) (Figura 1). A idade das pesquisadas diversificou entre 15 a 45 anos e a média de IMC variou de 14 a 30 Kg/m². Observou-se três pacientes que tinham IMC acima de 25kg/m², caracterizando sobrepeso e 1 acima de 30 kg/m², caracterizando obesidade grau I.

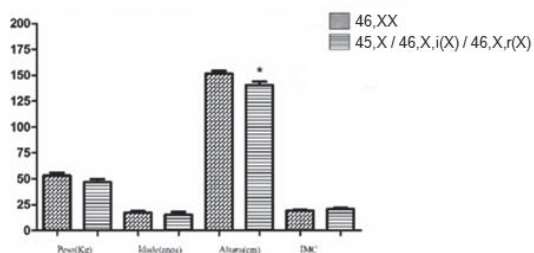


Figura 1 – Correlação entre pacientes não portadoras da síndrome 46, XX e pacientes com diagnóstico confirmado de ST, 45, X / 46, X, i(X) / 46, X, r(X). Os resultados estão expressos como média ± desvio padrão.

*Estatisticamente significativo ($p < 0,05$)

Quanto à estatura das 31 pacientes com ST, oito (26%) apresentavam estatura acima de -2 DP, doze (38%) com idade acima de 20 anos, possuíam estatura final (145,3 ± 8cm) e as demais, treze (36%) não havia relato de suas alturas no prontuário médico online.

Quanto ao desenvolvimento puberal, sete (22,5%) eram impúberes no momento deste estudo (15 a 18 anos), e vinte e quatro (77,5 %) haviam iniciado a puberdade de forma induzida por reposição estrogênica. Entre as impúberes nenhuma começou o tratamento no serviço até o final do presente estudo.

Quando comparados os parâmetros hormonais avaliados destas pacientes foi verificado que o FSH e o LH estavam aumentados nas pacientes com ST, enquanto o estradiol encontrava-se diminuído. Os demais parâmetros não apresentaram diferenças significativas entre os cariótipos (Figura 2).

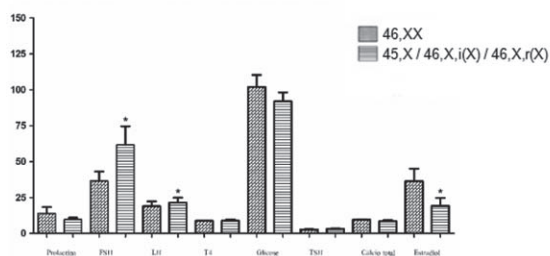


Figura 2 – Comparação de dados bioquímicos de pacientes não portadoras de ST 46, XX e de pacientes com diagnóstico confirmado de ST através do cariótipo 45, X / 46, X, i(X) / 46, X, r(X).

* Estatisticamente significativo ($p < 0,05$).

DISCUSSÃO

A baixa estatura é um sinal predominante na ST⁴. Sendo assim, nossos achados corroboram com dados de estatura apresentados em estudos europeus, como o de Ranke e Grauer²³, que estudaram 661 pacientes com ST (144,3 ± 6,7cm). Além disso, está de acordo com estudos dinamarqueses, como de Naeraa e Nielsen²⁴ (146,8 ± 5,8 cm) e Gravholt e Naeraa (146,7 ± 6,6cm)²⁵. Estes estudos mostram que as pacientes com ST são aproximadamente vinte centímetros mais baixas que as respectivas populações de referência.

Adicionalmente, dados da literatura demonstram uma maior incidência de obesidade na ST no período da infância, mas principalmente na vida adulta^{14,26,27}. Contudo, não foi encontrada diferença significativa no IMC entre as portadoras de ST e pacientes com o cariótipo normal incluídas neste estudo.

Duas (6,4%) das 31 pacientes diagnosticadas com ST faziam uso de HC, e três (9,6%) tinham ausência de úteros e ovários. O perfil hormonal encontrado nestas pacientes é bastante característico devido à insuficiência ovariana comum nessas pacientes, o que acarreta baixos níveis de estrógeno e altos níveis dos hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH).

Pacientes com ST sofrem com um metabolismo anormal de carboidratos, lipídeos e proteínas. No estudo de Weibin e colaboradores²⁸ realizado com 45 portadoras de ST, foi demonstrado que a terapia com HC humano recombinante pode melhorar a eficiência da lipólise e moderadamente melhorar o metabolismo da glicose, além de manter o equilíbrio do metabolismo de proteínas.

Ao longo das décadas, a prevalência de pacientes com ST diagnosticadas através do cariótipo, teve um aumento evidente devido ao aperfeiçoamento das técnicas citogenéticas²⁹. Lam e colaboradores³⁰, analisando retrospectivamente o cariótipo de 353 crianças de ambos os sexos com baixa estatura, encontraram 18,9% de meninas com ST; enquanto Carvalho³¹, encontrou 36,9% de casos confirmados de ST, ao avaliar o cariótipo de 425 mulheres encaminhadas por baixa estatura e/ou puberdade atrasada e/ou amenorreia e/ou infertilidade, sendo o percentual encontrado no presente estudo intermediário (24%) aos citados anteriormente.

Neste estudo, não foi possível avaliar a resistência insulínica devido ao baixo número de mulheres adultas estudadas, com baixa prevalência de obesidade, poucas fazendo uso de tratamento com HC, e grande parte delas ainda sem a completa reposição estrogênica.

Este estudo evidenciou que a alteração dos hormônios sexuais e a baixa estatura são características de portadoras da ST. Entretanto, não foi possível observar alterações nos parâmetros bioquímicos e demais parâmetros hormonais avaliados pelo pequeno tamanho amostral, mesmo se tratando de uma das doenças genéticas mais comuns.

AGRADECIMENTOS

Ao Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver possíveis conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. DE ARMANI, M. C. et al. Evaluation of insulin resistance and lipid profile in Turner syndrome. *Arq. bras. endocrinol. metab.*, v. 46, p. 278-285, 2005.
2. SANTOS V, MARC,AL M, AMARAL D, PINA R, LOPES L, FONSECA G. Turner syndrome. From child to adult. A multidisciplinary approach. *Acta med. port.*, v. 23, p.873-882, 2010.
3. WEINBERG, G.L. Genetics in Anesthesiology: Syndromes and Science. Boston, Butterworth Heinemann, p. 206-208, 1996.
4. LIPPE, B. Turner Syndrome. In: SERLING, M. A. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: W. B. Saunders, p. 387-421, 1996.
5. HALL, J. G.; GILCHRIST, D.M. Turner syndrome and its variants. *Pediatr. clin. North América*, v. 37, p. 1421-1436, 1990.
6. MASSA, G. G.; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M. Age and height at diagnosis in Turner syndrome: influence of paternal height. *Pediatrics.*, v. 88, p.1148-1152, 1991.
7. FRIAS, J. L.; DAVENPORT, M. L. Health Supervision for Children wit Turner Syndrome. *Pediatrics*, v. 111, p. 692-702, 2003.
8. GRUMBACH, M. M.; HUGHES, I. A.; CONTE, F. A. Disorders of sex differentiation. In: *Williams extbook of Endocrinology*.10.ed. Philadelphia: WB Saunders. 2003. 842-1002.
9. BATCH, J. Turner syndrome in childhood and adolescence. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 16, p.465-482, 2002.
10. MASHOUR, G. A.; SURDER, N.; ACQUADRO, M. A. Anesthetic management of Turner syndrome: a systematic approach. *J. clin. anesth.*, v. 17, p.128-130, 2005.
11. PASQUINO, A. M. et al. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian study group for Turner's syndrome. *J. clin. endocrinol. metab.*, v. 82, p.1810-1813, 1997.
12. HOVATTA, O. Pregnancies in women with Turner syndrome. *Ann. med.*, v. 31, p.106-110, 1999.
13. NIELSEN, J.; JOHANSEN, K. Y. de H. The frequency of diabetes mellitus in patients with Turner's syndrome and pure gonadal dysgenesis: blood glucose, plasma insulin and growth hormone level during an oral glucose tolerance test. *Acta endocrinol.*, Copenhagen, v. 62, p. 251-269, 1969.
14. GRAVHOLT, C. H. et al. Short-Term Growth Hormone Treatment in Girls With Turner Syndrome Decreases Fat Mass and nsulin Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Pediatrics.*, v. 110, p. 889-896,1998.
15. NASRALLAH MP, DER-BOGHOSSIAN AH, HAIDAR RK. Slipped capital femoral epiphysis in a patient with Turner syndrome receiving growth hormonotherapy. *Endocr. pract.*, v. 18,n.6, p.135-137, 2012.
16. SALGIN, B. et al. Insulin resistance is an intrinsic defect independent of fat mass in women wit Turner's syndrome. *Horm. res.*, v. 65, p. 69-75, 2006.
17. HANSEN, I. et al. Insulin resistance in acromegaly: defects in both hepatic and extrahepatic insulin action. *Am. j. physiol.*, v. 250, p. 269-273, 1986.
18. BRATUSCH-MARRAIN, PR, SMITH, D, DEFRONZO, RA. The effect of growth hormone on glucose metabolism and insulin secretion in man. *J. clin. endocrinol. metab.*, v. 55, p. 973-982, 1982.
19. RIZZA, RA, MANDARINO, LJ, GERICH, JE. Effects of growth hormone on insulin action in man. Mechanisms of insulin resistance, impaired suppression of glucose production, and impaired stimulation of glucose utilization. *Diabetes*, v. 31, p. 663-669, 1982.
20. GRAVHOLT, CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur. j. endocrinol.*, v. 151, p. 657-687, 2004.
21. CAPRIO, S. et al. Insulin resistance: an early metabolic defect of Turner 's syndrome. *J. clin. endocrinol. metab.*, v. 72, p. 832-836,1991.
22. GRAVHOLT, CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Arq. bras. endocrinol. metab.*, v. 49. p.145-156, 2005.
23. RANKE, MB.; GRAUE MI. Adult height in Turner's syndrome: results of a multinational survey 1993. *Horm. res.*, v. 42, p. 90-94,1994.
24. NEARAA, RW, NIELSEN. andards for growth and final height in Turner's syndrome. *Acta paediatr. scand.*, v.79, n.2, p.182-190,1990.
25. GRAVHOLT, CH.; NEARAA, RW. Reference values for body proportions and body composition in adult women with Ulrich-Turner syndrome. *Am. j. med. genet.*, v. 72, p. 403-408,1997.
26. HOLL, R.W. et al. Turner's syndrome: final height, glucose tolerance, bone density and psychosocial status in 25 adult patients. *Eur. j. pediatr.*, v. 153, p. 11-16,1994.
27. HANAKI, K. et al. Fat distribution in overweight patients with Ullrich-Turner syndrome. *Am. j. med. genet.*, v. 42, n.4, p. 428-430, 1992.
28. WEIBIN QI. et al. Effects of recombinant human growth hormone therapy on carbohydrate, lipid and protein metabolisms of children with Turner syndrome. *Pak. J. Med. Sci.*, v. 30, n.4 p. 4, 2014.
29. BARROS BA. et al. A inclusão de novas técnicas de análise citogenética aperfeiçoou o diagnóstico cromossômico da Síndrome de Turner. *Arq. bras. endocrinol. metab.*, v. 53, n.9, p.1137-1142, 2009.
30. Lam WF, Hau WL, Lam TS. Evaluation of referrals for genetic investigation of short stature in Hong Kong. *Clin. med. J.*, v.115, p.607-611, 2002.
31. CARVALHO, A. B. **Fatores associados ao encaminhamento de pacientes com suspeita clínica de síndrome de Turner a um serviço universitário de referência.** Dissertação (Mestrado) – Faculdade Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2009.

Submetido em: 30.09.2014

Aceito em: 01.01.2015