



DOCUMENTO CIENTÍFICO

DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE ENDOCRINOLOGIA
SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

SÍNDROME DE TURNER E TRATAMENTO COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO RECOMBINANTE HUMANO (rhGH) *Texto divulgado em 24/09/2021*

Relatoras*

Alcinda Aranha Nigri

Cyntia Watanabe

Mariana Zorron

Departamento Científico de Endocrinologia da SPSP

INTRODUÇÃO

A síndrome de Turner (ST) é um defeito congênito causado pela ausência completa ou parcial de um cromossomo sexual, com ou sem mosaicismo, que afeta 25-50 a cada 100.000 mulheres. Pode afetar múltiplos órgãos em todas as fases da vida, necessitando de uma abordagem multidisciplinar.¹

Caracteriza-se pela presença de um fenótipo feminino com baixa estatura, disgenesia gonadal com falência ovariana prematura, malformações congênitas (principalmente renais e cardíacas), sendo a estatura extremamente baixa uma das características mais prevalentes e salientes da síndrome.¹ **As mulheres não tratadas são aproximadamente 20-21cm mais baixas do que as mulheres normais do mesmo grupo étnico.**²

A ST é a anormalidade cromossômica sexual mais comum em mulheres, afetando cerca de 3% de todos os fetos do sexo feminino concebidos. A haploinsuficiência para genes pseudoautosômicos, codificados no cromossomo X ou Y, é amplamente responsável pelo fenótipo. Estima-se que mais de 99% dos fetos com o cariótipo 45,X são abortados espontaneamente, especialmente no primeiro trimestre, e que 20% de todos os abortos espontâneos podem estar associados a esse cariótipo.¹

A inteligência é normal, com habilidades verbais geralmente melhores que habilidades visoespaciais ou funcionais.¹



A baixa estatura está principalmente associada à haploinsuficiência do gene SHOX (*short stature homeobox-containing gene*). O eixo GH/IGF-1 é normal na ST. O hormônio de crescimento recombinante humano (rhGH) tem sido usado para aumentar o crescimento e a altura final em mulheres com ST.³ A secreção do hormônio do crescimento (GH) é preservada e o teste provocativo geralmente não é necessário.^{1,3}

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O linfedema é um dos sinais clínicos que caracteriza a ST no neonato e se deve usualmente à obstrução linfática.^{1,3}

No pré-natal, achados ultrassonográficos de translucência nucal aumentada, higroma cístico e anomalias cardíacas obstrutivas do lado esquerdo (especialmente coarctação da aorta) são altamente sugestivos de ST. No entanto, é obrigatório repetir o cariótipo no período pós-natal em todos os indivíduos diagnosticados no pré-natal.¹

Várias anomalias congênitas foram descritas em pacientes com ST, sendo mais comumente encontradas:

- Alterações ortopédicas: cúbito valgo, quarto metacarpo e/ou metatarso curto, exostose tibial medial, palato alto, micrognatia e deformidade de Madelung (subluxação ou luxação congênita de extremidade distal do cúbito), associados à monossomia do gene SHOX,^{4,5} maior risco de luxação congênita do quadril, cifose e escoliose,⁶ osteopenia ou osteoporose (associadas à falta de exposição ao estrogênio) com maior risco de fraturas.⁷
- Anomalias cardiovasculares: coarctação da aorta, válvula aórtica bicúspide, outras malformações cardiovasculares, hipertensão arterial;
- Anomalias renais: rins em ferradura, duplicação uretral e agenesia unilateral do rim;
- Alterações endócrinas: baixa estatura, hipotireoidismo⁹ (causado por tireoidite crônica autoimune), obesidade, resistência insulínica e diabetes tipo 2,^{10,11} falência ovariana
- Alterações cognitivas: com prejuízo no processo de visão espacial, dificuldades de aprendizagem⁸
- Otite média devido à distorção do desenvolvimento da tuba auditiva e deficiência auditiva;
- Alterações de pele e anexos: pescoço curto (alado), linfedema em dorso de mãos e pés, baixa implantação do cabelo, múltiplos nevos pigmentados, vitiligo.⁹



DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Cariotipagem (indicações)

Houve evolução do conhecimento relacionado à citogenética na ST após as técnicas de bandamento cromossômico, quando as aberrações estruturais passaram a ser descritas e começou a ocorrer maior índice de registros de casos de mosaicismos.¹²

De acordo com o consenso coordenado por Gravholt *et al* (2017),¹ a monossomia (45,X) está presente em 40-50% das mulheres com ST, e o mosaicismo (45,X/46,XX) em 15-25% dos casos.

Kleczkowska *et al* (1990)¹³ relataram 478 casos de mulheres com ST e analisaram a incidência dos diferentes tipos de cariótipos: 45,X (52%), mosaicismo 45,X/46,XX (11%), mosaicismo 45,X/46,XY (4%), isocromossomos i(Xq) e i(Xp) (16%), 45,X/47,XXX (5%), cromossomo X em anel (4%) e outras aberrações estruturais do cromossomo X (8%).

Considerando os fetos com ST, há uma maior incidência de sobrevivência entre os que apresentam mosaicismo em relação aos fetos 45,X. Acredita-se que 95% dos fetos com cariótipo 45,X são abortados espontaneamente e sabe-se que a ausência do cromossomo X paterno é a mais comum, não existindo relação significativa desta síndrome com idade materna avançada.¹²

A solicitação do cariótipo deve ser realizada na presença de uma única característica clínica, como hidropisia fetal ou higroma cístico, baixa estatura inexplicada, puberdade tardia, anormalidade cardíaca obstrutiva do lado esquerdo (como válvula aórtica bicúspide, coarctação, estenose aórtica, hipoplasia, síndrome do coração esquerdo ou anormalidades da válvula mitral), características faciais (como pescoço curto e largo, fendas palpebrais inclinadas para baixo com dobras epicânticas) ou em um casal apresentando infertilidade.³

Também deve ser realizada se duas ou mais características comumente associadas à ST estiverem presentes, como anomalia renal (hipoplasia, aplasia ou rim em ferradura), outras anomalias cardíacas (por exemplo, retorno venoso pulmonar anômalo parcial, defeitos do septo atrial ou ventricular), deformidade de Madelung, unhas displásicas, nevos múltiplos, problemas neuropsicológicos e perda auditiva associada à baixa estatura.³

O cariótipo padrão de 30 células é recomendado e pode detectar 10% de mosaicismo com 95% de confiança.¹²

Em estudos de cariótipo obtido a partir de análise de sangue periférico, a incidência de mosaico com linhagens de células contendo o cromossomo Y é de aproximadamente 5-6%, já em estudos que utilizaram métodos de biologia molecular como o *Polymerase Chain Reaction* (PCR), cerca de 8-12% possuíam o cromossomo Y. Em mulheres com ST sem mosaico, cerca de 9% apresentaram pelo menos partes do cromossomo Y.³



Existe uma prevalência aumentada de tumor de células germinativas em pacientes com ST que apresentam sequências do cromossomo Y, sendo que o índice de gonadoblastoma detectado por PCR ou por Hibridização *In Situ* Fluorescente (FISH), chega a variar entre 4-60% nessas pacientes.^{13,14}

É recomendado que as pacientes com cromossomo Y sejam submetidas à gonadectomia como medida profilática e que, em pacientes que apresentam características masculinas com resultados negativos da presença de sequências de cromossomo Y, através da análise citogenética convencional e FISH, realizem a triagem molecular para detecção de fragmentos do cromossomo Y.^{1,12,15}

Diagnóstico Diferencial

Síndrome de Noonan: alteração gênica e não cromossômica que ocorre em meninos e meninas, também cursa com baixa estatura, fâcias dismórficas, sendo que a cardiopatia ocorre no coração direito, como a estenose pulmonar.

TRATAMENTO

A terapia com rhGH recombinante em ST demonstrou melhora da altura final em 5-8cm em vários ensaios randomizados e estudos observacionais, porém sua eficácia é variável e depende de múltiplos fatores tais como: altura dos pais, idade no início da terapia, duração e dose da terapia e altura basal antes do início da terapia com rhGH.¹

O uso do rhGH é recomendado entre 4 e 6 anos de idade ou antes, caso haja falha de crescimento, com o objetivo de permitir uma duração adequada da terapia antes do início da puberdade.¹

As diretrizes mais recentes recomendam iniciar com 45-50µg/kg/dia (0,135-0,15IU/kg/dia), e, possivelmente, aumentar até uma dose de 68µg/kg/dia (0,2UI/kg/dia), caso a resposta inicial seja subótima, administrada por via subcutânea sete dias por semana, de preferência à noite.^{1,15-18}

Os riscos e benefícios potenciais da terapia com rhGH devem ser discutidos com a família com monitoramento cuidadoso de eventos adversos durante a terapia.¹

O tratamento com rhGH é geralmente bem tolerado em meninas com ST, embora pareça haver um risco ligeiramente aumentado de hipertensão intracraniana, epifisiólise, escoliose e pancreatite, em comparação com a terapia com rhGH para outras etiologias de baixa estatura.¹



A altura deve ser monitorada a cada 3-4 meses no primeiro ano de terapia e a cada 4-6 meses posteriormente, devendo o rhGH ser interrompido após o crescimento linear estar completo (idade óssea de aproximadamente 13,5 a 14 anos ou velocidade de crescimento $<2\text{cm/ano}$).¹

Há evidências conflitantes sobre a terapia com rhGH piorar o risco já inerente de intolerância à glicose na ST, sendo recomendado o monitoramento da hemoglobina A1c anualmente, independentemente do uso do rhGH.^{1,10}

O controle através da dosagem anual do fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-1) é recomendado na nova diretriz de consenso e deve ser realizado após aumentos na dose de rhGH.^{1,15}

Para se evitar a exposição prolongada a concentrações elevadas de IGF-1, é aconselhado que os valores de IGF-1 estejam menores que dois desvios padrão acima da média para a idade, indicando-se diminuir a dose caso esse valor esteja acima de três desvios padrão para a idade.^{1,3}

Fármaco utilizado pelo Ministério da Saúde

Somatropina: frasco-ampola de 4UI, 12UI, 15UI, 16UI, 18UI, 24UI e 30UI.

(Na fórmula de conversão, 1mg equivale a 3UI)

Há apresentações comerciais com volumes de diluente diferentes para a mesma dose de hormônio, o que deverá ser observado na prescrição e orientação ao paciente.¹⁵

Tempo de tratamento – critérios de interrupção¹⁵

O tratamento com rhGH deverá ser interrompido nas seguintes situações:

- falha de reposta ao tratamento, definida como aumento da velocidade de crescimento no primeiro ano de tratamento inferior a 50% da velocidade de crescimento prévio, ou como velocidade de crescimento menor do que 2cm/ano , desde que a paciente esteja em vigência de, ao menos, um ano de tratamento efetivo;
- idade óssea igual ou superior a 14 anos, de acordo com idade óssea estimada por radiografia de mãos e punhos;
- velocidade de crescimento inferior a 2cm/ano .

A terapêutica com estrogênios deve ser mantida na vida adulta após ajuste progressivo da dose.

Benefícios esperados

- Aumento da velocidade de crescimento e da altura final.



Monitorização do tratamento com rhGH¹⁵

Consultas clínicas para aferição das medidas antropométricas a cada 3-6 meses. A resposta ao tratamento deve ser acompanhada pelas curvas de crescimento, preferencialmente pela curva de altura de Lyon, específica para síndrome de Turner (Figura 1).

Exames laboratoriais para avaliação da glicemia de jejum, função tireoidiana (TSH) e exame radiológico para avaliação da idade óssea deverão ser realizados anualmente.

Se a glicemia estiver acima do limite superior da normalidade, deve-se considerar a redução da dose do rhGH, e, no caso de hipotireoidismo (TSH >10mUI/L), recomenda-se o tratamento desta situação clínica.

A dosagem de IGF-1 deve ser realizada anualmente e sempre que houver necessidade de ajuste de dose.

Na presença de níveis elevados de IGF-1, a dose de rhGH deve ser reduzida. Se os níveis estiverem diminuídos, deve-se inicialmente verificar a adesão do paciente ao tratamento e, somente se ela for satisfatória, aumentar a dose da medicação.

Em casos de boa adesão ao tratamento, mas níveis de IGF-1 baixos para a idade óssea e velocidade de crescimento aquém do desejado, recomenda-se ajuste de dose para o peso até 0,2UI/kg/dia, visando níveis satisfatórios e seguros de IGF-1 e aumento da velocidade de crescimento.

O rhGH é um medicamento seguro, com raros efeitos adversos graves. Porém, deve-se atentar para o risco de desenvolvimento de intolerância à glicose, hipotireoidismo e hipertensão intracraniana benigna.

Outros eventos associados ao uso de rhGH em pacientes com ST incluem escoliose, deslizamento da epífise femoral e pancreatite, sendo que a associação com o desenvolvimento de neoplasias e com dissecação/ruptura de aorta permanece controversa.

A monitorização para o tratamento de indução puberal se realiza por meio do exame clínico de evolução do estágio de Tanner das mamas a cada 4-6 meses até a aquisição da mama adulta, preferencialmente coincidindo com a finalização do tratamento para crescimento. Diferentemente do tratamento com rhGH, a terapêutica com estrogênios deve ser mantida na vida adulta para garantia da aquisição da massa óssea.

Em meninas maiores de 10 anos de idade com diagnóstico tardio de ST e/ou estatura final insatisfatória com a dose padrão de rhGH, a adição de oxandrolona, um esteroide anabolizante, pode ser considerada em doses baixas. Os potenciais efeitos colaterais da terapia com oxandrolona incluem um pequeno risco de efeitos virilizantes (acne, clitoromegalia, engrossamento da voz, atraso para desenvolvimento de mamas). A terapia com oxandrolona pode melhorar a altura do adulto em 2-5cm, quando usada concomitantemente com a terapia com GH.^{19,20}



Tratamento da insuficiência ovariana

Puberdade espontânea foi relatada em 14% das pacientes com ST com monossomia de X e em até um terço das pacientes com mosaïcismo.²⁰ Em uma publicação de 2012 nos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia por Stela Carpini et al.²¹ dezesseis de trinta e duas pacientes com ST apresentaram puberdade espontânea.

A indução puberal em meninas com insuficiência ovariana é usualmente iniciada entre 11 e 12 anos com baixas doses de estrogênios para não interferir no tratamento com rhGH.^{1,2,22} Estrógenos conjugados e beta-estradiol micronizado são os estrógenos mais comumente utilizados, embora se possa utilizar estrógenos transdérmicos (gel ou adesivos).

CONCLUSÃO

A ST é uma doença genética caracterizada pela ausência completa ou parcial de um cromossomo sexual, que deve ser pesquisada em todas as meninas com baixa estatura. Seu diagnóstico é realizado através de exames genéticos. O eixo GH/IGF-1 é normal, não sendo necessária a realização de testes provocativos.

O uso de rhGH em pacientes com ST está bem estabelecido, sendo a dose recomendada de 45-50µg/kg/dia (0,135-0,15IU/kg/dia), podendo-se aumentar até 68µg/kg/dia (0,2UI/kg/d). A terapia com rhGH recombinante em ST demonstrou melhora da altura final em 5-8cm.

A terapia com rhGH é bem tolerada em meninas com ST e seu controle é realizado através da dosagem anual do IGF-1 ou após aumentos na dose, sendo aconselhado que os valores de IGF-1 estejam menores do que dois desvios padrão acima da média para a idade.

A altura deve ser monitorada a cada 3-4 meses no primeiro ano de terapia e a cada 4-6 meses posteriormente, sendo o tratamento interrompido quando a idade óssea estiver entre 13,5-14 anos ou a velocidade de crescimento for menor do que 2cm/ano.

A Sociedade de Pediatria de São Paulo destaca que diagnósticos e terapêuticas publicados neste documento científico são exclusivamente para ensino e utilização por médicos.

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:G1-70.



2. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2033-41.
3. Shankar RK, Backeljauw PF. Current best practice in the management of Turner syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2018;9:33-40.
4. Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R, et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet.* 2000;9:695-702.
5. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet.* 1997;16:54-63.
6. Trzcińska D, Olszewska E, Wiśniewski A, Milde K, Madej M. The knee alignment and the foot arch in patients with Turner syndrome. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2011;17:138-44.
7. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:147-58.
8. Mazzocco MM. The cognitive phenotype of Turner syndrome: specific learning disabilities. *Int Congr Ser.* 2006;1298:83-92.
9. Marqui AB. Turner syndrome and genetic polymorphism: a systematic review. *Rev Paul Pediatr.* 2015;33:363-70.
10. Bakalov VK, Cooley MM, Quon MJ, Luo ML, Yanovski JA, Nelson LM, et al. Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3516-20.
11. Caprio S, Boulware S, Diamond M, Sherwin RS, Carpenter TO, Rubin K, et al. Insulin resistance: an early metabolic defect of Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:832-6.
12. Reis CT. Importância da altura na qualidade de vida relacionada à saúde na Síndrome de Turner [PhD Thesis]. Campinas (SP): UNICAMP; 2018.
13. Kleczkowska A, Dmoch E, Kubien E, Fryns JP, Berghe H. Cytogenetic findings in a consecutive series of 478 patients with Turner syndrome. The Leuven experience 1965-1989. *Genet Couns.* 1990;1:227-33. Erratum in: *Genet Couns.* 1991;2:130.
14. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Müller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3199-202.
15. Brazil – Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da síndrome de Turner. Portaria conjunta nº 15, de 09 de maio. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2018. Available from: https://www.in.gov.br/web/guest/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/15747081/do1-2018-05-24-portaria-conjunta-n-15-de-9-de-maio-de-2018-15747077
16. Takahashi SP, Wiens A, Sanches AC. Uso do hormônio de crescimento para o tratamento da síndrome de Turner. *Visão acadêmica.* 2012;13:35-41.



17. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD003887.
18. Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, Léger J, Tauber M, Cabrol S, et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5197-204.
19. Sas TC, Gault EJ, Bardsley MZ, Menke LA, Freriks K, Perry RJ, et al. Safety and efficacy of oxandrolone in growth hormone-treated girls with Turner syndrome: evidence from recent studies and recommendations for use. *Horm Res Paediatr.* 2014;81:289-97.
20. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:186-200.
21. Carpini S, Carvalho AB, Guerra-Júnior G, Baptista MT, Lemos-Marini SH, Maciel-Guerra AT. Spontaneous puberty in girls with early diagnosis of Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2012;56:653-7.
22. Torres-Santiago L, Mericq V, Taboada M, Unanue N, Klein KO, Singh R, et al. Metabolic effects of oral versus transdermal 17 β -estradiol (E₂): a randomized clinical trial in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2716-24.
23. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child.* 1985;60:932-5.

* Relatoras

Alcinda Aranha Nigri

Médica Endocrinologista Pediátrica – Professora assistente mestre da Faculdade de Medicina de Sorocaba da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo

Membro do Departamento Científico de Endocrinologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo

Cyntia Watanabe

Médica Endocrinologista Pediátrica – Auxiliar de ensino da Faculdade de Medicina de Sorocaba da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.

Membro do Departamento Científico de Endocrinologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo.

Mariana Zorron

Médica Endocrinologista Pediátrica da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Membro do Departamento Científico de Endocrinologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo.

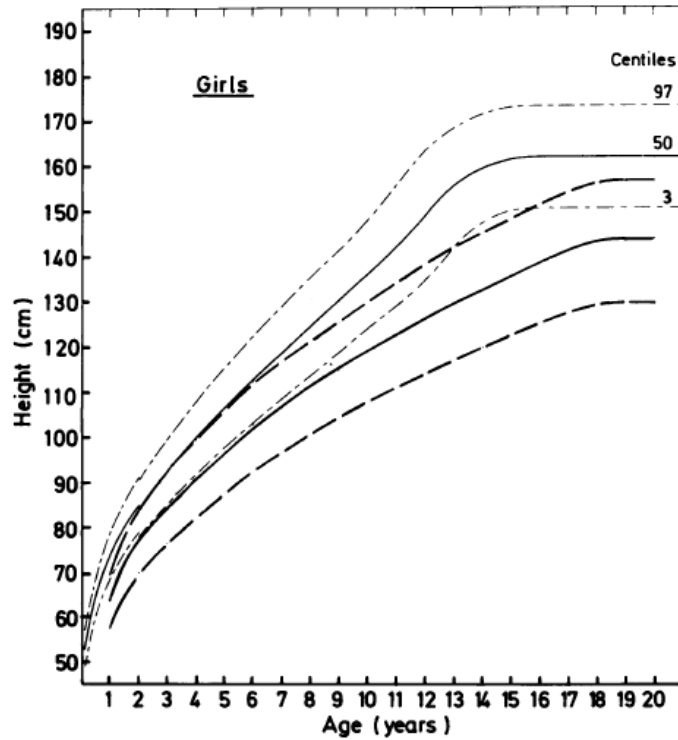


Figura 1 – Curva de crescimento da Síndrome de Turner.²³

