



COMITÊ NACIONAL DE GINECOLOGIA ENDÓCRINA

Síndrome de Turner: Diagnóstico e Avaliação Complementar

Autores: Giovana De Nardo Maffazioli, Gustavo Arantes Rosa Maciel, Edmund Chada Baracat e José Maria Soares Júnior

Comissão de Ginecologia Endócrina da SBRH

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Turner (ST) é uma desordem cromossômica relativamente comum caracterizando-se pela perda parcial ou total de um cromossomo X ou por anormalidades estruturais deste cromossomo. Esta síndrome afeta aproximadamente 3% de todas as concepções, representando 15% de todas as causas de aborto espontâneo, e sua incidência varia de 1 a cada 1000 a 2500 recém-nascidas vivas [1]. Classicamente, caracteriza-se por baixa estatura e infantilismo sexual, além da presença de estigmas; sendo os mais comuns, o pescoço alado e o *cubitus valgus*. Por ser tratar de anormalidade cromossômica, seu quadro clínico perdura por toda a vida, possibilitando o diagnóstico em diferentes fases. Além disso, está associada com diversas comorbidades que, se não adequadamente diagnosticadas e tratadas, podem levar a diminuição da expectativa de vida. O diagnóstico correto e a avaliação complementar das comorbidades associadas à síndrome são, portanto, essenciais para a manutenção da qualidade de vida e da longevidade destas mulheres. Em 2023, na Dinamarca, foi realizado um encontro internacional da síndrome, endossado por diversas sociedades médicas, o que proporcionou a atualização das diretrizes clínicas vigentes para a avaliação e o cuidado de mulheres afetadas pela doença [2].

DIAGNÓSTICO

Clinicamente, a maioria das pacientes com ST são diagnosticadas durante a adolescência, quando há falha do desenvolvimento puberal ou devido à amenorreia primária

ou secundária (causada pela disgenesia gonadal/insuficiência ovariana) associada à baixa estatura [3]. Entretanto, por se tratar de síndrome genética seu diagnóstico pode ser realizado em diversas fases da vida, em decorrência de uma gama variada de características clínicas.

No pré-natal, a suspeita diagnóstica pode ser motivada por achados ultrassonográficos (aumento da translucência nucal, higroma cístico, defeitos cardíacos do trato de saída esquerdo) e/ou pela idade materna avançada, por meio do cariótipo fetal, que identifica alteração do cromossomo X. Esse resultado precisa ser confirmado após o parto com cariótipo sanguíneo do recém-nascido [2].

Após o nascimento, o diagnóstico é considerado por meio da anamnese, do exame físico geral e do exame dos órgãos genitais. Quando identificada ao momento do nascimento (1/5 das pacientes), normalmente manifesta linfedema residual em membros inferiores ou superiores (efeito residual de higroma cístico intra-útero), pescoço alado e malformações cardíacas. Aproximadamente 1/3 das pacientes recebem o diagnóstico de ST durante a infância em decorrência de investigação de baixa estatura, sendo essa síndrome considerada sua principal causa, após a exclusão de baixa estatura constitucional [4]. Diagnósticos mais tardios são realizados na investigação de aborto de repetição e na amenorreia secundária [3].

Além disso, diversos estigmas clínicos foram associados à síndrome como, por exemplo, pregas epicanteais, ptose da linha ocular, estrabismo, pescoço alado, implantação baixa dos cabelos e orelhas, implantação dos cabelos em tridente, rotação posterior de orelhas, palato em ogiva, orientação inferior do canto dos lábios, quarto metatarso ou metacarpo curtos, *cubitus valgus* e hipertelorismo mamário, nevus altos pigmentados, dentes apinhados, micrognatia e pectus excavatum, o que pode auxiliar na sua identificação.

A confirmação diagnóstica é feita por meio da pesquisa de cariótipo, que deve conter, no mínimo 20 a 30 células para a detecção de mosaicos [2]. Geralmente, é utilizada a análise de linfócitos por citogenética convencional. Os seguintes resultados podem ser encontrados:

- 45X (40—50%) – monossomia do X
- 45X/46XX (15-25%) – mosaicos 46XX
- 45X/47XXX; 45X/46XX/47XXX (3%) – mosaicos com 47XXX
- 45X/46XY (10-12%) – mosaicos com 46XY
- 45X/46Xr(X) (raro) – cromossomo em anel

- 46Xi (Xq); 46Xidic (Xp) (15%) - isocromossomo Xq ou isodicêntrico Xp
- 46XXdel(p11) (raro) – deleção proximal do Xp
- Translocações não balanceadas do cromossomo X (raro)

Devido à presença de diversas manifestações clínicas características, se houver alta suspeita e clínica e cariótipo normal, é recomendada a ampliação do número de células analisadas para 100 células ou a realização de cariótipo de outro tecido corporal, mais frequentemente, por biópsia de pele para pesquisa de cariótipo de fibroblastos.

A presença de cromossomo Y, ou de partes dele, é encontrada na síndrome. Devido à possibilidade de transformação maligna das gônadas (disgerminoma e gonadoblastoma) na presença deste material genético, se houver fragmento cromossômico de origem incerta ou sinais de virilização, é importante excluirmos a presença de material genético de Y por meio do teste de hibridização in situ (FISH) ou de reação em cadeia da polimerase (PCR) para a detecção de Y ou de partes dele [2].

AValiação complementar

Estabelecido o diagnóstico da ST, o rastreamento de suas comorbidades associadas é fundamental para a determinação de tratamentos adequados. As principais anormalidades presentes na ST são cardíacas, renais, endócrinas, gastrointestinais, autoimunes e otorrinolaringológicas. Em geral, o risco de neoplasias não é superior à população em geral [1].

As cardiopatias congênitas, incluindo válvula aórtica bicúspide, anormalidades do arco aórtico e coarctação de aorta, ocorrem em cerca de 50% das mulheres com a síndrome. A prevalência de aneurismas da aorta torácica é de aproximadamente 25%. No entanto, condições cardiovasculares adquiridas com hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença cardíaca isquêmica e acidente vascular cerebral são os principais fatores que reduzem a expectativa de vida. As anormalidades renais possuem prevalência de 30-50%, sendo as mais frequentes a presença de rins em ferradura (fator de risco importante para hidronefrose), sistema coletor duplicado, rins policísticos e a aplasia renal. O hipotireoidismo é a principal afecção endocrinológica, ocorrendo entre 15 e 30% dos casos, seguido da diabetes mellitus e

dislipidemia. Doença celíaca, aumento de transaminases, doença inflamatória intestinal, hipoacusia, estrabismo, anormalidades dentárias e de coluna vertebral também podem ocorrer. Além disso, o quadro de hipoestrogenismo crônico relacionado à anormalidade gonadal pode levar a baixa massa óssea e ao aumento da ocorrência de fraturas de fragilidade. Todas essas afecções podem diminuir a qualidade de vida e a longevidade da população afetada. Diante disso, após o diagnóstico de ST é recomendado a realização do rastreamento dessas doenças e sua monitorização a longo prazo. De acordo com as novas diretrizes clínicas de 2023 [2], os seguintes exames complementares são indicados:

1. Avaliação cardiovascular

- 1.1 Se suspeita ou confirmação pré-natal de ST – ecocardiograma fetal e ecocardiograma transtorácico (ETT) entre o 2º e o 3º dia de vida
- 1.2 Na ausência de doença cardiovascular – ETT entre 9 e 11 anos de idade e, pelo menos a cada 5 a 10 anos em mulheres adultas
- 1.3 Se anormalidades, acompanhamento com cardiologista
- 1.4 Aferição da pressão arterial e dados antropométricos no diagnóstico e a cada consulta clínica

2. Avaliação do sistema urinário

- 2.1 Ultrassonografia das vias urinárias ao diagnóstico
- 2.2 Se anormalidades – acompanhamento com urologista/nefrologista

3. Avaliação sistêmica

- 3.1 TSH, T4 livre – no diagnóstico e a cada 1 a 2 anos se normal
- 3.2 Glicemia de jejum, perfil lipídico, creatinina e transaminases – a cada 2 anos após os 10 anos de idade
- 3.3 Anticorpos IgA antitransglutaminase tecidual (rastreamento de doença celíaca) – a partir dos 2 anos de idade a cada 2-5 anos; na idade adulta, apenas se suspeita clínica
- 3.4 Audiometria – no diagnóstico e a cada 5 anos se normal
- 3.5 Avaliação dentária – no diagnóstico, se não foi realizada anteriormente
- 3.6 Avaliação oftalmológica – entre 6 e 12 meses de idade
- 3.7 Densitometria mineral óssea (DEXA) – se 6 a 12 meses de amenorreia, com o intuito de providenciar informação de base quanto à densidade

óssea ou potencial perda óssea; após, a cada 5 anos, se hipogonadismo e descontinuidade da terapia de reposição hormonal

4. Avaliação e suporte psicológico/psiquiátrico

4.1 Quando houver questões como baixa autoestima, ansiedade social e dificuldades de aprendizagem (funções executivas), que são comuns na ST e impactam a qualidade de vida.

AVALIAÇÃO E ACONSELHAMENTO DA FERTILIDADE

O quadro de disgenesia gonadal/insuficiência ovariana precoce torna a maioria das mulheres com ST é infértil, possibilitando gestação espontânea em apenas 10% dos casos [2]. Devido a isso, as opções de preservação da fertilidade devem ser discutidas com os pais de meninas afetadas em idade precoce ou com a própria paciente, quando o diagnóstico ocorrer mais tardiamente. A estimulação ovariana controlada com criopreservação de oócitos tem se tornado possível em pacientes jovens pós-menarca com maturidade psicológica adequada [5]. É importante lembrar, nesses casos, que a alta taxa de aneuploidia nas células ovarianas, aumento de risco de aborto espontâneo e anormalidades cromossômicas na prole, fazendo com que o número de oócitos necessários para uma gestação bem sucedida seja significativamente maior. Fatores de bom prognóstico para a identificação de folículos no córtex ovariano incluem: cariótipo mosaico com linhagem 46XX, puberdade espontânea e ciclos menstruais presentes, hormônio antimulleriano (AMH) mensurável e hormônio folículo-estimulante (FSH) $< 10 \text{ UI/L}$ [2].

A possibilidade de preservação de oócitos próprios, entretanto, ocorre em uma minoria dos casos, fazendo com que a doação de gametas ou embriões seja a opção mais viável, seguida da adoção. Além disso, é importante lembrar que a ST é considerada uma contraindicação relativa para a gestação. Se a mulher engravida, deve-se considerar de alto risco obstétrico, com acompanhamento conjunto entre obstetra e cardiologista, e que em casos de cardiopatia grave (ex: aorta dilatada $> 27 \text{ mm/m}^2$), a continuidade da gestação pode ser avaliada e discutida [5]. A alta prevalência de anormalidades cardíacas predispõem ao risco de dissecação aórtica, conferindo mortalidade materna alta. A presença de outras comorbidades associadas também devem ser levadas em consideração antes da decisão por uma gestação. Devido a isso, são recomendadas avaliações clínica e cardiológica, bem como a realização de ecocardiograma, dentro de um período de dois anos antes de uma gestação.

CONCLUSÃO

A ST é anormalidade cromossômica caracterizada tipicamente por quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico em decorrência de disgenesia/insuficiência gonadal e baixa estatura, além da presença de estigmas. Diversas comorbidades são associadas à síndrome tornando seu cuidado complexo e crônico. Indivíduos com ST podem necessitar de atenção multidisciplinar envolvendo uma série de especialidades como genética, cardiologia, nefrologia, endocrinologia, ginecologia, otorrinolaringologia, oftalmologia, odontologia e saúde mental (Tabela 1). Gerenciar esse cuidado pode ser desafiador, mas um conhecimento adequado das potenciais afecções relacionadas à síndrome facilita o diagnóstico e a avaliação complementar, capazes de guiar a monitorização clínica.

Tabela 1 – Conduta individualizada para a paciente com Síndrome de Turner

Avaliação	Quando Realizar	Observação
Ecocardiograma	Ao nascimento (se suspeita pré-natal); entre 9-11 anos; a cada 5-10 anos na vida adulta.	Se normal. Se alterado, acompanhamento com cardiologista.
USG Vias Urinárias	Ao diagnóstico.	Se alterado, acompanhamento com nefrologista/urologista.
TSH e T4 livre	Ao diagnóstico e a cada 1-2 anos.	Se normal.
Glicemia, Lipídios, Creatinina, TGO/TGP	A cada 2 anos a partir dos 10 anos.	-
Anticorpo IgA anti-transglutaminase	A partir dos 2 anos, a cada 2-5 anos.	Na adulta, apenas se suspeita clínica.
Audiometria	Ao diagnóstico e a cada 5 anos.	Se normal.
Densitometria Óssea (DEXA)	Se 6-12 meses de amenorreia; repetir a cada 5 anos se em hipogonadismo sem TH.	-

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sybert VP, McCauley E. Turner's Syndrome. N Engl J Med 2004; 351: 1227-38.
2. Gravholt CH et al., Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome. European Journal of Endocrinology 2024, vol 190 No 6: 53-151
3. Pinsker JE. Turner Syndrome: updating the paradigm of clinical care. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97 (6): E994-E1003.
4. Kosteria I et al. Turner Syndrome: transition from childhood to adolescence. Metabolism Clinical and Experimental 86 (2018): 145-153
5. Bouet PE et al., Fertility and Pregnancy in Turner Syndrome. J Obstet Gynaecol Can; 2016 1-7.