

SÍNDROME DE TURNER: DIAGNÓSTICO TARDIO NA ADOLESCÊNCIA

TURNER SYNDROME: LATE DIAGNOSIS IN ADOLESCENCE

Teresa Torres¹, Susana Lopes¹, Cláudia Melo¹, Paula Rendeiro², Teresa Borges³, Paula Fonseca¹

1. Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar do Médio Ave, Unidade de Famalicão

2. CGC Genetics, Centro de Genética Clínica

3. Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar do Porto

Acta Pediatr Port 2014;45:317-320

ABSTRACT

Turner syndrome is one of the most common chromosomal anomalies in females and is an important cause of short stature and primary amenorrhoea.

We report a case of a 15-year-old girl referred to our hospital's outpatient clinic for short stature and primary amenorrhoea. At the first evaluation, downward crossing of height percentiles since age eight was observed as well as pubertal delay. Aetiological investigation was performed and Turner syndrome was diagnosed.

The diagnosis was delayed by failure to recognize and investigate short stature and delayed puberty. With this case the authors aim to highlight the importance of appropriate surveillance of growth and development at any paediatric age, including adolescence.

Keywords: Turner syndrome; Short stature; Primary amenorrhoea.

RESUMO

A síndrome de Turner é uma das anomalias cromossómicas mais frequentes no sexo feminino e é uma importante causa de baixa estatura e amenorria primária.

Apresenta-se o caso de uma adolescente de 15 anos referenciada para a consulta hospitalar por baixa estatura e amenorria primária. Nesta consulta, constatou-se um cruzamento descendente de percentis da estatura desde os 8 anos e um atraso pubertário. Foi realizada investigação etiológica, que permitiu o diagnóstico de síndrome de Turner. No caso descrito o diagnóstico foi tardio, por falha no reconhecimento e valorização da baixa estatura e do atraso pubertário. Os autores pretendem, com a descrição deste caso, reforçar a importância da vigilância adequada do desenvolvimento e crescimento em qualquer idade pediátrica, incluindo a adolescência.

Palavras-chave: Síndrome de Turner; Baixa estatura; Amenorria primária.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Turner (ST) caracteriza-se pela ausência total ou parcial de um cromossoma X, em indivíduos fenotipicamente femininos, com ou sem mosaicismo de linhas celulares^{1,2}. É uma das anomalias cromossómicas mais frequentes no sexo feminino^{2,3}, com uma prevalência de 1/2500 recém-nascidos¹. A expressão fenotípica é variável e depende da idade e das anomalias cromossómicas detetadas³. A baixa estatura e falência gonadal são

duas características cardinais, presentes em cerca de 95% dos casos⁴. Contudo, outros órgãos e sistemas podem ser atingidos, de forma variável⁵. O atraso mental não é uma característica da ST e as doentes com esta patologia geralmente têm um nível cognitivo normal^{6,7}. O diagnóstico pode ser pré-natal ou neonatal, mas frequentemente é mais tardio, ocorrendo na infância, adolescência ou mesmo na idade adulta. Cerca de 42% dos casos são diagnosticados na adolescência⁴.

A terapêutica baseia-se na administração de hormona de crescimento e em terapêutica de substituição hormonal para promoção do crescimento, indução do desenvolvimento pubertário, aumento e preservação da densidade mineral óssea. O tratamento com hormona de crescimento em doses supra-fisiológicas é a base da terapêutica da baixa estatura e cerca de 80% das crianças atingem a estatura-alvo familiar. Deve-se considerar o início do tratamento assim que se verifica a desaceleração do crescimento. Na ST são também fundamentais a prática de exercício físico regular e o aporte adequado de cálcio e vitamina D^{7,8}.

As doentes com ST parecem ter uma menor esperança de vida², sendo que a doença cardiovascular é uma das principais causas de mortalidade prematura¹.

Os autores apresentam um caso de ST diagnosticada numa adolescente, pretendendo-se alertar para a importância da vigilância e seguimento adequados da criança e do adolescente, de modo a fazer um diagnóstico precoce e atempado destas situações.

CASO CLÍNICO

Adolescente do sexo feminino, com 15 anos e 9 meses de idade, referenciada para a consulta de pediatria de adolescentes por atraso pubertário e amenorreia primária.

Entre os antecedentes pessoais destacava-se uma desaceleração marcada da estatura desde os 8 anos de idade, com cruzamento de vários percentis (p) no sentido descendente (de p75 para < p5) (Figura 1), não valorizado previamente. Havia ainda antecedentes de dificuldades de aprendizagem. Cerca de dois meses antes da observação na consulta de pediatria de adolescentes tinha sido medicada com sertralina na dose de 50 mg/dia pelo médico de família, por apresentar sintomas de ansiedade. Frequentava o 8º ano de escolaridade de um curso de educação e formação (CEF), sem registo de comportamentos de risco ou experimentação. Negava início de atividade sexual, perturbação do comportamento alimentar e não apresentava distúrbio da imagem corporal. No entanto, revelava uma baixa autoestima e manifestava uma elevada preocupação relativamente ao seu desenvolvimento pubertário.

No exame físico apresentava fácies peculiar, palato em ogiva, pescoço curto, mãos pequenas e unhas hipercon-

vexas. Na auscultação cardíaca constatou-se um sopro sistólico de grau 2/6. Entre os dados antropométricos salientava-se a baixa estatura (144,5 cm, < p3), um crescimento de 0,5 cm nos últimos dois anos com uma estatura-alvo de 159,8 cm (p15-50), um peso corporal de 54 kg (p50) e um índice de massa corporal (IMC) de 25,8 kg/m² (p85-97). Estadio pubertário de Tanner: M2-3P3. Não foram identificadas outras particularidades ao exame físico.

Entre os resultados da investigação realizada, realçava-se o hemograma sem alterações, bem como a velocidade de sedimentação, ionograma, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, função renal e imunoglobulinas normais. Os anticorpos antitransglutaminase e anti gliadina eram negativos e a função tiroideia, o fator de crescimento da insulina (IGF1) e a proteína de ligação ao fator de crescimento da insulina 3 (IGFBP3) eram normais.

Os valores da hormona folículo-estimulante (FSH) e hormona luteínica (LH) estavam aumentados (FSH de 128,5 mUI/mL e LH de 31,06 mUI/mL) e o valor de estradiol era de 15 pg/mL (valores de referência: FSH 1,3 - 5,5 mUI/mL, LH 1,4 - 4,5 mUI/mL, estradiol 7 - 60 pg/mL). A radiografia da mão e punho esquerdos demonstrou uma idade óssea de 15 anos. A ecografia pélvica revelou um útero de dimensão e forma pré-púbere, os ovários não eram visualizados. A ressonância pélvica confirmou a presença de útero pré-púbere, não sendo visualizados de forma inequívoca os ovários.

Tratava-se assim de uma adolescente com baixa estatura associada a disgenesia gonadal com hipogonadismo hipergonadotrófico.

Foi realizado o cariótipo em sangue periférico (Figura 2) que revelou a presença de duas linhas celulares: uma

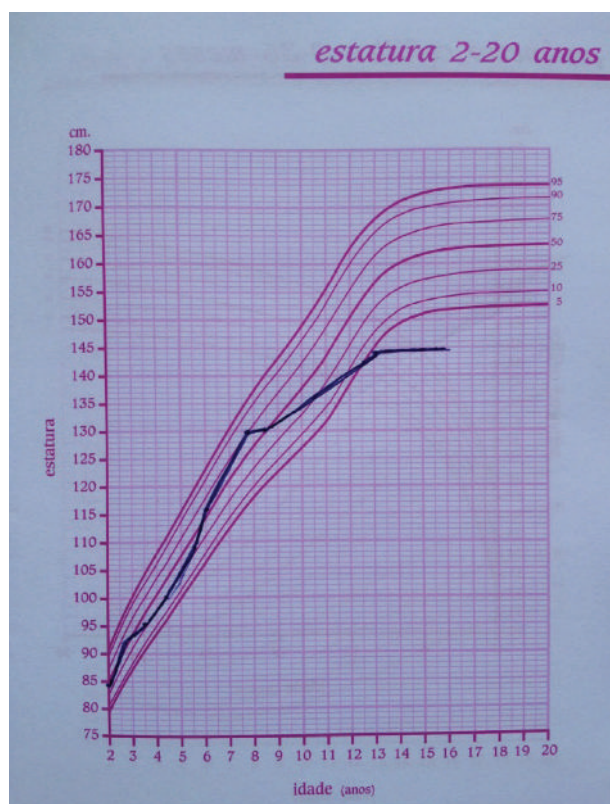


Figura 1. Curva de evolução estatural mostrando uma desaceleração marcada da estatura a partir dos 8 anos de idade, com cruzamento de percentis no sentido descendente (do p75 para < p5).

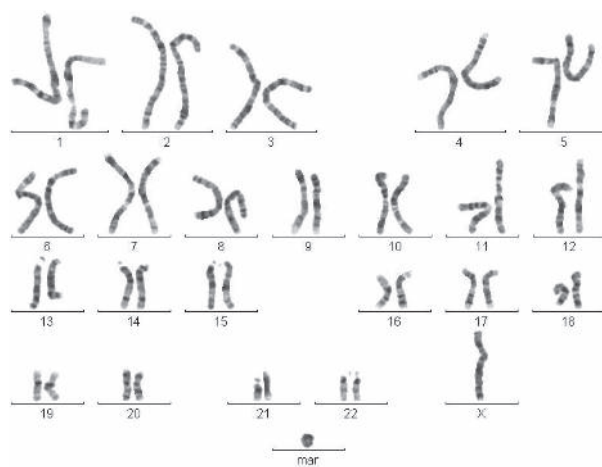


Figura 2. Cariótipo em sangue periférico mostrando uma das duas linhas celulares encontradas, com um cromossoma X normal e um cromossoma em anel de pequenas dimensões derivado do X.

linha com monossomia do cromossoma X e outra linha celular com um cromossoma X normal e um cromossoma em anel de pequenas dimensões, derivado do X [mos46,X,r(X)[7]/45,X[19].ish r(X)(DXZ1+)], resultando numa monossomia parcial de uma grande região do cromossoma X. Este resultado permitiu o diagnóstico de ST. Foi planeada a realização da pesquisa de material genético do cromossoma Y, dado que a sua presença se associa a risco de gonadoblastoma nas doentes com ST. A adolescente iniciou terapêutica com estrogénio transdérmico em doses crescentes, verificando-se a progressão do desenvolvimento pubertário com menarca aos 16 anos. Posteriormente, iniciou estroprogestativo oral e efetuou suplementação com cálcio e vitamina D. Por apresentar uma idade óssea de 15 anos não cumpria critérios para início de tratamento com hormona de crescimento.

A avaliação renal demonstrou a presença de assimetria renal, com sinais de duplicação do sistema excretor e ectasia discreta de ambos os pielões. O ecocardiograma revelou presença de válvula aórtica bicúspide. A avaliação auditiva foi normal.

Aos 17 anos, a doente tinha 145,5 cm de altura (< p3) e estadio pubertário M4P4.

Do ponto de vista psicológico e social, verificou-se inicialmente uma melhoria da autoestima, com diminuição dos sintomas de ansiedade. No entanto, passados alguns meses após o início do tratamento observou-se um reagravamento clínico, associando-se a perturbação do comportamento alimentar (emagrecimento de 12 kg), absentismo escolar e crises conversivas exuberantes com perturbação marcada na dinâmica escolar e familiar, que motivaram acompanhamento por pedopsiquiatria, que mantinha aos 17 anos.

DISCUSSÃO

A ST é uma importante causa de baixa estatura e de atraso pubertário no sexo feminino¹⁰. O seu diagnóstico é frequentemente tardio, ocorrendo por vezes só na adolescência, ou mesmo na idade adulta, por falha no reconhecimento e na valorização da baixa estatura e do atraso pubertário¹¹. Na adolescência, o impacto psicossocial da doença pode ser grande. As morbilidades associadas à ST podem também ter um forte impacto na qualidade de vida, sendo de extrema importância uma vigilância, abordagem e tratamento multidisciplinares⁵.

No caso descrito, o diagnóstico tardio limitou o potencial de crescimento da adolescente, que já não apresentava critérios para tratamento com hormona de crescimento. De igual modo, a referenciação tardia da adolescente contribuiu para repercussões psicológicas importantes e com consequências futuras na sua autoestima e integração social.

No caso clínico apresentado o cariótipo revelou a presença de um cromossoma X em anel. O cromossoma em anel forma-se quando há uma quebra em ambas as extremidades do cromossoma, com fusão das extremidades proximais. Os casos de cromossomas em anel diferem fenotipicamente de acordo com o tamanho do anel, refletindo o tamanho da deleção dos braços curto e longo¹².

Os autores pretendem, com a descrição deste caso, reforçar que a vigilância do desenvolvimento e crescimento são fundamentais em qualquer idade pediátrica, incluindo a adolescência, fase caracterizada por importantes alterações no desenvolvimento físico, psicossocial e emocional. No caso descrito, uma vigilância adequada poderia ter permitido um diagnóstico e uma intervenção mais precoces, que teriam sido fundamentais para uma orientação atempada dos problemas e comorbilidades associadas⁴.

A descrição deste caso pretende ainda lembrar que o diagnóstico de ST deve ser sempre considerado na rapariga com baixa estatura ou atraso pubertário/amenorreia primária^{5,7}.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à Professora Doutora Purificação Tavares do CGC Genetics, Centro de Genética Clínica.

CORRESPONDÊNCIA

Teresa Torres
teresa.torres.4@gmail.com

Recebido: 02/06/2014

Aceite: 28/08/2014

REFERÊNCIAS

1. Pinsker JE. Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:e994-e1003.
2. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004;351: 1227-1238.
3. Fechner PY, Davenport ML, Qualy RL, Ross JL, Gunther DF, Eugster EA, *et al.* Differences in follicle-stimulating hormone secretion between 45,X monosomy Turner syndrome and 45,X/46,XX mosaicism are evident at an early age. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4896-4902.
4. Laranjeira C, Cardoso H, Borges T. Síndrome de Turner. *Acta Pediatr Port* 2010;41:38-43.
5. Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, *et al.* Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3061-3069.
6. Wolff DJ, Van Dike DL, Powell CM. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med* 2010;12:52-55.
7. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:10-25.
8. Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007;76:405-410.
9. Arias MP. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 2ª ed. Madrid: Diaz de Santos SA; 1997.
10. Saenger P. Clinical manifestations and diagnosis of Turner syndrome (gonadal dysgenesis). Up-to-date, julho de 2013. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-turner-syndrome-gonadal-dysgenesis>. Consultado em 20 de setembro de 2013.
11. Wherter G. Turner syndrome management guidelines. Australasian Paediatric Endocrine Group - November 2003. http://www.apeg.org.au/portals/0/documents/turner_poss-tate.pdf. Consultado em 20 de setembro de 2013.
12. Rosa RF, Dibi R, Picetti J, Rosa R, Zen P, Graziadio C, *et al.* Amenorréia e anormalidades do cromossomo X. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008;30:511-517.