



## Síndrome de Turner

Carla Laranjeira<sup>1</sup>, Helena Cardoso<sup>2</sup>, Teresa Borges<sup>2</sup>

1. Centro Hospitalar do Alto Ave, EPE, Guimarães

2. Centro Hospitalar do Porto, Hospital Geral de Santo António, Porto

### Resumo

A Síndrome de Turner é uma monossomia total ou parcial do cromossoma X, que se apresenta em indivíduos fenotipicamente femininos, e que cursa habitualmente com baixa estatura, disgenesia gonadal e outras anomalias associadas. Ocorre de forma esporádica, afectando 1 em cada 2000-5000 recém nascidos do sexo feminino. O tratamento baseado na administração de hormona de crescimento e estrogéneos permite maximizar a altura na idade adulta, promove o incremento de massa óssea e facilita a valorização psicológica.

É fundamental o seguimento multidisciplinar das doentes com Síndrome de Turner, com o objectivo de monitorizar as morbididades associadas e assegurar um adequado desenvolvimento biopsicossocial.

**Palavras-Chave:** Síndrome, Turner

*Acta Pediatr Port 2010;41(1):38-43*

### Turner Syndrome

#### Summary

The Turner Syndrome is a complete or partial X chromosome monosomy, in a phenotypic female, and that usually result in short stature, gonadal dysgenesis and other associated anomalies. It occurs in a sporadic form, affecting one in 2000-5000 female newborns. Treatment based on the administration of growth hormone and estrogen allows a maximization of the final height, promotes the increase of bone mass and psychological recovery. A multidisciplinary follow-up is essential, with the aim of monitoring the associated morbidities and ensure an adequate development.

**KeyWords:** Syndrome, Turner

*Acta Pediatr Port 2010;41(1):38-43*

### Introdução

A primeira referência à Síndrome de Turner (ST) deve-se ao anatomopatologista Morgagni (1748), quando descreveu a

associação entre disgenesia gonadal e malformações renais na autópsia de uma mulher com baixa estatura. Posteriormente, Funke (1902) publicou o caso de uma adolescente de 15 anos com baixa estatura, ausência de desenvolvimento pubertário, linfedema congénito e pescoço alado. No entanto, a primeira descrição clínica completa é atribuída a Ullrich (1930). Finalmente, em 1938, o endocrinologista Henry Turner apresentou uma casuística de sete pacientes com ST, e propôs pela primeira vez a terapêutica com estrogénios.

Trata-se da alteração genética mais comum na mulher, e a única monossomia cromossómica compatível com a vida.

Esta alteração cromossómica está presente em 1 : 2000- 5000 recém nascidos do sexo feminino<sup>1</sup>, e pensa-se ser responsável por 15% dos abortamentos espontâneos.

### Citogenética

O mecanismo de ocorrência da aneuploidia 45,XO deve-se a um anormal emparelhamento dos cromossomas sexuais durante a meiose materna ou paterna, ou por perda cromossómica durante a gametogénese ou nas primeiras divisões mitóticas do embrião. A formação de um mosaicismo, reside na não disjunção cromossómica, nas primeiras divisões do zigoto, resultando em 2 ou mais clones celulares. Em 80% das doentes com genótipo 45,XO, o único cromossoma presente tem origem materna.<sup>2</sup> Não se verificou correlação entre a disjunção cromossómica e a idade parental.<sup>3</sup>

Evidências demonstram não existir fenómenos de imprinting, já que o fenótipo não varia consoante o cromossoma X é de origem materna ou paterna.

O ST é definido pela presença de um cromossomo X e deleção total ou parcial do segundo cromossomo sexual num indivíduo fenotipicamente feminino. Existe uma grande variedade de genótipos envolvidos no ST (Quadro I). Ainda que tradicionalmente se considere o cariótipo 45,X como o mais prevalente, recentemente demonstrou-se uma maior frequência de indivíduos com mosaicismo. Isto deve-se ao maior número de células analisadas em cariótipos, e à avaliação de

**Recebido:** 20.04.2008

**Aceite:** 04.02.2010

### Correspondência:

Carla Manuela Afonso Laranjeira  
Centro Hospitalar do Alto Ave, E. P. E. – Guimarães  
Rua dos Cuteleiros - Creixomil  
4835-044 – Guimarães  
carlalaranjeira@portugalmail.com

Quadro I – Genótipos existentes no Síndrome de Turner

<b>Monossomia completa</b>	45,XO
<b>Monossomias parciais</b>	
<b>isocromossomas</b>	46,Xi(Xq) 46,Xi(Xp)
<b>chromossoma em anel</b>	46,Xr(X)
<b>deleções</b>	46,XXp- 46,XXq-
<b>Mosaicismos</b>	45,XO/46,XX 45,XO/46,Xi(Xq) 45,XO/46,Xi(Xp) 45,XO/46,Xr(X) 45,XO/46,XXp- 45,XO/46,XXq- 45,XO/46,XY 45,XO/46,Xi(Yq) 45,XO/47,XXY 45,XO/47,XXY 45,XO/47,XXX ...

células de outros tecidos<sup>4</sup>. Alguns autores demonstraram que a percentagem de mosaicismos identificados é muito elevada quando são usadas técnicas de *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH) e polymerase chain reaction, suportando a hipótese da necessidade da presença de mosaicismos para a sobrevivência do feto<sup>5</sup>.

É fundamental a avaliação citogenética cuidadosa das doentes 45,XO, tendo em vista excluir a presença de material genético do cromossoma Y usando técnicas de FISH, situação que ocorre em 5-6% dos indivíduos com ST<sup>6-7</sup>. Quando um mosaïcismo do cromossoma Y está presente, existe um risco estimado de 7-10% de desenvolvimento de gonadoblastoma ou disgerminoma, pelo que a gonadectomia profiláctica está recomendada neste casos<sup>8</sup>.

### Diagnóstico

A avaliação pré-natal com ecografia fetal de rotina veio permitir um diagnóstico mais precoce. Os achados nestas avaliações não são patognomônicos e necessitam sempre de confirmação com cariótipo. É importante ressaltar que apenas 1% dos fetos com ST conclui a gestação (provavelmente mosaicos), sendo que na maioria deles ocorre abortamento espontâneo até ao 2º trimestre de gestação<sup>9</sup>. Os achados ecográficos fetais sugestivos são: higroma cístico, hidropsia fetal, edema subcutâneo, encurtamento do fémur, aumento da translucência da nuca e malformações cardíacas e renais. O diagnóstico pré-natal pode ser realizado por biópsia das vilosidades coriônicas ou através de amniocentese. O diagnóstico pós-natal é realizado por meio de cariótipo, geralmente de sangue periférico. Quanto maior a contagem de células, maior probabilidade de identificação de mosaïcismo. Uma avaliação de 40 metáfases, utilizando técnicas de bandeamento cromossômico, detecta 8% de mosaïcismo com limite de confiança de 95%<sup>10</sup>.

O diagnóstico é feito fundamentalmente durante a adolescência (42%), no entanto, 20% dos casos de ST diagnosticam-se na infância e 10% durante a vida adulta (na sequência da investigação de infertilidade)<sup>11</sup>.

### Manifestações clínicas

Cerca de 95% das doentes com ST possuem baixa estatura e sinais de falência ovárica. No entanto, o espectro clínico é vasto (Quadro II), e a expressão das manifestações clínicas varia com a idade. Assim, no recém nascido, os achados fenotípicos mais evidentes são o linfedema das mãos e pés e as pregas alares do pescoço (pterigium colli); nos primeiros anos de vida, é característico a presença de um sopro cardíaco, devido a cardiopatia estrutural; em idade pré-escolar está quase sempre presente uma baixa estatura; na adolescência é característico o atraso pubertário (ou paragem do seu desenvolvimento) e amenorreia primária; na idade adulta são frequentes a infertilidade e as irregularidades menstruais.

Quadro II – Manifestações clínicas presentes no Síndrome de Turner

Muito frequentes (>50%)	Frequentes (<50%)	Pouco frequentes (<5%)
Atraso de crescimento	Alopécia	Escoliose, cifose, lordose
Disgenesia gonadal	Nevos pigmentares	Osteoporose
Linfedema de mãos e pés	Pescoço alado	Gonadoblastoma
Micrognatia	Malformações renais	Doença inflamatória intestinal
Implantação baixa do cabelo	Malformações cardíacas	Carcinoma cólon
Alargamento do tórax, com mamilos hipoplásicos ou invertidos	Hipertensão arterial	Neuroblastoma
Cubitus valgus	Hipotiroidismo	Artrite reumatóide juvenil
Encurtamento do 4º metacarpo	Intolerância à glicose	Doença hepática
Exostose tibial	Dislipidémia	
Obesidade		
Otite média aguda recorrente		

### Crescimento

A baixa estatura está presente em 100% dos casos 45,XO e em 85-95% dos mosaicismos<sup>12</sup>. A causa deste hipocrescimento não é completamente conhecida, mas são invocados vários factores: a) factores genéticos relacionados com a aneuploidia cromossômica; b) factores ósseos representados pelos vários aspectos dismórficos; c) factores hormonais relacionados sobretudo com o hipoestrogenismo.

Um dos mecanismos implicados é a haploinsuficiência do gene SHOX (*short stature homeobox-containing gen*). Este gene está localizado na região pseudo-autossômica do braço curto do cromossoma X (Xp22.33) e parece desempenhar um papel importante no desenvolvimento esquelético<sup>13</sup>.

Foram elaboradas curvas de crescimento adaptadas ao ST, sendo as de Ranke uma das mais frequentemente utilizadas. Estes gráficos são úteis na detecção de patologia associada que pode condicionar um maior atraso de crescimento (hipotiroidismo, doença de Crohn); e na avaliação do efeito do tra-

tamento com hormona de crescimento. Permite ainda prever a estatura final em doentes sem tratamento com hormona de crescimento (HC).

Classicamente estão definidas 4 fases do crescimento no ST (Quadro III)<sup>14</sup>.

**Quadro III** – Fases de crescimento do Síndrome de Turner

	<b>Velocidade de crescimento</b>	<b>Relação peso/altura</b>	<b>Idade óssea</b>
<b>Feto</b>	Baixa	Normal	Normal
<b>&lt; 3 anos</b>	Normal	Normal	Desaceleração
<b>3 - 10 anos</b>	Baixa	Normal	Normal
<b>&gt; 10 anos</b>	Baixa	Alta	Marcada desaceleração

Existe um moderado atraso do crescimento intrauterino, resultando num comprimento e peso ao nascimento significativamente inferior à população geral. Estudos revelam que os recém nascidos de termo, com ST apresentam um comprimento 2-3 cm e peso 500 g abaixo da média<sup>12</sup>. O comprimento está mais frequentemente afectado do que o peso, já que apenas 2,4% das doentes possuem comprimento acima do percentil 50 e 16,2% têm peso acima desse percentil<sup>12</sup>. Não parecem existir evidentes diferenças entre os vários cariótipos.

Até aos 3 anos, existe um período de crescimento caracterizado por uma velocidade de crescimento dentro dos valores de normalidade e um atraso da maturação óssea.

Dos 3 aos 10 anos verifica-se uma progressiva redução da velocidade de crescimento, a idade óssea normaliza e a relação peso/altura mantém-se normal na maioria dos casos.

A partir dos 10 anos, verifica-se um atraso da idade óssea, uma lentificação da velocidade de crescimento e uma relação peso/altura aumentada, com clara tendência para o excesso ponderal e obesidade.

O atraso da idade óssea, devido ao hipoestrogenismo, permite que o crescimento termine mais tarde nas doentes com ST, apresentando um crescimento residual até aos 18-20 anos.

### **Desenvolvimento pubertário**

A disgenesia gonadal é um dos achados principais da ST, sendo que quase a totalidade das doentes necessitam de terapia estrogénica para iniciar a puberdade e completar o seu crescimento. O desenvolvimento isolado e progressivo de pêlo púbico não é sinal de desenvolvimento ovárico, e está presente em quase todas as doentes com ST. Esta manifestação deve-se à produção androgénica das supra-renais, que não se encontra alterada neste síndrome.

Cerca de 10-30% das adolescentes apresentam desenvolvimento pubertário e menarca<sup>15</sup>, e em 2-5% ocorrem gravidezes espontâneas (prováveis mosaicismos)<sup>16</sup>. Quando ocorre menarca metade das doentes possuem menstruações normais durante 10 anos<sup>17</sup>.

O eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (EHHG) encontra-se alterado na ST. A deficiente ou inexistente secreção de este-

róides gonádias não permite a normal contra-regulação do eixo, pelo que os níveis de gonadotrofinas se encontram aumentados até aos 4 anos e após os 10 anos (hipogonadismo hipergonadotrófico)

A evolução dos níveis séricos de LH e FSH possuem um padrão bifásico, semelhante às crianças normais, mas com valores mais elevados (principalmente a FSH).

As adolescentes que têm puberdade espontânea possuem níveis de LH e FSH normais ou moderadamente elevados. Este achado é de grande interesse prático, na identificação das adolescentes que vão desenvolver puberdade espontânea.

### **Alterações cardiovasculares**

A prevalência das alterações cardiovasculares na ST varia entre 20-40%<sup>18,19</sup>. Este valor é mais elevado nas doentes com monossomia X, comparativamente com as que possuem alterações estruturais do cromossoma X.

Existe tipicamente envolvimento das cavidades cardíacas esquerdas. A válvula aórtica bicúspide é a malformação mais frequente, seguida da coarctação da aorta. O prolapso da válvula mitral, a drenagem venosa pulmonar anómala e a hipoplasia das cavidades esquerdas são achados menos frequentes. A dilatação da raiz da aorta está presente em 3-8% dos casos, e pode resultar em aneurisma dissecante, ruptura e morte.

Assim como na génese do pterigium coli, pensa-se que o linfedema tem um papel importante no aparecimento das malformações cardíaca<sup>20</sup>.

É fundamental uma avaliação cardíaca precoce com ecocardiograma. Recomenda-se reavaliação anual na presença de cardiopatia estrutural e a cada 3-5 anos na sua ausência. A profilaxia da endocardite bacteriana é necessária antes dos procedimentos dentários ou cirúrgicos, nos doentes com cardiopatia.

A hipertensão arterial (de origem cardíaca, nefrológica ou idiopática) pode atingir 40% das mulheres com ST<sup>19</sup>. A Associação da hipertensão à deficiência de estrogénios e à obesidade, faz com que estas doentes constituam um grupo de risco para cardiopatia isquémica.

### **Alterações renais**

Aproximadamente um terço das doentes com ST possuem malformações nefro-urológicas estruturais. As mais características são o rim em ferradura, ectopia renal e duplicação do sistema pielocalicial. Estas alterações podem resultar em infecções do trato urinário de repetição, hidronefrose e hipertensão arterial de origem renovascular.

O seguimento clínico destas doentes deve incluir a medição sistemática e seriada da tensão arterial.

### **Doenças auto-imunes**

As doenças auto-imunes são mais prevalentes nos indivíduos com ST do que na população em geral.

Aproximadamente 25 a 30% das adultas com ST possuem doença tiroideia auto-imune<sup>21</sup>. A hipofunção tiroideia (que

raramente surge antes dos 4 anos de idade) é mais frequente que o hipertiroidismo, sendo necessária a determinação anual de TSH, T4 livre e anticorpos anti-tiroideus, principalmente após o início da puberdade.

A doença celíaca está presente em 8% das doentes, e deve-se suspeitar desta entidade, na presença de uma criança com anemia crónica e diminuição da velocidade de crescimento, mesmo na ausência de manifestações gastrintestinais.

Menos frequentemente, está descrita a associação com outras doenças auto-imunes: doença inflamatória intestinal, artrite reumatóide, doença de Addison, alopecia.

### Alterações metabólicas

A obesidade é um achado frequente nas doentes com ST. Durante a infância existem dois períodos de risco para o desenvolvimento de obesidade: entre os 5 e os 7 anos, e na puberdade. A educação nutricional e a actividade física são primordiais. Vários estudos documentam a associação de síndrome metabólica com a ST. A diabetes melitus (DM) tipo 2 é duas a quatro vezes mais comum nas doentes com ST, e tende a desenvolver-se mais precocemente<sup>22</sup>.

### Alterações ortopédicas

As alterações ósseas encontram-se em mais de 50% destas doentes. Entre elas, destacam-se: assimetrias da coluna vertebral (que deverão ser pesquisadas em todas as consultas, displasia congénita da anca, *cubitus valgus*, *genu valgum*, encurtamento dos metacarpianos e metatarsianos, hipoplasia das vértebras cervicais, palato ogival, alterações da ossificação dentária e micrognatia<sup>23</sup>.

As doentes com ST possuem caracteristicamente uma baixa mineralização óssea, e constituem uma população de risco para o desenvolvimento de osteoporose em idade adulta, com a possibilidade de ocorrerem fracturas patológicas. Este risco persiste em todos os grupos etários, sendo mais evidentes em mulheres com mais de 55 anos<sup>24</sup>.

### Outras

As alterações da audição estão presentes em 60%. Esta condição tem um impacto negativo significativo na qualidade de vida da criança. A maioria deve-se às malformações craneofaciais, condicionando a presença de pavilhões auriculares displásicos e hipoventilação da trompa de Eustáquio. Esta anomalia condiciona igualmente uma incidência elevada de otites médias agudas durante os primeiros anos de vida.

Cerca de 1 terço apresenta alterações oftalmológicas. A maioria podem ser explicadas por alterações da câmara anterior condicionadas pelo linfedema intrauterino. Destacam-se: estrabismo, ambliopia, ptose palpebral, coloboma, glaucoma congénito e daltonismo.

As alterações dermatológicas estão presentes em quase 50%. Entre elas referem-se o linfedema, os nevos e os hemangiomas. A presença de linfedema nas mãos e pés de uma recém nascida constitui um achado diagnóstico de extrema importância. Pode desaparecer de forma espontânea nos primeiros 6

anos de vida e reaparecer durante a puberdade, após início de terapêutica com estrogéneos. O aparecimento de nevos, preferencialmente na região dorsal, é típica a partir da segunda década de vida. O risco de melanoma é sobreponível à população geral. As telangiectasias e os hemangiomas superficiais ou profundos são frequentes na ST, e quando presentes a nível gastrointestinal, podem desencadear hemorragias digestivas e/ou síndromes de malabsorção.

## Tratamento

### Hormona de Crescimento

A etiologia da baixa estatura no ST não é completamente conhecida. As doentes não possuem défice de HC, pelo que não está indicada a realização de estudos de secreção de HC, excepto se a velocidade de crescimento se mostrar inadequada nos gráficos de crescimento específicos para a síndrome. O que parece existir é um mecanismo de resistência à acção da HC nos tecidos periféricos, nomeadamente nas epífises.

O tratamento com HC é um tratamento injectável, diário, que se prolonga por alguns anos, dispendioso, pelo que deve ser precedido por uma avaliação clínica e laboratorial criteriosas.

Os critérios estabelecidos pela Comissão Nacional de Normalização da Hormona do Crescimento Portuguesa para terapêutica com HC de doentes com ST incluem: diagnóstico comprovado por análise cromossómica, idade cronológica superior a 2 anos, idade óssea inferior a 12 anos, estatura inferior ao P3, velocidade de crescimento inferior ao P25 e estadió pré-púbere. São critérios de exclusão: doença sistémica grave, anomalias do aparelho genito-urinário que impliquem alteração de função, lesão cardíaca que implique alteração de função, hipotiroidismo não compensado.

A posologia recomendada é 0,045 a 0,05 mg/Kg/dia em administração diária, subcutânea. Trata-se de doses mais elevadas, comparativamente às usadas nos défices de hormona de crescimento.

Vários estudos constatarem que, sem tratamento com HC, as doentes com ST atingem uma altura final média de 143 cm, raramente excedendo os 150 cm<sup>25,26</sup>.

Os factores que determinam a resposta à HC são a idade cronológica, a idade óssea no início do tratamento, a duração do tratamento, a dose administrada, a discrepância entre o percentil da estatura antes do tratamento e o percentil da altura alvo e outros factores tais como etnia ou associação com outros fármacos (por exemplo estrogénios).

Rosenfeld foi um dos primeiros autores a documentar um acréscimo de 8 cm na altura final de doentes medicadas com HC<sup>27</sup>. Um estudo recente, randomizado e controlado, indica que a altura poderá ser aumentada em 7 cm<sup>28</sup>.

O tratamento com HC na ST tem-se demonstrado seguro e eficaz, no entanto, estão descritos raros efeitos secundários, geralmente relacionados com o uso de doses elevadas, e com resolução rápida após redução desta<sup>29</sup>. São exemplos: edema, hipertensão intracraniana, epifisiólise da cabeça do fémur, aumento da insulínemia, elevação transitória das transaminases.



Os critérios para suspensão da terapêutica com HC são: não adesão à terapêutica, idade óssea de 14 anos e velocidade de crescimento inferior a 1,5 cm/ano.

### Esteróides anabolizantes

Os esteróides anabolizantes (principalmente a oxandrolona) são usados desde a década de 60 com o objectivo de maximizar a estatura final. Apesar de acelerar inicialmente a velocidade de crescimento, a sua utilização no incremento da altura final é controversa. A oxandrolona é geralmente usada em associação com a HC, em crianças de idade superior a 8 anos, cuja resposta isolada à HC se mostrou deficiente ou cujo diagnóstico de ST foi tardio<sup>30</sup>.

A potencialização do efeito da HC, no atingimento da estatura final foi documentada por alguns estudos (Quadro IV)<sup>27,31</sup>, no entanto, dada a falta de concordância de outros estudos, e os potenciais efeitos laterais (virilização, intolerância à glicose,...), o seu papel no tratamento da baixa estatura tem vindo a ser abandonado.

**Quadro IV** – Efeitos da hormona de crescimento e dos esteróides anabolizantes no aumento estatural

	Aumento estatural (cm)	
	HC	HC + Oxandrolona
<b>Rosenfeld, 1998</b> <sup>28</sup>	8,4 ± 4,5	10,3 ± 4,7
<b>Bramswing, 2001</b> <sup>32</sup>	5,1	6,4

HC: Hormona de crescimento

### Estrogénios

Actualmente recomenda-se o início da terapêutica hormonal aos 12 anos, o que permite que o desenvolvimento sexual e o pico de crescimento pubertário ocorram durante uma idade pubertária normal.

Evidências recentes sugerem que alguns regimes terapêuticos que utilizam estradiol a partir dos 12 anos permitem um desenvolvimento pubertário normal sem interferir com o efeito positivo que a HC tem na estatura final na idade adulta<sup>32</sup>.

Os estrogénios orais foram até à data os mais utilizados, no entanto existem várias formulações de estrogénios exógenos (Quadro V), com esquemas terapêuticos distintos.

**Quadro V** – Formulações e esquemas terapêuticos dos estrogénios exógenos

<b>Doses iniciais estrogénios</b>	Estradiol <i>depot</i> (im) 0,2 – 0,4 mg/mês
	Estradiol transdérmico 6,25 µg/dia
	Estradiol micronizado oral 0,25 mg/dia
<b>Doses adulto de estrogénios</b>	Estradiol transdérmico 100-200 µg/dia
	Estradiol micronizado oral 2-4 mg/dia
	Etinilestradiol 20 µg/dia
	Estrogénios conjugados 1.25-2.5 mg
<b>Progesterona</b>	Progesterona micronizada – dose adulto 200 mg/dia no dia 20-30 de cada ciclo
	Medroxiprogesterona – dose 5-10 mg

As formas transdérmicas e injectáveis *depot* são as alternativas mais fisiológicas. As primeiras estão disponíveis em patches (2x/semana) e em gel de estradiol (de fácil doseamento, mas disponíveis apenas em alguns países da Europa)<sup>33,34</sup>.

A terapêutica estrogénica inicia-se numa dose 1/10 a 1/8 da dose do adulto, com aumento gradual ao longo de 2-4 anos. A associação do progestativo deve ser atrasada até 2 anos após o início dos estrogénios de forma a permitir um desenvolvimento mamário e uterino normais<sup>35</sup>.

A substituição com estrogénios deverá ser mantida até à menopausa de forma a manter a feminização e prevenir a osteoporose.

Durante a terapêutica hormonal é importante monitorizar os níveis de estradiol e de FSH e LH basais e após estimulação, e realizar uma ecografia pélvica para avaliação do tamanho uterino e da espessura do endométrio.

### Conclusão

O diagnóstico da ST deverá ser considerado perante uma criança do sexo feminino com uma desaceleração do crescimento não explicado por outra patologia, mesmo nos primeiros anos de vida. O diagnóstico precoce desta entidade permite antecipar e orientar todos os problemas a ela associados. O tratamento com HC deverá ser instituído o mais cedo possível, de forma a otimizar a estatura na idade adulta, e a estrogénoterapia deverá ser iniciada tendo em atenção, por um lado a maximização do crescimento e por outro o incremento da massa óssea e os efeitos psicológicos da indução da puberdade.

### Referências

- Bondy C. New Issues in the Diagnosis and Management of Turner Syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2005;6: 269-80
- Hassold T, Benham F, Leppert M. Cytogenetic and molecular analysis of sex-chromosome monosomy. *Am J Hum Genet* 1988;42: 534-41
- Martín M. Diagnóstico Citogenético del Síndrome de Turner: mosaïcismo críptico. 9º Curso de Formación de Posgrado 2003
- Held KR, Kerber S, Kaminsky E, Singh S, Goetz P, Seemanova E, Goedde HW. Mosaicism in 45,X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? *Hum Genet* 1992; 88: 288-94.
- Fernández-García R, García-Doval S, Costoya S, Pásaro E. Analysis of sex chromosome aneuploidy in 41 patients with Turner syndrome: a study of 'hidden' mosaicism. *Clin Genet* 2000;58:201-8.
- Patsalis PC. Supernumerary marker chromosomes (SMCs) in Turner syndrome are mostly derived from the Y chromosome. *Clin Genet* 1997;51: 184-90
- Chu CE. Detection of Y mosaicism in patients with Turner's syndrome. *J Med Genet* 1995;32: 578-80
- Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Muller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosomal material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 3199-202
- Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet* 1983;64: 24-7.

10. Hook EB. Exclusion of chromosomal mosaicism: tables of 90%, 95% and 99% confidence limits and comments on use. *Am J Hum Genet* 1977;29:94-7.
11. Egias SM. La mujer adulta con síndrome de Turner. 9º Curso de Formación de Posgrado 2003
12. Aizpun J. Síndrome de Turner: crecimiento espontáneo y talla final. 9º Curso de Formación de Posgrado 2003
13. Rappold GA, Blaschke RJ, Rao E, Schiller S, Clement-Jones M, Strachan T, et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. En Saenger P, Pasquino AM (eds.). *Optimizing Health Care for Turner Patients in the 21st Century* (Proceedings of the 5th International Turner Symposium). Amsterdam: Elsevier 2000, pp. 3-8.
14. Ranke MB, Pflüger H, Rosendahl W. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1983; 141: 81-8.
15. Pasquino AM. Spontaneous Pubertal Development in Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:186-200
16. Hovatta O. Pregnancies in women with Turner's Syndrome. *Ann Med* 1999;31:106-110
17. Hierro F. Función ovárica, pubertad espontánea y fertilidad en el Síndrome de Turner. 9º Curso de Formación de Posgrado 2003
18. Gotzsche CO, Krag-Olsen B, Nielsen J, Sorensen KE, Kristensen BO. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's Syndrome. *Arch Dis Child*. 1994;71:433-6
19. Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner Syndrome. *Pediatrics*. 1998;101(1): e11
20. Mazzanti L, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome (ISGTS). *J Pediatr* 1998; 133:688-92.
21. Medeiros CC, Marini SH, Baptista MT, Guerra G Jr, Maciel-Guerra AT. Turner's syndrome and thyroid disease: a transverse study of pediatric patients in Brazil. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13:357-62.
22. Gravholt CH. Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's Syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21:1062-70.
23. Lozano G. Otras anomalías asociadas al síndrome de Turner: su repercusión evolutiva. 9º Curso de Formación de Posgrado 2003
24. Gravholt CH. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998;51:147-58
25. Frias JL, Davenport ML. Health supervision for children with Turner syndrome. *Pediatrics* 2003;111:692-702.
26. Davenport ML. Evidence for early initiation of growth hormone and transdermal estradiol therapies in girls with Turner syndrome. *Growth Horm IGF Res* 2006;16 Suppl A:S91-7
27. Rosenfeld RG. Growth hormone therapy of Turner syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 1998;132:319-24.
28. Stephure DK. Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of Growth Hormone Supplementation on Adult Height in Turner Syndrome: Results of the Canadian Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3360-6.
29. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, Hintz R, Ho K, Laron Z, Sizonenko P, Sönksen PH, Tanaka T, Thorne M. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:382-95.
30. Bouthelie RG, Iguacel AO. Optimización del tratamiento del síndrome de Turner. *An Pediatr* 2003;58(Supl2):35-40.
31. Bramswing JH. Long-term results of growth hormone therapy in Turner syndrome. *Endocrine* 2001;15: 5-13.
32. Davenport ML. Evidence for early initiation of growth hormone and transdermal estradiol therapies in girls with Turner Syndrome. *Growth Horm IGF Res* 2006; 16: S91-7.
33. Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, Sipilä I. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3241-7.
34. Michele P, Warren, Abigail Chua. Appropriate use of estrogen replacement therapy in adolescents and young adults with Turner Syndrome and hypopituitarism in light of the Women's Health Initiative. *Growth Horm IGF Res* 2006; 16: S98-S102.
35. 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.
36. Weissberg AJ. Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour growth hormone (GH) secretion, insulin-like growth factor I, and GH-binding protein in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 374-81
37. Janssen YJH. A switch from oral (2 mg/day) to transdermal (50 µg/day) 17β-estradiol therapy increases serum insulin-like growth factor I levels in recombinant human growth hormone (GH)-substituted women with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 464-7.