



---

**ARTIGO ORIGINAL**

---

***Baixa estatura na infância e síndrome de Turner: uma associação mais frequente do que se supõe****Short stature and Turner syndrome: an association more frequent than expected*

Nilma L. Viguetti e Andréa T. Maciel-Guerra

**Resumo**

A síndrome de Turner é uma causa bem conhecida de baixa estatura proporcionada em crianças do sexo feminino, mas sua frequência entre essas pacientes deve variar em diferentes populações. O estudo citogenético de 38 meninas com baixa estatura e bom desenvolvimento neuropsicomotor, sem levar em consideração a existência ou não de sinais dismórficos, revelou que pelo menos uma em cada oito são portadoras da síndrome de Turner. Essa é uma frequência inesperadamente alta numa população amplamente sujeita a fatores ambientais adversos que determinam deficiência de crescimento.

*J. Pediatr. (Rio) 1994; 70(3): 172-174: Síndrome de Turner, aberrações de cromossomos sexuais, distúrbios do crescimento*

**Introdução**

A avaliação e o tratamento de crianças com retardo de crescimento são freqüentes e complexos problemas para pediatras e geneticistas. Em uma amostra de crianças cuja estatura esteja pelo menos dois desvios-padrão (DP) abaixo da média ou abaixo do terceiro percentil é esperado que cerca de 20% tenham baixa estatura patológica, e que as restantes sejam portadoras de baixa estatura familiar ou retardo constitucional de crescimento<sup>1</sup>. Na prática, verifica-se, ainda, que a maioria das crianças cuja estatura está pelo menos três DP abaixo da média para a idade são portadoras de algum quadro patológico<sup>2</sup>.

Entre as causas genéticas de baixa estatura patológica, temos hereditárias monogênicas e poligênicas e aberrações cromossômicas numéricas e estruturais, envolvendo autosomos e cromossomos sexuais.

**Abstract**

Turner syndrome is a well-known cause of proportionate short stature in girls, but its frequency among these patients must vary in different populations. In Brazil, the cytogenetic study of 38 short girls without psychoneuromotor retardation, and without taking into account the presence or absence of dysmorphic signs, revealed that at least 1:8 had Turner syndrome. This is an unexpectedly high frequency in a population which is largely subject to adverse environmental conditions leading to growth deficiency.

*J. Pediatr. (Rio). 1994; 70(3):172-174: Turner's syndrome, sex chromosome abnormalities, growth disorders*

Em um estudo sobre nanismo realizado por Phadke *et al*<sup>3</sup>, com especial referência à citogenética, observou-se que, dentre 241 casos de baixa estatura, 101 (41,5%) apresentavam aberrações cromossômicas. Dentre eles, 68 (28,2%) eram portadores de síndrome de Down, 29 (11,44%) apresentavam aberrações de cromossomos sexuais, 1 a síndrome de Edwards, 1 a síndrome de Patau, 1 uma deleção do braço curto do cromossomo 22 e 1 uma deleção do braço curto do cromossomo 18. Logicamente, portanto, numa amostra de pacientes do sexo feminino com bom desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), os achados citogenéticos anormais estariam praticamente restritos às aberrações dos cromossomos sexuais.

São poucos os serviços de citogenética médica em nosso país, e é alto o custo do exame de cariótipo. Tendo em vista que o estudo cromossômico, em caso de baixa estatura proporcionada em crianças com bom DNPM, acaba sendo indicado, principalmente, para detecção das portadoras de síndrome de Turner, este trabalho teve por objetivo determinar a incidência desse tipo de aberração nessas pacientes.



### Casuística em métodos

A casuística utilizada constituiu-se de 38 pacientes do sexo feminino, com baixa estatura proporcionada e bom DNPM, com idades variando de 1 a 16 anos, sendo 23 acompanhadas pelo ambulatório de Pediatria, 6 pelo de Genética do Hospital de Clínicas da UNICAMP, e 9 pelo ambulatório de Pediatria do Centro de Saúde Escola de Paulínia. Os colegas que indicaram a coleta dos exames estavam cientes da necessidade de incluir na amostra todas as pacientes com essas características, e não apenas aquelas com sinais clínicos que lhes sugerisse a síndrome de Turner. A curva utilizada para caracterizar a baixa estatura foi a do NCHS<sup>4</sup>, incluindo-se na casuística as pacientes cuja estatura se encontrasse abaixo do 2º DP.

Em todas as pacientes, foram realizados o exame de cromatina X, por meio de esfregaços de células de mucosa bucal, e o estudo do cariótipo em cultura de linfócitos de sangue periférico com técnicas de bandamento G e Q. Foram analisadas, no mínimo, 50 metáfases de cada paciente.

### Resultados

Das 38 pacientes estudadas, 7 (18,4%) eram portadoras de aberrações dos cromossomos sexuais, sendo 2 com cariótipo 45,X,2 mosaicos 45,X/46,XX, 2 isocromossomos de braço longo do cromossomo X (46,X,i(Xq)) e 1 cariótipo 45,X/46,X+mar. Nesse último caso, a hipótese de que o cromossomo de origem desconhecida (marcador) fosse um fragmento de cromossomo Y foi descartada, por meio de hibridização com sondas específicas para seqüências de DNA desse cromossomo.

Das 6 pacientes triadas a partir do ambulatório de Genética, 3 eram portadoras de síndrome de Turner (2 45,X e 1 46,X,i(Xq)). Embora não haja diferença estatística entre a frequência de síndrome de Turner nessa amostra e naquela do conjunto de pacientes encaminhadas de serviços de Pediatria ( $P=0,06$ ), achamos conveniente calcular a incidência desse tipo de aberração, subtraindo-as do total da amostra. Isso nos leva a 4/32 ou 12,5%.

Em 14 casos em que o cariótipo foi normal, encontramos uma frequência de cromatina X abaixo de 15% (8 das quais abaixo de 10%).

Das 7 portadoras de síndrome de Turner, 5 encontravam-se abaixo do 3º DP quanto à estatura. Entre as 31 não portadoras de aberrações dos cromossomos sexuais, 18 estavam entre o 2º e o 3º DP, e 13 abaixo do 3º. Não há, portanto, associação significativa entre a magnitude da baixa estatura e o encontro de anomalias dos cromossomos sexuais ( $P=0,16$ ).

### Discussão

Os resultados obtidos neste trabalho indicam que as aberrações dos cromossomos sexuais são responsáveis por uma parcela significativa dos casos de baixa estatura proporcionada em indivíduos do sexo feminino com bom desenvolvimento neuropsicomotor. No total da amostra, cerca de 1 em

cada 5 meninas é portadora da síndrome de Turner, e mesmo se não forem considerados os casos do ambulatório de Genética, ainda assim a frequência encontrada é alta (1:8).

Ao deixar de levar em conta, propositalmente, na obtenção da casuística, a existência ou não de sinais dismórficos que sugerissem a síndrome de Turner, procuramos reproduzir a situação dos médicos não especialistas em dismorfologia, particularmente aqueles que atuam fora do meio universitário, para quem a grande variabilidade fenotípica das portadoras dessa síndrome é um fator que dificulta consideravelmente a suspeita diagnóstica.

A detecção das portadoras de síndrome de Turner, a partir de um de seus sinais clínicos mais constantes, que é a baixa estatura, reveste-se, na verdade, de grande importância clínica. Nos casos em que há comprovação citogenética e/ou molecular da presença de cromossomo Y no cariótipo, bem como naqueles em que se observam fragmentos cromossômicos cuja origem não possa ser definida, a remoção do tecido gonadal está indicada pelo risco de virilização na puberdade e de surgimento de neoplasia gonadal<sup>5-7</sup>. Além disso, são necessárias diversas investigações clínicas e laboratoriais adicionais.

De fato, frente a uma portadora de síndrome de Turner, é essencial a pesquisa de cardiopatias congênitas, de malformações renais e/ou de vias urinárias, de hipoacusia e anomalias oculares, bem como um acompanhamento clínico rigoroso visando à detecção precoce de hipotireoidismo primário adquirido por tireoidite autoimune. Essas pacientes podem se beneficiar, ainda, de tratamento hormonal que propicie um aumento da estatura final; o uso do hormônio de crescimento, associado ou não a esteróides sexuais, tem se mostrado particularmente eficaz<sup>8-9</sup>. Será também necessária terapia de substituição com estrógenos e progestágenos para que possam desenvolver caracteres sexuais secundários e menstruar regularmente. Finalmente, o prognóstico praticamente fechado quanto à esterilidade torna aconselhável um acompanhamento psicológico.

Dentre os casos com frequência de cromatina X abaixo do limite inferior de 15% e cariótipo normal, é possível que alguns se devam a um criptomosaicismo com linhagem 45,X não detectável com a metodologia utilizada. A realização de estudos complementares, como o estudo do cariótipo em cultura de fibroblastos de pele, poderia vir a revelar uma frequência de síndrome de Turner ainda maior na amostra estudada.

As frequências relativas das condições patológicas que determinam baixa estatura devem obviamente variar em diferentes populações. Em nosso meio, onde as condições sócio-econômicas adversas devem ser responsáveis por um grande número de doenças adquiridas que afetam o crescimento, a frequência de síndrome de Turner encontrada foi inesperadamente alta, mesmo considerando as inevitáveis distorções de averiguação.

Na prática clínica pediátrica, deve-se ter em mente que a baixa estatura não é somente um dos sinais mais constantes

da síndrome de Turner, pode ser de fato o único. Conseqüentemente, a análise cromossômica está sempre indicada nas meninas com deficiência de crescimento.

#### **Agradecimentos**

As autoras agradecem aos médicos pediatras André

Moreno Morcillo, Denise Barbieri Marmo, Gil Guerra Júnior, e demais colegas do Departamento de Pediatria pela seleção das pacientes, aos técnicos do laboratório de Citogenética Humana do Departamento de Genética Médica e à docente por ele responsável, Prof<sup>a</sup> Dra. Christine Hackel, todos da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

#### **Referências bibliográficas**

1. Rudman D, Kutner MH, Blackston RD, et al. Normal variant short stature: subclassification based on responses to exogenous human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49(1): 92-99.
2. Rimón DL, Borochowitz Z, Horton WA. Short stature - physiology and pathology. *West J Med* 1986; 144:710-721.
3. Phadke MA, Mutalik GS, Sainani GS et al. A study of dwarfism with special reference to chromosomal aberrations. *Indian Pediatr* 1978; 15(5); 409-12.
4. National Center for Health Statistics - USA. Monthly Vital Statistics Report 1976; 25(3):1.
5. Kocova M, Siegel SF, Wenger SL et al. Detection of Y chromosome sequences in Turner's syndrome by Southern Blot analysis of amplified DNA. *Lancet* 1993; 342(8864): 140-143.
6. Krasna IH, Lee MI, Smilow P et al. Risk of malignancy in bilateral streak gonads: the role of the Y chromosome. *J Pediatr Surg* 1992; 27(11): 1376-80.
7. Saenger P. Clinical review 48: The current status of diagnosis and therapeutic intervention in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(2): 297-301.
8. Rosenfeld RG, Frane J, Attie KM, et al. Six-year results of a randomized, prospective trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome. *J Pediatr* 1992; 121(1): 49-55.
9. Rosenfeld RG. Long-term results of GH therapy in Turner syndrome. In: Hibi I, Takano K (eds), *Basic and clinical approach to Turner syndrome*, Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1993:339-44.