



Artigo Revisão

Síndrome de Turner: Implicações na Idade Adulta



Joana Reis Guiomar ^{a,*}, Margarida Bastos ^a, Diana Festas Silva ^a, Carolina Moreno ^a,
Isabel Paiva ^a

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-06-16

Accepted/Aceite: 2021-01-11

Publicado / Published: 2021-08-05

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Adulto;
Comorbilidade;
Síndrome de Turner.

Keywords:

Adult;
Comorbidity;
Turner Syndrome.

R E S U M O

A síndrome de Turner é a alteração cromossómica mais comum em mulheres, causada pela ausência total ou parcial do cromossoma X. Caracteriza-se por baixa estatura, disgenesia gonádica e envolvimento multissistémico, condicionando um aumento da morbilidade, mortalidade e redução significativa da qualidade de vida. Considera-se, assim, fundamental uma abordagem integrada e multidisciplinar destas mulheres na idade adulta. Este artigo procura descrever as principais implicações da síndrome de Turner na idade adulta bem como rever as mais recentes recomendações para o seu seguimento médico.

Turner's Syndrome: Implications for Adult Life

A B S T R A C T

Turner syndrome is the most common chromosomal abnormalities in women, due to total or partial loss of the X chromosome. It is characterized by short stature, gonadal dysgenesis and systemic involvement, that leads to an increase in morbidity and mortality and a decrease in quality of life. Therefore, a multidisciplinary approach to these women in adulthood is mandatory. This article aims to describe the main implications of Turner syndrome and provide recommendations for its management in adult life.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: joanaguiomar@hotmail.com (Joana Reis Guiomar)
Praceta Professor Mota Pinto, 3004-561 Coimbra, Portugal

Introdução

A síndrome de Turner constitui uma das alterações cromossômicas mais comuns, causada pela ausência total ou parcial do cromossoma X, com ou sem mosaïcismo, em indivíduos fenotipicamente femininos. Associa-se a um envolvimento sistêmico com múltiplos achados clínicos que, classicamente, incluem baixa estatura, disgenesia gonádica e linfedema congênito.¹

Tem uma incidência anual de 1/2500 a 1/3000 nascimentos do sexo feminino² e estima-se que afete aproximadamente 3% dos fetos femininos, mas a elevada ocorrência de abortos espontâneos faz com que apenas 1% destes fetos sobreviva até ao termo da gravidez.³ O principal foco dos cuidados de saúde vai desde o diagnóstico pré-natal ou após o nascimento até à idade pediátrica e adolescência. No entanto, atualmente, tornou-se mais evidente que, na idade adulta, as mulheres com ST estão mais suscetíveis a alguns distúrbios como patologia cardiovascular, endócrina, renal, ortopédica, gastrointestinal, oftalmológica, entre outras, que parecem levar a um significativo aumento da morbidade, da mortalidade e a uma diminuição da qualidade de vida.⁴

Neste contexto, considera-se fundamental a vigilância multidisciplinar das mulheres adultas com ST. Neste artigo procura-se fazer uma revisão das principais implicações associadas à ST na idade adulta segundo as mais recentes recomendações para o seguimento médico.

Genética

A ST, citogeneticamente, pode ser caracterizada por: monossomia do cromossoma X, presença de um cromossoma X anormal ou mosaïcismo com outra linha celular e 45 X. A monossomia X é o cariótipo mais comum, que resulta de um anormal emparelhamento dos cromossomas sexuais durante a meiose materna e paterna ou por perda cromossômica durante a gametogénese. Na maioria dos casos o cromossoma X tem origem materna, no entanto, não parecem existir fenómenos de *imprinting*, já que o fenótipo não varia consoante o cromossoma X seja de origem materna ou paterna.⁵ As anomalias estruturais do cromossoma X resultam em quebras no cromossoma X com o subsequente rearranjo de sequências do cromossoma.³ O mosaïcismo resulta da não disjunção cromatídica nas primeiras divisões do zigoto, resultando em 2 ou mais clones celulares.

Apesar de nem sempre se verificar uma relação genótipo-fenótipo, existem algumas particularidades associadas a subgrupos de diferentes cariótipos. Assim, o cariótipo 45 X está associado a um fenótipo mais grave e, mais frequentemente, a linfedema. Recentemente, tem vindo a aumentar a frequência de mulheres com mosaïcismo 45 X/46 XX que têm um fenótipo mais fruste, das quais 40% apresentam puberdade e menarca espontâneas, apesar de ser comum a evolução para falência ovárica precoce. O cromossoma X em anel está associado a distúrbios neuropsiquiátricos com escassas anomalias estruturais congénitas. O isocromossoma Xq é a anomalia estrutural mais comum e está associada a doenças autoimunes, otites de repetição e diminuição da acuidade auditiva.¹ A presença de material genético do cromossoma SRY (45 X/46 XY) aumenta o risco de desenvolvimento de gonadoblastoma, um tumor raro que surge quase exclusivamente em gonadas disgenéticas na presença de mosaïcismo Y. Por este motivo recomenda-se a pesquisa de material genético Y por técnicas de DNA ou FISH (*fluorescence in situ hybridization*) em todos os casos de ST associados à existência de fragmentos cromossômicos de origem desconhecida ou a sinais de virilização.

Manifestações Clínicas e Diagnóstico

Na ST existe um amplo quadro clínico que pode ir desde fenótipos graves com baixa estatura severa, disgenesia gonádica, linfedema, cardiopatia e dismorfia facial até a fenótipos mais ligeiros, com pequena redução da estatura ou falência ovárica prematura.^{1,3} Também as manifestações clínicas variam com a idade.

A **Tabela 1** ilustra as principais características clínicas associadas à ST e a sua prevalência aproximada.

Tabela 1. Manifestações clínicas mais comuns nas mulheres com síndrome de Turner e a sua prevalência estimada

Manifestação clínica	Frequência
Atraso no crescimento	95%-100%
Endocrinopatias	
Excesso de peso e obesidade	15%-50%
Intolerância à glicose	10%
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	15%-30%
Dislipidemia	50%
Tiroidite com hipotiroidismo	70%
Patologia Cardiovascular	
Malformações cardiovasculares	25%-50%
Válvula aórtica bicúspide	14%-34%
Coartação da aorta	7%-14%
Aneurisma/dilatação da aorta	3%-42%
Hipertensão arterial	40%
Patologia Ortopédica e Osteoarticular	
Diminuição da densidade mineral óssea	50%-80%
Escoliose	20%-30%
Cubitus Valgus	50%
Micrognatia	60%
Patologia gastrointestinal e hepática	
Elevação das enzimas hepáticas	20%-80%
Doença Celíaca	8%
Doença Inflamatória Intestinal	0,15%-3%
Patologia Renal	
Duplicação total ou parcial do sistema pielocalicial	15%
Rim em ferradura	10%
Patologia Dermatológica	
Nevos melanocíticos	50%
Linfedema das mãos e pés	25%
Patologia Oftalmológica	
Erros de refração	40%
Estrabismo	30%
Ptose	10%
Patologia Otorrinolaringológica	
Hipoacusia	65%
Otites médias agudas	60%
Deformidades do ouvido externo	15%

Adaptado de Claus H, *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-G70.⁶

No período pré-natal, os achados ecográficos fetais como: higroma cístico, hidropsia fetal, edema subcutâneo, encurtamento do fémur, aumento da translucência da nuca e malformações cardíacas e renais, devem levantar a suspeita de ST. Nos recém-nascidos, as características mais frequentemente associadas à ST são: edema das mãos e dos pés, baixa implantação das orelhas e cabelo, hipoplasia da mandíbula, cardiopatia congénita do coração esquerdo. O diagnóstico na infância surge frequentemente a partir

do estudo de baixa estatura e outras características como cubitus valgus, displasia ungueal, nevos pigmentados, encurtamento do 4º metacarpo, palato em ogiva e história de otite média crônica.⁶ Já na adolescência, o atraso pubertário ou amenorreia primária não esclarecida são as principais características associadas à ST. Por fim, em alguns casos, o diagnóstico é realizado já em idade adulta, maioritariamente, na sequência da investigação de situações de infertilidade.^{7,8}

Em todos os indivíduos do sexo feminino que apresentem achados típicos da doença deve realizar-se o cariótipo, como método de diagnóstico da ST. Pode ser feito em qualquer idade, sendo os picos do diagnóstico a idade fetal, lactentes, pré-puberdade (8 e 12 anos) e durante a adolescência tardia/jovem adulta.⁹ No período pré-natal a confirmação por cariótipo pode ser realizada por biópsia das vilosidades coriônicas ou através da amniocentese. No período pós-natal, o cariótipo, geralmente de sangue periférico, identifica pelo menos 10% dos mosaicismos com limite de confiança de 95%. Metáfases adicionais podem ser realizadas por técnica de FISH em casos de forte suspeita de mosaicismos não detetado. Quando o cariótipo de sangue é normal e mantém-se a forte suspeita clínica de ST, um segundo tecido, habitualmente a pele, pode ser examinado.¹⁰

Transição da Adolescência para a Idade Adulta

O acompanhamento médico tem sido focado, sobretudo, no diagnóstico precoce e no seguimento em idade pediátrica, com especial atenção à estatura e à indução pubertária.¹¹ No entanto, nas últimas décadas, começou a ser notório que mulheres com ST são mais suscetíveis a alguns distúrbios que começam ou progredem na vida adulta, tais como: osteopenia/osteoporose, hipotireoidismo, diabetes mellitus (DM), dislipidemia, patologia cardíaca e nefro-urológica não congénita. A morbilidade e mortalidade é, significativamente, mais alta nestas mulheres, com uma esperança média de vida reduzida em cerca de 13 anos, à custa, maioritariamente, de doença cardiovascular e complicações da diabetes.^{12,13}

Idealmente o processo de transição dos cuidados médicos deve ser realizado por um período de gestão partilhada entre o pediatra, o endocrinologista e outros médicos especialistas responsáveis pelo seguimento na idade adulta de modo a garantir uma transição bem-sucedida da vigilância médica.^{6,8}

Vigilância na Idade Adulta e Comorbilidades Associadas

Durante a transição para a idade adulta as mulheres com ST devem ser submetidas a uma avaliação clínica detalhada, tendo em consideração não só as condições específicas associadas à ST, como também o rastreio de outras patologias com prevalência aumentada. Todas as patologias previamente identificadas e acompanhadas durante a idade pediátrica devem manter seguimento individualizado e especializado na idade adulta. A vigilância médica anual deve incluir exame físico detalhado com avaliação do peso e perímetro abdominal, tensão arterial, auscultação cardiopulmonar, exame físico à tiroide, exame mamário e exame ginecológico. A avaliação analítica deve ser realizada anualmente, devendo incluir hemograma com fórmula leucocitária, glicose plasmática e HbA1c, função renal, enzimas hepáticas, perfil lipídico, função tiroideia (TSH e T4 livre) e doseamento de vitamina D. A Tabela 2 esquematiza as recomendações para o seguimento das mulheres com ST.

Tabela 2. Recomendações para o seguimento das mulheres com ST ao diagnóstico e na idade adulta

	Ao diagnóstico	Seguimento na idade adulta
Avaliação Médica:	I	Anual
História clínica		
Exame físico (peso, altura, perímetro abdominal, tensão arterial, auscultação cardiopulmonar, exame físico à tiroide, exame mamário e exame ginecológico, avaliação dermatológica)		
Avaliação analítica:	I	Anual
Hemograma com fórmula leucocitária		
Glicose plasmática e HbA1C		
Função renal (ureia e creatinina)		
Perfil lipídico (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicéridos)		
Enzimologia hepática (aminotransferases, GGT e fosfatase alcalina)		
Função tiroideia (TSH e T4 Livre)		
Doseamento de 25-hidroxivitamina D		
Avaliação Cardiovascular:	I	A cada 5 anos e antes do planeamento de gravidez
Eletrocardiograma		
Ecocardiograma transtorácico		
Ressonância magnética cardíaca e dos grandes vasos		
Densitometria óssea		A cada 5 anos
Rastreio doença celíaca		Se sintomas sugestivos
Ecografia renal	I	Sempre que justificável
Avaliação oftalmológica	I	Sempre que justificável
Audiometria	I	A cada 3-5 anos
Intervenção psicológica		Sempre que justificável

Adaptado de Claus H, 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-G70.6; Collet-Solberg PF, et al. Endocrine diseases, perspectives and care in Turner syndrome. Arq Bras Endocrinol Metab. 2012;55:8.²⁰

As principais alterações da síndrome que devem ser avaliadas e orientadas são:

1. Patologia endócrina e metabólica

O excesso de peso e a obesidade são características comuns na ST. A terapêutica hormonal durante a infância e adolescência pode mitigar algumas destas alterações.^{14,15} Dado o risco aumentado de complicações cardiovasculares torna-se fundamental o controlo do peso e a adoção de estilos de vida saudáveis desde a infância. Neste sentido, recomenda-se o aconselhamento nutricional e o incentivo à prática regular de exercício físico individualizado.⁶

A homeostasia da glicose está alterada por vários mecanismos que incluem a disfunção da célula β , o aumento da resistência periférica à insulina e a hiperinsulinemia.^{16,17} O risco de DM tipo 1 e tipo 2 está aumentado dez e quatro vezes, respetivamente, em qualquer idade.^{18,19} A terapêutica da baixa estatura com doses supra-fisiológicas de somatotropina (hormona do crescimento) não parece aumentar este desequilíbrio metabólico. Recomenda-se, assim, a avaliação anual da HbA1c e glicose plasmática a partir dos 10 anos de idade. Se confirmado o diagnóstico de DM deve-se pesquisar a presença de auto-anticorpos associados à DM tipo 1. Os autoanticorpos mais reconhecidos são: anti-ilhéus de Langerhans (ICA), anti-insulina (IAA), anti-tirosina fosfatase (IA2),

anti-GAD (GADA) e os Acs anti-ZnT86.

Anomalias no perfil lipídico com aumento do colesterol LDL e triglicéridos e diminuição do colesterol HDL também são mais comuns nestas mulheres. A etiologia parece ser multifatorial sendo apontadas como principais causas a alteração da composição corporal, a insulinoresistência e a terapêutica com estrogénios.²⁰ Cerca de 50% das doentes, aos 21 anos, apresentam dislipidemia,²¹ o que vai contribuir para o aumento do risco de complicações cardiovasculares. A partir dos 18 anos de idade, deve fazer-se avaliação regular do perfil lipídico quando existir pelo menos um fator de risco cardiovascular. O tratamento da dislipidemia segue as recomendações para a população em geral.⁶

Cerca de 70% das mulheres com ST apresenta hipotireoidismo primário e habitualmente de causa autoimune.⁴ A tiroidite de Hashimoto é a mais frequente, no entanto a incidência de hipertireoidismo por doença de Graves também parece estar aumentada.^{22,23} Mulheres com isocromossoma (46 XI(Xq)) têm uma prevalência particularmente aumentada de patologia autoimune da tireóide.³ É comum a manifestação da doença ser em idade precoce, estando a sua prevalência aumentada com o avançar da idade. A pesquisa de anticorpos anti tireóides é habitualmente recomendada na altura do diagnóstico da disfunção tireoideia e a vigilância da função tireoideia deve ser pelo menos anual.⁶

Outras doenças auto-imunes endocrinológicas enquadradas na síndrome poliglandular autoimune tipo 2 são raras, apesar de terem prevalência aumentada na ST.

2. Patologia cardiovascular

A patologia cardiovascular representa uma das principais causas de morbimortalidade na ST, com uma incidência maior nas mulheres com cariótipo 45X, comparativamente aos mosaicismos ou outras anomalias estruturais do cromossoma X. As malformações cardíacas congénitas ocorrem em 23%-50% das mulheres, sendo as cavidades cardíacas esquerdas mais frequentemente envolvidas, com uma prevalência estimada de 15%-30% com válvula aórtica bicúspide e 7%-18% com coarctação da aorta.²⁴ Por outro lado, a arteriopatia generalizada é comum, sendo um fator de risco independente para a dilatação da aorta torácica. A dissecação aórtica tem uma prevalência estimada em cerca de 40 casos por 100 000 habitantes/ano, sendo cerca de sete vezes superior à da população em geral.²⁵

Mais recentemente também outros distúrbios cardiovasculares como hipertensão arterial, doença cardíaca isquémica e doença cerebrovascular se revelaram como fatores major para a redução da esperança média de vida nestas mulheres. A hipertensão arterial parece surgir numa idade precoce, podendo atingir até 40% das mulheres na idade adulta. Na maioria das vezes é idiopática, no entanto, a prevalência aumentada de alterações renais também pode contribuir para este aumento. A prevalência aumentada da doença cardíaca isquémica e doença cerebrovascular pode estar simplesmente relacionada com a hipertensão arterial ou a presença de outros fatores de risco cardiovasculares.²⁶

O rastreio de distúrbios cardiovasculares deve ser iniciado desde o diagnóstico com avaliação da tensão arterial nos 4 membros, eletrocardiograma, ecocardiograma transtorácico (ETT) e ressonância magnética cardíaca (RMC) e dos grandes vasos. Posteriormente, a vigilância deve ser mantida com exame físico anual e ETT ou RMC a cada 5 anos e sempre antes de planeamento de gravidez.⁶

3. Patologia ortopédica e osteoarticular

Alterações músculo-esqueléticas são muito frequentes nas mulheres com ST e muitas delas estão associadas ao fenótipo,

tais como: pescoço curto por hipoplasia das vertebra cervicais, razão segmento superior/inferior aumentada, palato em ogiva, alterações da ossificação dentária e micrognatia, *cubitus valgus* ou deformidade de Madelung (desvio externo e dorsal do rádio, com subluxação do cúbito distal).²⁷ Cerca de 20% a 30% das mulheres com ST tem escoliose. A sua etiologia é multifatorial e o risco aumenta com a idade e com a estatura.

Existe um risco acrescido de fraturas, mesmo com densidade mineral óssea normal.²⁸ Este facto parece estar relacionado com uma deficiência seletiva do osso cortical, independentemente do hipogonadismo. De ressaltar ainda que nas mulheres com deficiente ou ausência de terapêutica estrogénica podem ocorrer alterações do osso trabecular e risco de fraturas vertebrais, sobretudo após os 45 anos.²⁹ Assim, recomenda-se a realização de densitometria óssea após o início da terapêutica de substituição hormonal.

A diminuição do aporte de cálcio, bem como a deficiência de vitamina D também podem contribuir para o aumento do risco de fraturas ósseas pelo que se recomenda a dieta com alimentos ricos em cálcio e o doseamento da 25-hidroxivitamina D anualmente, com a sua reposição adequada em situações de deficiência.

4. Patologia gastrointestinal e hepática

A prevalência da doença inflamatória intestinal (DII) está aumentada nas mulheres com ST (0,15%-3%),³⁰ particularmente na presença do cariótipo Xq. Os sintomas tendem a aparecer na juventude e habitualmente são mais exuberantes comparativamente à população em geral. Recomenda-se que na presença de dor abdominal, diarreia, hemorragia intestinal e/ou perda de peso involuntária se faça a avaliação para DII6.

A doença celíaca tem também uma prevalência aumentada e habitualmente com sintomas logo na idade pediátrica. Neste sentido, é aconselhável o rastreio com doseamento dos anticorpos anti transglutaminase a partir dos 2-3 anos de idade e posteriormente a cada 2 anos, durante a infância e adolescência. Na idade adulta o rastreio deve ser realizado sempre que haja sintomas sugestivos.³¹

Um dos achados mais comuns na ST é a elevação assintomática das enzimas hepáticas, com uma prevalência variável entre 20% a 80%, por mecanismos ainda não completamente esclarecidos.³ A terapêutica com estrogénios, por via oral ou transdérmica, tem demonstrado uma melhoria e por vezes até normalização das enzimas hepáticas. Em casos de elevação importante das enzimas de padrão colestativo (GGT e fosfatase alcalina) deve ser avaliada a etiologia. A terapêutica com ácido ursodesoxicólico deve ser considerada.^{32,33}

5. Patologia renal

A patologia renal está presente em cerca de 24%-42% das mulheres. As alterações mais frequentes são: rim em ferradura, duplicação total ou parcial do sistema pielocalicial e malformações uretrais. A maioria destas alterações não acarreta significativa morbimortalidade, no entanto, podem resultar em infeções urinárias de repetição, hidronefrose ou hipertensão arterial de origem renovascular. As mulheres com ST devem ainda ser alertadas para a prevenção da infeção urinária.^{34,35} É importante a realização de ecografia renal aquando do diagnóstico de ST e manter a vigilância sempre que justificável.

6. Patologia dermatológica

As alterações dermatológicas são muito frequentes na ST. A presença de nevos melanocíticos ocorre em cerca de 50% das mulheres, apesar de ser controverso o aumento de risco de melanoma. Também são achados frequentes a psoríase, alopecia areata e o vitiligo.²⁷

O linfedema das mãos e pés é característico nas recém-nascidas. Habitualmente desaparece de forma espontânea nos primeiros 6 meses de vida. Por vezes, há recorrência na adolescência ou após início da terapêutica com estrogénios.³⁶

7. Patologia oftalmológica

Na ST os erros de refração estão presentes em cerca de 40%, com aumento da incidência da miopia e hipermetropia, comparativamente à população em geral. O estrabismo é também uma das alterações oftalmológicas mais comuns, atingindo cerca de um terço das mulheres.³⁷ Outros distúrbios incluem: ptose palpebral e ambliopia. A avaliação por Oftalmologia torna-se assim essencial, desde o diagnóstico e ao longo da vida, visando o rastreio e a correção precoce.⁶

8. Patologia otorrinolaringológica

As malformações craniofaciais condicionam uma incidência elevada de otites médias agudas de repetição. As alterações da audição estão presentes em cerca de 2/3 das mulheres com ST, maioritariamente nas com ausência do braço curto do cromossoma X ou cromossoma X isolado.³⁸ A avaliação otorrinolaringológica é crucial no sentido do tratamento precoce dos défices auditivos, de modo a evitar o aumento do risco de isolamento social, depressão e até demência. Recomenda-se a avaliação por audiometria a cada 3-5 anos, a partir do diagnóstico. Em caso de otite média a anti-bioterapia e a colocação de tubos de ventilação transtimpânicos, devem ser instituídas, quando indicado.^{38,39}

9. Função gonadal, fertilidade, técnicas de reprodução medicamente assistidas e gravidez

O hipogonadismo hipergonadotrófico e a amenorreia primária ou secundária pela disgenesia gonádica são características comuns na ST. Aproximadamente um terço das mulheres apresenta telarca espontânea e apenas 6% apresenta ciclos menstruais regulares. Assim, na grande maioria das mulheres com ST, recomenda-se a terapêutica hormonal de substituição (THS) para indução da puberdade, desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, normalização do crescimento uterino e alcance do pico de massa óssea.⁶ Atualmente, recomenda-se iniciar THS, com estrogénios, aos 11-12 anos, na ausência de desenvolvimento pubertário e níveis aumentados de gonadotrofinas. As formulações transdérmicas devem ser preferidas, devendo-se iniciar com doses baixas de estrogénio (3-7 µg/dia) com incremento progressivo da dose a cada 6 meses, durante um período de 2-3 anos até à dose de 25-100 µg/dia. Se escolhida a formulação oral recomenda-se iniciar estradiol 0,25 mg/dia com aumento progressivo até à dose 2-4 mg/dia. A associação do progestativo deve ocorrer ao fim de dois anos de terapêutica estrogénica ou após hemorragia de privação. Deve preferir-se o uso de progesterona micronizada ou medroxiprogesterona por estarem associadas a baixo risco de neoplasia da mama, apesar de, nestas mulheres o risco de cancro da mama ser baixo e a THS não parecer aumentar este risco. As doses recomendadas são 100-200 mg/dia de progesterona micronizada ou 5-10 mg/dia de medroxiprogesterona do 20º ao 30º dia do ciclo menstrual. Esta abordagem sequencial combinada está associada à presença de hemorragia de privação e é preferida pelas mulheres mais jovens, enquanto que as formulações contínuas combinadas evitam a hemorragia uterina sendo preferível, habitualmente, por mulheres mais velhas.⁴⁰ Os contraceptivos orais combinados são considerados também uma opção nestas mulheres, na idade adulta, dado o seu uso prático e efeito anti contraceptivo. Deve preferir-se o uso de progestativos de segunda (levonorgestrel) ou

terceira geração (gestodeno e desogestrel) pelos seus efeitos anti androgénicos, associado a etinilestradiol em doses $\geq 0,03$ mg. A combinação valerato de estradiol e dienogest também pode ser usada nestas mulheres. No entanto, não se recomenda o uso de contraceptivos orais combinados em mulheres com: baixa densidade mineral óssea, antecedentes de enxaqueca, HTA e elevado risco tromboembólico. A escolha da THS deve ser individualizada, tendo em conta não só a preferência da mulher, como também eventuais patologias associadas.

A THS deve ser mantida enquanto os benefícios superarem os riscos, habitualmente, até à idade da menopausa. Após a idade da menopausa a eventualidade de manter a terapêutica estrogénica de substituição deve seguir as mesmas recomendações das restantes mulheres pós-menopáusicas.⁶

A disgenesia gonádica primária ou a falência ovárica precoce condicionam infertilidade. Apenas em 4%-8% das mulheres com ST ocorre gravidez espontânea, com taxas de aborto espontâneo na ordem dos 40% e risco elevado de malformações congénitas (34%). É por isso recomendável informar estas mulheres que a probabilidade de conceção espontânea diminui rapidamente com a idade. Em idade jovem poderá ser aconselhada a criopreservação de ovócitos após hiperestimulação ovárica como uma possível opção de preservação da fertilidade.⁴¹

Em caso de infertilidade, a gravidez poderá ser possível através da doação de oócitos e fertilização in vitro, com implementação após preparação do endométrio com esquemas baseados em estrogénios. Contudo, também nestes casos a taxa de aborto espontâneo parece ser elevada, variando de 16% a 80% das gravidezes. A terapêutica de substituição hormonal inadequada, úteros estruturalmente anormais e a presença de mecanismos autoimunes e/ou diminuição da receptividade do endométrio devido ao hipogonadismo a longo prazo, parecem estar na génese para o aumento da taxa de abortos espontâneos nas mulheres com ST.⁴²

Também a gravidez nas mulheres com ST acarreta um maior risco de complicações obstétricas, nomeadamente distúrbios hipertensivos e pré-eclâmpsia. O risco de progressão para dissecção da aorta está aumentado na gravidez, embora pareça ser devido ao aumento da carga hemodinâmica e não ao aumento dos estrogénios circulantes.³ Os partos por cesarianas são também mais frequentes, com taxas que rondam os 31% a 85% em gestações únicas.⁴³

10. Malignidade

O risco relativo de neoplasias, no geral, não parece estar aumentado na ST44, contudo, o risco de cancro do cólon é 5 vezes superior. A associação da ST com o cancro do cólon ainda não é clara. O facto das mulheres com ST terem um aumento significativo da prevalência de doença inflamatória intestinal pode justificar o aumento do risco de malignidade. Também a deficiência prolongada de estrogénios parece desempenhar um papel importante na patogénese do cancro do cólon.

A presença do mosaicismo com presença de material do cromossoma Y (SRY+) acarreta um risco aumentado de 7%-10% de gonadoblastoma. Nos gonadoblastomas 60% sofrem transformação maligna, dos quais 50% desenvolvem disgerminomas e 10% outros tumores das células germinativas. Nestas situações, a gonadectomia profilática em idade pubertária é recomendada.⁴⁵

11. Desenvolvimento psicossocial e comportamento

As portadoras de ST têm inteligência normal com desenvolvimento motor e cognitivo adequados. No entanto são mais comuns as dificuldades na memória não-verbal, funções executivas

e concentração. A existência do cromossoma X em anel aumenta o risco de atraso cognitivo.¹ Em idade jovem é mais frequente o isolamento social associado à imaturidade e ansiedade generalizada.

Estas mulheres têm, habitualmente, atividades profissionais abaixo do esperado para o seu nível educacional, assumindo especial dificuldade em tarefas que exigem resposta rápida e multifacetada. Contudo, muitas delas atingem o ensino superior e têm carreiras profissionais consideradas de sucesso.^{46,47}

As recomendações sugerem avaliação neuropsicológica periódica e apoio psicológico individualizado de modo a facilitar o processo de desenvolvimento de planos de autoestima e estratégias de integração na sociedade.⁴⁸

Conclusão

A ST tem uma prevalência de cerca 25 a 50 por 100 000 mulheres.⁶ Estas mulheres têm um aumento de risco significativo de várias patologias que muitas vezes começam na infância e progridem na vida adulta requerendo um acompanhamento regular e especializado. Após o *terminus* da puberdade e do crescimento, o seguimento deve ser mantido por uma equipa multidisciplinar no sentido de assegurar a vigilância de todas as condições clínicas associadas a esta síndrome.

Dada a diversidade de patologia endócrina da ST ao longo da vida, o médico endocrinologista é fundamental e indispensável nessa equipa multidisciplinar. O endocrinologista deve conhecer os diferentes aspetos inerentes a esta síndrome, centrando nele a ação dos cuidados, permitindo uma abordagem holística a longo prazo e assim, promover um aumento significativo da qualidade e esperança média de vida destas mulheres.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Sybert PV, Elizabeth McCauley E. Turner's Syndrome. N Eng J Med. 2004;351: 1227-38.
2. Vincet AJ, Nguyen HH, Ranasinha S, Vollenhoven B. Increased detection of co-morbidities with evaluation at a dedicated adult Turner syndrome clinic. Climacteric. 2017;20:442-7. doi:10.1080/13697137.2017.1350841
3. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JA. Turner's syndrome in adulthood. Endocr Rev. 2002;23:120-40. doi: 10.1210/edrv.23.1.0457.
4. Castelo-Branco C. Management of Turner syndrome in adult life and beyond. Maturitas. 2014;79:471-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.08.011.5. Carla Laranjeira C, Cardoso H, Borges T. Síndrome de Turner. Acta Pediatr Port. 2010;41:38-43.

6. Claus H, Gravholt CH, Niels HA, Conway S, Dekkers OM, Geffner M, 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-G70.
7. Davenport M. Approach to the patient with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2010;25:1487-95. doi:10.1210/jc.2009-0926.
8. Rappold G, Blum W, Shavrikova E, Crowe B, Roeth R, Quigley C, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. J Med Genet. 2007;44:306-13. doi:10.1136/jmg.2006.046581.
9. Santos V, Marçal M, Amaral D, Pina R, Fonseca, G. Síndrome de Turner da criança ao adulto. Uma abordagem multidisciplinar. Acta Med Port. 2010;23:873-82.
10. Carolyn A. Bondy for the Turner Syndrome Consensus Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:10-25.
11. Devernay M, Ecosse E, Coste J, Carel JC. Determinantes of medical care for young women with Turner Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:3408-13.
12. Sybert V, McCauley E. Turner's syndrome. N Engl J Med. 2004;351:1227-38.
13. Giordano R, Forno D, Lanfranco F, Manieri C, Ghizzoni L, Ghico E. Metabolic and cardiovascular outcomes in a group of adult patients with Turner's Syndrome under hormonal replacement therapy. Eur J Endocrinol. 2011;164:819-26. doi: 10.1530/EJE-11-0002.
14. Wooten N, Bakalov VK, Hill S, Bondy CA. Reduced abdominal adiposity and improved glucose tolerance in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:2109-14. doi:10.1210/jc.2007-2266.
15. Ari M, Bakalov VK, Hill S, Bondy CA. The effects of growth hormone treatment on bone mineral density and body composition in girls with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:4302-5. doi:10.1210/jc.2006-1351.
16. 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. doi:10.1210/jc.2004-0122.
17. Hjerrild BE, Holst JJ, Juhl CB, Christiansen JS, Schmitz O, Gravholt CH. Delayed β -cell response and glucose intolerance in young women with Turner syndrome. BMC Endocr Disord. 2011;11:6. doi: 10.1186/1472-6823-11-6.
18. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. J Clin Epidemiol. 1998;51:147-158. doi:10.1016/S0895-4356(97)00237-0.
19. Bakalov VK, Cooley MM, Troendle J, Bondy CA. The prevalence of diabetes mellitus in the parents of women with Turner's syndrome. Clin Endocrinol. 2004;60:272. doi:10.1046/j.1365-2265.2004.01971.x
20. Collet-Solberg PF, Gallicchio CT, Coelho SM, Siqueira RA, Alves ST, Guimarães MM. Endocrine diseases, perspectives and care in Turner syndrome. Arq Bras Endocrinol Metab. 2012;55-8.
21. Garden AS, Diver MJ, Fraser WD. Undiagnosed morbidity in adult women with Turner's syndrome. Clin Endocrinol. 1996;45:589-94.
22. Bakalov VK, Gutin L, Cheng CM, Zhou J, Sheth P, Shah K, et al. Autoimmune disorders in women with Turner syndrome and women with karyotypically normal primary ovarian insufficiency. J Autoimmun. 2012;38:315-321. doi:10.1016/j.jaut.2012.01.015
23. Aversa T, Lombardo F, Valenzise M, Messina MF, Sferlazzas C, Salzano G, et al. Peculiarities of autoimmune thyroid diseases in children with Turner or Down syndrome: an overview. Ital J Pediatr. 2015;41-39. doi:10.1186/s13052-015-0146-2.
24. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:4735-42. doi:10.1210/jc.2008-1049.
25. Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, Hjerrild BE, Ledet T, Djurhuus CB, et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. Cardiol Young. 2006;16:430-36. doi:10.1017/S1047951106000928.
26. Los E, Quezada E, Chen Z, Lapidus J, Silberbach M. Pilot study of blood pressure in girls with Turner syndrome: an awareness gap, clinical associations, and new hypotheses. Hypertension. 2016;68:133-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07065.
27. Elsheikh M, Dunger D, Conway G, Wass A. Turner's syndrome in adulthood. Endocr Rev. 2002;23:120-40.
28. Ross JL, Long LM, Feuillan P, Cassorla F, Cutler GB. Normal bone density of the wrist and spine and increased wrist fractures in girls with Turner's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1991;73:355-9. doi:10.1210/jcem-73-2-355.
29. Bakalov V, Bondy C. Fracture risk and bone mineral density in Turner syndrome. Rev Endocr Metab Disord. 2008; 9:145-51.

30. Price WH. A high incidence of chronic inflammatory bowel disease in patients with Turner's syndrome. *J Med Genet.* 1979;16:263–6. doi:10.1136/jmg.16.4.263.
31. Gravholt CH. Clinical practice in Turner syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2005;1:41–52. doi:10.1038/ncpendmet0024
32. Roulot D. Liver involvement in Turner syndrome. *Liver Int.* 2013;33:24–30. doi:10.1111/liv.12007.
33. Messina MF, Squadrito G, Valenzise M, Maimone S, Iannelli S, Arrigo T, et al. Fibroscan: a new noninvasive method for evaluation of liver dysfunction in Turner syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:183–8. doi:10.1111/j.13652362.2010.02397.x.
34. Pasquali L, d'Annunzio G, Gastaldi R, Di BE, Calcaterra V, Larizza D, et al. Collectrin gene screening in Turner syndrome patients with kidney malformation. *J Genet.* 2009;88:105–8. doi:10.1007/s12041-009-0015-0.
35. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4735–42. doi:10.1210/jc.2008-1049.
36. Rothbauer J, Driver S, Callender L. Describing lymphedema in females with Turner syndrome. *Lymphology.* 2015;48:139–52.
37. Denniston AK, Butler L. Ophthalmic features of Turner's syndrome. *Eye.* 2004;18:680–4.
38. Anderson H, Filipsson R, Fluor E, Koch B, Lindsten J, Wedenberg E. Hearing impairment in Turner's syndrome. *Acta Otolaryngol.* 1969;Suppl 247:1-26.
39. Dhooge IJ, De Vel E, Verhoye C, Lemmerling M, Vinck B. Otologic disease in Turner syndrome. *Otol Neurotol.* 2005;26:145–50. doi:10.1097/00129492-200503000-00003.
40. Klein OK, Rosenfield RL, Santen RJ, Aneta M, Gawlik AM, Backeljauw PF, et al. Estrogen replacement in Turner syndrome: literature review and practical considerations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:1790–803. doi: 10.1210/jc.2017-02183.
41. Birkebaek N, Cruger D, Hansen J, Nielsen J, Bruun-Petersen G. Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome. *Clin Genet.* 2002;61:35–9. doi:10.1034/j.13990004.2002.610107.x.
42. Hagman A, Kallen K, Barrenas ML, Landin-Wilhelmsen K, Hanson C, Bryman I, Wennerholm UB. Obstetric outcomes in women with Turner karyotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3475–82. doi:10.1210/jc.2011-1421.
43. Storgaard M, Loft A, Bergh C, Wennerholm UB, SoderstromAnttila V, Romundstad LB, et al. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation – a systematic review and metaanalysis. *BJOG.* 2016;124:561–72. doi: 10.1111/1471-0528.14257.
44. Hasle H, Olsen JH, Nielsen J, Hansen J, Friedrich U, Tommerup N. Occurrence of cancer in women with Turner syndrome. *Br J Cancer.* 1996;73:1156-9.
45. Saenger P, Wikland K, Conway G. Recommendations for the diagnosis and management of Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;86:3061-9.
46. Hong D, Scaletta KJ, Kesler S. Cognitive profile of Turner syndrome. *Develop Disabil Res Rev.* 2009;15:270–8. doi:10.1002/ddrr.79.
47. Hong DS, Dunkin B, Reiss AL. Psychosocial functioning and social cognitive processing in girls with Turner syndrome. *J Dev Behav Pediatr.* 2011;32:512-20. doi: 10.1097/DBP.0b013e3182255301.
48. Chadwick PM, Smyth A, Liao LM. Improving self-esteem in women diagnosed with Turner syndrome: results of a pilot intervention. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014;27:129-32. doi: 10.1016/j.jpag.2013.09.004.