
Revisão

Desenvolvimento sexual e cognitivo das portadoras da síndrome de Turner

Sexual and cognitive development of Turner's syndrome porters

**Carla Araújo Popoire Wanderley^a, Caroline de Souza Reis Príncipe^a, Emmy Uehara Pires^{a, ✎},
 Leonardo de Miranda Ferreira^a, Lígia dos Santos Ferreira^a, Michelly Cunha Oliveira dos Santos^a,
 Renata Fontinhas Pacheco^a, Rosane Porto Bandeira^a, Tatiana Lopes de Andrade e Silva^a,
 Thiago Francisco Abraira Crespi^a, Viviane Lee Menna^a, Alfred Sholl-Franco^{b, c, ✎}**

^aInstituto de Psicologia, Centro de Filosofia e Ciências Humanas, UFRJ, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil; ^bPrograma de Neurobiologia, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Centro de Ciências da Saúde, UFRJ, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil; ^cNúcleo de Neurociências e Ciências da Saúde, ICC, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

Resumo

A Síndrome de Turner caracteriza-se por uma anormalidade do cromossomo sexual ocorrida em indivíduos com fenótipo feminino freqüentemente com o cariótipo 45,X. Esta anormalidade é responsável pela alta taxa de mortalidade de zigotos portadores da síndrome de Turner em abortos espontâneos. Dentre as especificidades apresentadas pelas mulheres portadoras desta síndrome, as mais destacáveis são: baixa estatura e esterilidade. Para amenizar a baixa estatura as portadoras utilizam tratamentos à base de hormônios como: oxandrolona, hormônio do crescimento e estrogênio, o que pode aumentar a estatura média de 5 a 10 cm. Do ponto de vista psicológico, essas portadoras não apresentam desvio de personalidade. Ou seja, a sua identificação psicossocial não é alterada. Inicialmente, associava-se a síndrome de Turner a um grau de retardo mental. Contudo, verificou-se que as síndromicas apresentam apenas um déficit de percepção espacial e visual-motor, tendo dificuldades gerais em tarefas não-verbais. Assim, elas possuem um QI não-verbal normal ou abaixo da média, compensado por um QI verbal normal ou acima da média. © Ciências & Cognição 2004; Vol. 02: 61-74.

Palavras-chaves: síndrome de Turner; tratamentos hormonais; cognição; comportamento; alterações sexuais; desenvolvimento.

Abstract

The Turner's syndrome is characterized by an anomaly on the sexual chromosome, which occurs on female's phenotypes usually with 45,X cariotype. This anomaly is responsible by the high taxes of fetal mortality, and spontaneous abortions. Among the characteristics of Turner's women, the most important

✎ – E. U. Pires é Graduada do Curso de Psicologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Endereço para contato: E-mail: emmy@radnet.com.br; A. Sholl-Franco é Biólogo (FAMATH), Especialista em Neurobiologia (UFF), Mestre e Doutor em Ciências (UFRJ). Atua como Professor no Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF – UFRJ) e Coordenador do Núcleo de Neurociências e Ciências da Saúde do Instituto de Ciências Cognitivas (ICC) e Orientou este trabalho. Endereço para contato: Sala G2-032, Bloco G – CCS, Programa de Neurobiologia – IBCCF- UFRJ, Av. Brigadeiro Trompowski S/N – Cidade Universitária, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ 21.941-590, Brasil. Telefone: +55 (21) 2562-6562. E-mail: asholl@biof.ufrj.br.

are: low height and sterility. To reduce the low stature is common the treatment with hormones, such as oxalondrone, growth hormone, and estrogen, that can increase their stature around 5-10 cm. Analyzing the psychological aspects of this syndrome, it is not observed any personality changes. In this way, psychosocial identification is not modified. Initially, the Turner's syndrome porters were observed to present a type of mental retarded, what is not real. It was verified that syndromics present a spatial perception and motor-visual deficit, having general difficulties on non-verbal tasks. On the other hand, they present a non-verbal IQ normal or under the rate, compensated by a verbal IQ normal or higher. © Ciências & Cognição 2004; Vol. 02: 61-74.

Key-words: Turner syndrome; hormones treatment; cognition; behavior; sexual alteration; development.

Índice

1. Introdução	62
1.1. Histórico	63
1.2. Etiologia	63
1.3. Quadro Clínico e Diagnóstico	64
1.4. Patogênese das Alterações Gonadais	65
2. Mecanismos Hormonais Envolvidos na Síndrome	66
2.1. Função dos Principais Hormônios Envolvidos na Síndrome	66
2.2. Tratamento Hormonal	67
2.3. Tratamento Hormonal Combinado	68
3. Puberdade Tardia ou Ausência de Puberdade	68
4. Alterações Cognitivas e a Personalidade das Portadoras da Síndrome	69
4.1 Acompanhamento Psicológico	70
5. Atualidades e Considerações Finais	71
6. Referências Bibliográficas	71

1. Introdução

A síndrome de Turner (ST) é uma patologia cromossômica caracterizada por um fenótipo feminino, com baixa estatura, infantilismo sexual e certo aspecto intelectual questionável. As causas genéticas são, em termos numéricos, os determinantes mais importantes das malformações congênitas, embora problemas durante o nascimento e anomalias congênitas também sejam expressões comumente empregadas para descrever problemas durante o desenvolvimento. Quando analisamos a população brasileira do sexo feminino, a qual foi calculada segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 79.627.298 meninas/mulheres, chegamos a um número aproximado de 15.925 mulheres afetadas pela síndrome no país. A cada 2.500 nascimentos uma criança apresenta o fenótipo característico da síndrome de Turner (Hook e Warburton, 1983) atingindo 1.500.000 mulheres no mundo (Elsheikh *et al.*, 1999).

A ST caracteriza-se como uma anormalidade genética expressa através de uma monossomia (presença de apenas um cromossomo sexual) cujas portadoras apresentam fenótipo feminino e características fenotípicas peculiares. O estudo do cariótipo das portadoras desta síndrome normalmente indica 45 cromossomos, onde há apenas um X no que deveria ser um par de cromossomos sexuais (XX). Foi avaliado que os fatores genéticos causam aproximadamente 1/3 de todas as irregularidades no nascimento e quase 85% das anomalias com causa conhecida. No máximo 1% dos embriões femininos com monossomia do X se mantêm vivos (Hall, 1996). A ST causa 18% dos abortos espontâneos cromossomicamente anormais, sendo esta monossomia do cromossomo sexual de origem materna, o que indica o erro meiótico como paterno. A falha na gametogênese (não-disjunção) que causa a monossomia do X, quando é detectada, está no gameta do pai, em 75% dos casos (Thompson, 1991).

Várias pesquisas tem sido realizadas com o intuito de analisar as repercussões da baixa estatura, incidente também em outras patologias, sobre a qualidade de vida, o ajustamento psicológico e a baixa auto-estima em indivíduos afetados (Almeida, 2001). Entretanto, as características sexuais secundárias não se desenvolvem em 90% das meninas afetadas, tornando-se preciso a substituição hormonal. Desta forma, as portadoras dessa síndrome, durante o seu desenvolvimento sexual, submetem-se a tratamentos clínicos para amenizar as características físicas e psicológicas apresentadas por elas. A utilização do GH (hormônio do crescimento) é um exemplo destes tratamentos.

1.1. Histórico

Em 1938, o médico americano Henry Turner descreveu uma síndrome em sua mulher, tendo ela apresentado características como: baixa estatura e pouco desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, ou seja, seios pequenos e poucos pêlos pubianos. Ele também encontrou essas características em sete pacientes que ainda expressaram: pescoço alado e cúbito valgo (Nielsen, 1991). Antes porém, em 1930, esses sintomas foram constatados pelo pediatra alemão Otto Ullrich. Ele relatou o caso de uma menina de oito anos de idade que também apresentava essas características, além de expressar: palato em ogiva, ptose, orelhas de implantação baixa e linfedema (Lippe, 1996 para revisão). Por essa razão, esta doença pode também ser conhecida como Síndrome de Ullrich Turner (Lippe, 1996 para revisão).

Em 1942, Albright e colaboradores provaram a falência ovariana ao demonstrarem a elevação de gonadotrofinas urinárias nas portadoras da ST. Wilkins e Fleschman analisaram pacientes com a anomalia e observaram a presença de ovários rudimentares e em 1959, foi achada uma relação entre as características fenotípicas e a anomalia cromossômica (o cariótipo XO responsável pela síndrome) (Albright *et al.*,

1942). Entretanto, a descoberta desse cariótipo foi feita por Ford e colaboradores (Ford *et al.*, 1959). Embora esta síndrome tenha sido descrita e caracterizada a mais de meio século, o primeiro Grupo de contato entre portadoras só foi montado na Dinamarca em 1981 (<http://www.aaa.dk/>). Após uma conversa entre os pais de uma portadora da síndrome e o médico A. foi colocada a importância de se haver trocas de experiências entre pais de pacientes, de modo a se iniciar um mecanismo auxiliar no processo de troca de experiências e de apoio psicológico para todos. Uma outra família com uma filha portadora, também com 11 anos, tinha contado ao mesmo médico que gostaria de manter contato com pais na mesma situação. Assim estava sendo dado o primeiro passo para uma real aproximação entre estas famílias. Sete meses depois, com o compartilhamento de experiências e de um maior contato, os pais verificaram que suas filhas se tornaram mais sociáveis, mais felizes e extrovertidas. Seu desempenho escolar melhorou sensivelmente e seus relacionamentos se estreitaram. Os resultados foram tão surpreendentes que elas se informaram mais sobre a Síndrome e inclusive ministraram uma conferência em sua escola explicando sua baixa estatura através de uma abordagem sobre a síndrome. A eficácia da aproximação entre as famílias de portadoras da ST (assim como no caso de outras patologias) estimula a inserção de outros pais. Desta forma montou-se o primeiro grupo de contato, com grande entusiasmo dos portadores e familiares (Nielsen, 1991 para revisão).

1.2. Etiologia

A ST é uma anomalia genética decorrente da ausência ou deficiência de um dos cromossomos sexuais. Na maioria dos casos, as portadoras apresentam cariótipo 45,X, sem um segundo cromossomo sexual, X ou Y (Hibi e Takano, 1993; Thompson, 1991). Uma vez que o número diplóide humano normal é de 46 cromossomos, mudanças no número cromossomial

representam aneuploidias ou poliploidias. A ST é um exemplo de uma aneuploidia cromossômica, que costuma ser atestada no nascimento ou antes da puberdade, por causa das suas especificidades fenotípicas distintas. A principal causa da aneuploidia é a não-disjunção durante a divisão celular, resultando na distribuição desigual de um par de cromossomos homólogos para as células-filhas, uma célula detém um cromossomo e a outra não tem nenhum dos membros do par (Moore, 2001), com isso, cerca de 99% dos fetos com cariótipo 45,X são abortados espontaneamente (Connor e Ferguson-Smith, 1987) e apenas um em cada 50 zigotos com essa síndrome chega ao nascimento (Motta, 1993).

A constituição cromossômica mais freqüente é 45,X porém, 50% dos casos possuem outros cariótipos (Hibi e Takano, 1993; Hook e Warburton, 1983). Pode se manifestar em mosaicos, de 30 a 40% dos casos, ou em outras alterações estruturais no segundo cromossoma X. Em mosaicos (45,X/46,XX) encontra-se a presença de cromatina sexual, estando ausente em indivíduos de cariótipo 45,X (Otto, 1984). A provável falha genética responsável pela gênese de um indivíduo 45,X resulta de perda cromossômica durante a gametogênese em qualquer dos genitores, ou de um erro mitótico durante uma das divisões de clivagem do zigoto fertilizado.

Alguns sinais somáticos como baixa estatura, entre outros, são resultado da perda de material genético, no ramo curto do cromossoma X. E quando o material genético falha, no ramo curto ou longo do X, gônadas estriadas surgem (Motta, 1993). A monossomia 45,X é o cariótipo mais freqüente e apresenta-se como o fenótipo evidenciado, enquanto que as pacientes com Turner com mosaico normalmente apresentam fenótipo menos severo, e cerca de 40% destas iniciam a puberdade espontaneamente antes de desenvolver hipogonadismo. Mulheres com cariótipos 45,X/46, XY possuem o risco maior de desenvolver gonadoblastoma e uma minoria apresenta masculinização (Verreschi *et al.*,

1999) . Além disso, o braço longo do cromossomo X (Xq) está associado com distúrbios auto-imune, hipotireoidismo e doença de Crohn (Conway, 2002).

Existe ainda uma incidência de síndromas com hipertrofia de clitóris onde, nesses casos, verifica-se um fragmento não identificado do que seria um cromossomo, além do X, considerado como Y anormal. Desta forma, o cariótipo das mulheres na síndrome apresenta-se, muitas vezes, como 46,XX enquanto do homem caracteriza-se por 46, XY (Hibi e Takano, 1993; Grumbach e Conte, 1992).

A detecção específica desta patologia é obtida através de uma avaliação sobre a cromatina sexual (corpúsculo de Barr) das possíveis portadoras, visto que do mesmo modo que as mulheres normais, as portadoras são consideradas cromatino-negativas. No entanto, para se estabelecer o diagnóstico se faz necessária a determinação do cariótipo, assim como a avaliação de uma possível malignidade nas gônadas estriadas (Hibi e Takano, 1993). Foi observado que durante a lactação das portadoras ocorre uma elevação na secreção do hormônio folículo-estimulante (FSH), a qual decresce no meio da infância até a normalidade, para novamente aumentar durante os 9 ou 10 anos de idade. Ao mesmo tempo, o hormônio luteinizante (LH) sérico se eleva enquanto os níveis de estradiol são baixos. Um dado curioso é que 2% das mulheres 45,X e 12% daquelas com mosaicismo apresentam folículos residuais suficientes para permitir alguma menstruação. Foi relatada a gravidez ocasional em mulheres minimamente afetadas, entretanto suas vidas reprodutivas são breves. Embora a anomalia cromossômica da ST, proveniente da não disjunção em meiose, ocasione mortes ainda dos zigotos, por abortos espontâneos a expectativa de vida da portadora é normal.

1.3. Quadro Clínico e Diagnóstico

As portadoras da ST freqüentemente apresentam atraso na primeira menstruação, além de déficits no desenvolvimento de outras características marcantes associadas à

puberdade devido a ausência de hormônios importantes para um desenvolvimento sexual normal (Zinn *et al.*, 1993). Dentre os sintomas físicos mais comuns encontramos a presença de pescoço alado e a baixa estatura como características marcantes (Nielsen, 1991). O gene responsável pelo crescimento dos ossos se encontra ausente nas paciente de ST. A maior estatura relatada foi de uma mulher com 1,40 m de altura. Se hormônios forem administrados antes da puberdade (em torno dos 8 anos de idade), algumas portadoras podem atingir uma estatura mais alta, embora essa estatura varie bastante entre as portadoras. Outro sintoma característico é o pescoço alado, tipicamente menor que o normal e apresentando pele com uma textura que confere um aspecto “alado” à aparência da portadora. Somado a esses sintomas existem outras características físicas incluídas na síndrome: disgenesia gonadal, face incomum típica, linha posterior de implantação dos cabelos baixa, tórax largo com mamilos amplamente espaçados. Algumas podem apresentar anormalidades cardíacas e renais, pressão sanguínea alta, obesidade, *diabetes mellitus*, catarata, problemas na glândula tireóide e artrite (www.kidshealth.org/parent/medical/sexual/tuerner.html).

O ciclo menstrual também é afetado na ST. O ciclo pode ser atrasado até a alta adolescência ou começar normalmente e então sutilmente ir diminuindo. Embora a maior parte das mulheres com a ST seja infértil, a gravidez tem sido raramente relatada (Sylvén *et al.*, 1991). Como a puberdade é freqüentemente atrasada ou comprometida, as características sexuais secundárias (*e.g.* desenvolvimento das mamas) são diminuídas ou limitadas. A apresentação de um quadro clínico difere com a idade e pode ser dividido em quatro estágios: período neonatal, infância, adolescência e vida adulta. O recém-nascido apresenta linfedema, má-formação cardiovascular e face característica. Na infância, o achado para o diagnóstico é a baixa estatura. Na adolescência e na idade adulta, as queixas mais comuns estão relacionadas à

insuficiência gonadal, sendo sempre o diagnóstico diferencial realizado através do cariótipo (Motta, 1993; Otto, 1984). Entretanto, existem casos em que as características detectadas pelo ultra-som durante o pré-natal podem ser relacionadas a outras anomalias genéticas. Para esses casos a suspeita de uma possível ST poderá ser confirmada com a coleta do líquido amniótico (Nielsen, 1991). Já em crianças, atesta-se pelo cariótipo de cada uma. No caso de o cariótipo no sangue de uma menina portadora da ST, estar normal é preciso que se analise outro tecido. Desta forma, a ST poderá ser identificada ainda pelo cariótipo em fibroblastos e tecido epidermal, obtidos por biópsia (Martins, 2002).

A mais importante razão para um diagnóstico precoce é assegurar que os pais estejam munidos com a melhor e mais compreensiva informação sobre tudo o que for relacionado à ST, fazendo com que evitem preocupações desnecessárias.

1.4. Patogênese das Alterações Gonadais

A insuficiência dos ovários manifesta-se clinicamente por ausência de menstruação, primária ou secundária. Essa disfunção ovariana pode ser caracterizada pelos altos níveis hormonais, mais especificamente as gonadotrofinas hipofisárias, destacando-se o FSH, e tem como causa a redução numérica ou os rearranjos do cromossomo X (Hassum *et al.*, 2001). Esses rearranjos podem ocorrer no braço longo de X (Xq) e mutações podem se instalar no cromossomo, estabelecendo relação com a disfunção dos ovários em meninas pré-púberes e em mulheres adultas jovens, com ausência de outros sinais clínicos (Hassum *et al.*, 2001, Therman e Susman, 1990). A insuficiência ovariana implica em alterações nos aspectos endócrino e reprodutivo das gônadas. Em relação ao aspecto endócrino, a disfunção caracteriza-se pelo hipogonadismo hipergonadotrófico, em relação ao aspecto reprodutivo caracteriza-se pela ocorrência de infertilidade (Hassum *et al.*, 2001). Em jovens adultas, a falência ovariana pode se manifestar como amenorréia

(ausência de menstruação) secundária, acompanhada de esterilidade. Já em meninas pré-púberes pode se apresentar como amenorréia primária acompanhada de infantilismo sexual. Quando há instalação de gônadas atrofiadas ainda na pré-puberdade, a ausência de desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, na presença ou não de aspectos característicos da doença, impõe o exame do cariótipo mesmo antes de se instalarem as altas concentrações de FSH.

2. Mecanismos Hormonais Envolvidos na Síndrome

Uma vez que vários hormônios estão envolvidos no modo como as pacientes da ST exteriorizam seus traços característicos, analisar as principais funções dos hormônios relacionados é de extrema importância para o entendimento dos processos fisiológicos inerentes a esta anomalia cromossômica. A seguir, serão abordados diferentes temas relacionados com o descontrole hormonal observados nos quadros clínicos da ST.

2.1. Função dos Principais Hormônios Envolvidos na Síndrome

A falência da gônada disgenética em produzir esteróides sexuais é responsável pelos altos níveis de concentrações de gonadotrofinas, principalmente o hormônio folículo estimulante (FSH), em grande parte das pacientes com ST. O aumento da produção destes hormônios gonadotróficos, pela hipófise, aniquila o efeito de retro-alimentação negativa no eixo hipotálamo-hipofisário (van Vliet, 1988). Além disso, as concentrações de hormônio luteinizante (LH) são menores que as do FSH. Uma provável explicação para essa diferença nas concentrações séricas destas gonadotrofinas seria a menor produção, pelo ovário, de inibina, um importante hormônio responsável pela inibição da secreção de FSH. Deste modo, durante o desenvolvimento das portadoras da ST, a secreção de hormônios gonadotróficos apresenta um padrão difásico, com concentrações mais elevadas antes dos

quatro e depois dos dez anos da idade cronológica (Boyar *et al.*, 1978; Conte *et al.*, 1975) o que vem a ratificar a teoria de que existe um controle sobre o desenvolvimento da puberdade através de um mecanismo inibitório intrínseco do sistema nervoso central. Além disso, doenças auto-imunes da tireóide (geralmente hipotireoidismo) são comuns nesta síndrome e a determinação da função da tireóide e dos níveis de anticorpos contra a tireóide é importante na avaliação das pacientes, uma vez que a produção anormal dos hormônios tireoidianos pode afetar o seu desenvolvimento normal.

Dados atuais demonstram que a baixa estatura presente em pacientes com a ST não se deve a deficiência do hormônio do crescimento, esteróides sexuais ou hormônios tireoidianos (van Vliet, 1988). Além disso, como a disgenesia gonadal é outra característica das pacientes com uma constituição cromossomal 45, X, estudos abordando os níveis de secreção da gonadotrofina basal e provocada pela aplicação do hormônio estimulador da liberação de gonadotrofinas (GnRH) em pacientes com disgenesia gonadal têm indicado a existência uma ausência de inibição por retro-alimentação do eixo hipotálamo-hipofisário pelas gônadas disgenéticas, em lactentes ou crianças afetadas. Assim, os níveis plasmáticos e urinários das gonadotrofinas – particularmente os níveis de FSH – são altos durante o início da lactância ou após 9 ou 10 anos de idade. Como a função ovariana está comprometida, a puberdade geralmente não ocorre espontaneamente e, por isso, o infantilismo sexual é uma característica dessa síndrome.

O estrogênio e seus derivados são os principais hormônios gonadais femininos, sendo os principais responsáveis pela maturação da vagina, do útero e das tubas uterinas, além do desenvolvimento das características sexuais secundárias femininas, como, por exemplo, o desenvolvimento das mamas, do estroma, o fechamento das epífises ósseas, os contornos femininos (depósito de gordura localizada) (Greenspan e Strewler,

2000 para revisão). Além do amadurecimento uterino, o estrogênio atua no desenvolvimento do endométrio. Quando sua produção é adequada, concomitante com a produção de progesterona, ocorre o ciclo menstrual normal. Em conjunto, estes dois hormônios são os responsáveis pela diminuição da reabsorção óssea, de modo a antagonizar a ação do paratormônio (PTH). O hormônio do crescimento (GH) tem como função primária estimular o crescimento linear do organismo, sendo o grande responsável pelo aumento da síntese de proteínas através da estimulação da secreção do fator de crescimento semelhante a insulina do tipo 1 (IGF-1), promovendo, desta forma, a captação de aminoácidos e acelerando diretamente a translação e transcrição do ARNm (Greenspan e Strewler, 2000 para revisão).

A oxandrolona é um hormônio sintético que lembra o hormônio sexual masculino; enquanto influencia o crescimento do tecido ovariano operante, seu efeito masculinizante é muito fraco. Quando usada sozinha, a oxandrolona, pode aumentar a velocidade do crescimento no mesmo grau do hormônio do crescimento, e o tamanho final é aumentado de 3 a 4 cm quando administrado por mais de 2 anos. Na Dinamarca é preferível administrar a oxandrolona em uma dose muito baixa junto com o hormônio do crescimento e não começar com oxandrolona antes dos 10 anos de idade, mas em alguns países o tratamento começa antes dessa idade (Nielsen, 1991). Esta opção é adotada para se evitar a ação masculinizante durante o tratamento com a oxandrolona.

2.2. Tratamento Hormonal

O tratamento deve ser orientado para maximizar a altura final e induzir as características sexuais secundárias e a menarca em uma idade compatível com a dos seres normais.

O GH, administrado na forma de injeções subcutâneas, é utilizado como paliativo, uma vez que as meninas portadoras da ST não apresentam falta deste hormônio. Isto ocorre devido ao fato do GH aumentar a

velocidade de crescimento e, provavelmente também, o tamanho final da paciente entre 5 a 10 cm, dependendo da duração do tratamento. O tratamento com GH em portadoras da ST é padrão na Dinamarca na idade de 6 a 7 anos até o crescimento ter começado a parar (Nielsen, 1991). Os resultados de provas clínicas recentes indicam que os pacientes tratados com hormônio do crescimento recombinante (0,375 mg/kg/semana divididos em 7 doses uma vez ao dia), com ou sem oxandrolona (0,0625 mg/kg/dia por via oral), tiveram um aumento da velocidade de crescimento que foi mantido e resultou em um aumento médio de 8-10 cm de altura após 3 a 7 anos de tratamento (Greenspan e Strewler, 2000; Hibi e Takano, 1993 para revisão). Não foi constatado efeito sinérgico do tratamento com estrogênio e hormônio do crescimento combinados sobre a altura final. Em pacientes tratados com hormônio do crescimento que atingiram uma altura aceitável, bem como naqueles que recusam o tratamento com hormônio do crescimento, a terapia de reposição com estrogênio geralmente é iniciada com 12-13 anos de idade. Estrogênios conjugados (0,3 mg ou menos) ou etinil estradiol (5mg) são administrados por via oral durante os primeiros 21 dias do mês. A seguir a dose de estrogênio é aumentada gradualmente, durante os próximos anos, 0,6-1,35 mg de estrogênios conjugados ou 10 mg de etinil estradiol diariamente, nos primeiros 21 dias do mês. Deve ser administrada a dose mínima de estrogênio necessária para manter as características sexuais secundárias e a menstruação, bem como evitar a osteoporose.

Na grande maioria das mulheres com a ST o estrogênio é repostado por via oral. No entanto, atualmente as vias transdérmica e percutânea vêm recebendo maior enfoque, por mostrarem vantagens sobre a administração oral. A aplicação transdérmica de estrogênio torna possível a liberação da dose efetiva mais baixa possível diretamente na circulação sistêmica, proporcionando uma menor flutuação dos níveis de estradiol plasmáticos, quando comparada à via oral (Alves, 2000). Foram demonstradas melhora do perfil

lipídico e diminuição dos fatores de risco de doença coronariana através da reposição hormonal tanto oral, quanto transdérmica em mulheres durante a menopausa (Ottesen e Sorensen, 1997).

A ST é a primeira alteração de cromossomos que pode ser tratada, eficazmente, utilizando-se uma terapia de reposição hormonal, de forma a proporcionar uma melhora significativa na qualidade de vida. Os níveis de hormônios gonadotróficos das portadoras da ST possuem variação de acordo com a idade cronológica e os mecanismos de retro-alimentação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal aparentemente são mantidos. A partir de um entendimento mais apurado da fisiologia e da fisiopatologia desse eixo foi possível o desenvolvimento de novas técnicas e protocolos de tratamento. Esse conhecimento foi ampliado mais ainda com a utilização do GnRH.

2.3. Tratamento Hormonal Combinado

Na Dinamarca, tem-se 2-3 anos de experiência com a administração do hormônio do crescimento sozinho e hormônio do crescimento combinado com pequenas doses de estrogênio (natural) (Nielsen, 1991). GH juntamente com o estrogênio aumenta a velocidade de crescimento de forma mais eficiente que o estrogênio administrado sozinho, contudo, possivelmente não mais do que o GH sozinho, sendo a altura final aumentada apenas pela ação do GH (Nielsen, 1991).

Existe também um considerável número de resultados do tratamento de meninas portadoras da ST com GH sozinho ou do tratamento combinado de GH com oxandrolona, como demonstrado por Rosenfeld e colaboradores (1998, 1992). Após três anos de injeções de GH, aplicadas três vezes por semana, a frequência do tratamento foi modificada para injeções diárias, proporcionando melhores resultados. Como resultado eles mostraram que após 4 anos de tratamento, a média de estatura de 20 portadoras da ST com mais de 16 anos de

idade foi maior que 150 cm e muitas dessas meninas continuaram a crescer mesmo após o tratamento (Rosenfeld, 1998, 1992).

Uma vez que as portadoras da ST não apresentam uma deficiência clássica de GH, o interesse na reposição hormonal é focado no uso de doses mais altas que 15IU/m2/semana usado no tratamento padrão da insuficiência de GH. Numerosos estudos têm mostrado uma argumentação resultante na velocidade e melhora do crescimento na estatura final (Sas *et al.*, 1999; Carel *et al.*, 1998; Plotnick *et al.*, 1998; Rosenfeld, 1998; Nilsson *et al.*, 1996; Heinrichs *et al.*, 1995; Rochiccioli e Chaussain, 1995; Takano *et al.*, 1995; Massa *et al.*, 1995; Rosenfeld, 1992), ainda que com consideráveis variações. O impacto no uso adjunto de esteróides anabólicos, oxandrolona, e o *timing* da terapia de estrogênio permanece matéria de debates e esses processos estão sendo investigados pelo *UK Turner Study*.

Corrigir a estatura baixa da ST vem sendo um foco particular de interesse e pesquisa, e benefícios com a terapia de GH têm sido extensamente examinados. Embora seja difícil quantificar o impacto social e psicológico da estatura baixa nas pacientes portadoras da ST, é altamente subjetivo se especular sobre as possíveis vantagens psicológicas e físicas obtidas com os centímetros extra na altura adulta, particularmente em se tratando do contexto psico-social desta complexa síndrome. Desta forma, as poucas tentativas de examinar esses conceitos abstratos são muito genéricas e imprecisas, especialmente no campo da pediatria. No entanto, o compromisso mostrado por tantas famílias com um intensivo regime de tratamento, freqüentemente por um período de vários anos, demonstra a valorização das mesmas com o aumento no crescimento e na estatura.

3. Puberdade Tardia ou Ausência de Puberdade

O desenvolvimento das portadoras da ST, marcado pela produção difásica de hormônios gonadotróficos (FSH e LH) entre

os 4 e 10 anos, ratificar a teoria de que existe um controle sobre o desenvolvimento da puberdade através de um mecanismo inibitório intrínseco do sistema nervoso central (SNC), limitando a produção e a secreção de hormônios gonadotróficos até a puberdade (Conte, Grumbach, Kaplan e Reiter, 1980). A redução da inibição do SNC sobre a produção e a secreção do GnRH, associado com a diminuição da sensibilidade do eixo hipotálamo-hipofisário à retroalimentação negativa dos esteróides sexuais, coexiste com a elevação nas concentrações de hormônios após os 10 anos de idade.

Uma vez que a função do GH está geralmente dentro dos padrões de normalidade na ST, a causa da baixa estatura não é plenamente conhecida. Entretanto, os estudos de tratamento hormonal já demonstraram que o tratamento combinado com base no GH melhora a velocidade de crescimento nas meninas afetadas. Os pêlos pubianos podem surgir tarde e geralmente têm distribuição esparsa devido à ausência de quaisquer secreções ovarianas.

A adrenarca, na ST, geralmente se faz presente com o surgimento de pêlos pubianos em torno dos 11 aos 16 anos e sem diferenças significativas entre os cariótipos. Todavia, até o início da reposição estrogênica, os pêlos axilares e pubianos são raros, insinuando que entre o estrogênio ao nível periférico e os andrógenos adrenais há um sinergismo (Van Vliet, 1988). Entretanto, grande parte das meninas portadoras de ST tem seus pêlos pubianos desenvolvidos espontaneamente. Este fato demonstra que o surgimento destes pêlos está mais ligado com a atividade da adrenal e que a gonadarca é um evento que não está aliado à adrenarca. A reposição estrogênica é importante na Síndrome, pois induz os caracteres sexuais secundários, previne a osteoporose, melhora a função cognitiva, proporciona a aquisição de massa óssea e diminui o risco cardio-vascular (Elsheikh *et al.*, 1999).

Nas pacientes portadoras de ST, a redução da função do ovário é progressiva, influenciada pelo cariótipo, e, freqüentemente, elas entram na menopausa

precocemente. Aproximadamente 90% das pacientes apresentam falência ovariana em função do braço longo do cromossomo X ausente nas bandas q13-q27 (Therman e Susman, 1990) Já a ausência do braço curto não leva a falência ovariana, porém ocasiona alterações fenotípicas, como a baixa estatura (Boechat, Westra e Lippe, 1996).

4. Alterações Cognitivas e a Personalidade das Portadoras da Síndrome

Foi encontrado pouco material no Brasil sobre o desenvolvimento cognitivo das portadoras da S. T. Isso mostra que é necessário mais pesquisas acerca do assunto no país, tornando contrastante a variedade de informações encontradas na literatura internacional.

É observado que a maior parte das meninas portadoras da ST apresentam desempenho mediano ou até mesmo acima da média escolar, o que ocorre, em geral, pela dedicação que desenvolvem para com a escola. Entretanto, algumas apresentam dificuldades em geometria e aritmética, tal como em entender um mapa ou desenhar uma figura; ocasionado principalmente por déficit de percepção espacial e visual-motor. (Motta, 1993). Características marcantes são o grande interesse e a perseverança no cumprimento das tarefas escolares, geradas, muitas das vezes, pela necessidade de se sentirem mais seguras ao responder as questões. Isso as ajuda a fazer boas provas e a manter um bom rendimento escolar (Nielsen, 1991). A maioria das portadoras desenvolve inteligência compatível com pessoas da mesma idade, sendo encontrado em apenas uma pequena parcela delas um leve retardamento mental (Nielsen, 1991). Por esse motivo, antigamente a síndrome era associada ao retardo mental. Somente com estudos mais atuais essa idéia foi desmistificada (Nielsen, 1991). Deste modo, não existe nenhum déficit intelectual em pacientes da ST, embora apresentem melhor performance na área verbal, em comparação com o desempenho perceptivo e espacial, que pode ser deficitário (Motta, 1993).

O relacionamento inter-pessoal com professores e colegas varia de bom a muito bom. Entretanto, periodicamente podem ser importunadas a respeito de sua baixa estatura. Por outro lado, a maturidade emocional das portadoras da ST apresenta-se tardiamente, principalmente se comparada com o desenvolvimento emocional observado em suas irmãs e amigas (Nielsen, 1991). Um ambiente superprotetor ou autoritário pode levar ao desenvolvimento de um comportamento imaturo, principalmente se educadas de acordo com a estatura e não com a idade. As portadoras da ST demonstram características marcantes, tais como extroversão, dedicação, docilidade, vaidade e senso de organização (Motta, 1993). A família das pacientes tende a encará-la como sendo ainda uma criança, mesmo tendo ela já passado dessa fase. Essa situação pode gerar um vínculo de dependência com os pais, adicionado ao fato da paciente ser constantemente importunadas devido a sua baixa estatura, encontrando assim apoio em sua própria família. Desse modo, a postura mais adequada dos pais perante a portadora seria a de cobrar responsabilidade de acordo com sua faixa etária.

No Brasil, os hospitais públicos que fornecem tratamento para essa anomalia genética, consideram a ST menos grave do que outras alterações cromossômicas. Sendo assim, os pais que têm uma filha portadora ao buscar um tratamento hormonal para elas, encontram grandes dificuldades, como a fila de espera para obter o tratamento de reposição hormonal necessário para aumentar sua estatura e desenvolver suas características sexuais secundárias. Neste contexto seria importante ser iniciado um acompanhamento psicológico para a portadora da ST, bem como para sua família. Outro ponto importante é a inserção da portadora e de sua família em um grupo de contato, pois já é conhecido o progresso psico-social que este procedimento proporciona nos desempenhos escolares, sociais e familiares, além de elevar a auto-estima que pode estar debilitada.

4.1 Acompanhamento Psicológico

Pouco se tem explorado, no Brasil, sobre a importância do acompanhamento psicológico para as portadoras da Síndrome de Turner e sua família. Para se avaliar tal questão, a componente do grupo Tatiana Lopes de Andrade e Silva foi ao Instituto Fernandes Figueira (IFF) fazer uma entrevista com a psicóloga Alice Marinho.

De acordo com a entrevista, pôde-se constatar que muitos pais dessas síndromas não usufruem de um suporte psicológico durante o diagnóstico da Síndrome de Turner. Com relação ao atendimento em hospitais públicos, o Instituto Fernandes Figueira é o pioneiro em ter um psicólogo atuando juntamente ao médico para fornecer o diagnóstico de malformações genéticas. O objetivo do IFF é transmitir o diagnóstico da melhor maneira para os pais, e posteriormente colocar um psicólogo a disposição deles.

Contudo, tem-se verificado no IFF uma baixa incidência de portadoras da Síndrome de Turner. A possível razão para tal fato é a dificuldade encontrada pelos médicos em detectar a existência dessa anomalia em suas pacientes. Isso ocorre pelo fato das síndromas não expressarem, além da baixa estatura, as características físicas peculiares que denunciem sua condição de portadora. No Brasil, o diagnóstico é comumente elaborado durante o período de puberdade das síndromas. Ao compararmos a população brasileira com a da Dinamarca, a baixa estatura das brasileiras deixa de ser levada em consideração como uma evidência da Síndrome de Turner. Na Dinamarca, a baixa altura das síndromas em relação às outras meninas fica evidente, pois a altura média de uma dinamarquesa é elevada (1,70m) - o que pode levar os seus pais a procurarem um médico para esclarecer o motivo dessa discrepância.

Segundo o relato da psicóloga Alice Marinho, muitos pais das portadoras da Síndrome de Turner procuram o IFF para obter o diagnóstico e fornecer um tratamento inicial para as síndromas. Logo após esses procedimentos, os pais e as portadoras não procuram mais o IFF. A razão para tal fato é a

grande lista de espera em que a síndrome deve se encaixar para obter o tratamento hormonal no IFF.

Durante a entrevista, a componente do grupo Tatiana Lopes de Andrade e Silva foi convidada a montar um Grupo de Contato Turner no Brasil. Ao abordar a inexistência de um Grupo de Contato no país, a psicóloga Alice Marinho colocou como relevante o interesse demonstrado pela estudante, sabendo que os benefícios gerados por trocas de experiência entre portadoras é tão evidente e presenciado em outros países.

Em alguns países, onde a altura média das mulheres é superior a 1,70 (como por exemplo, a Dinamarca), houve uma preocupação social com a adaptação das mulheres portadoras da ST. Tal fato proporcionou a formação de Grupos de Contato. Os Grupos de Contato de Portadoras da Síndrome de Turner tem como principal objetivo incentivar trocas de experiências. A portadora da ST pode procurar um acompanhamento psicológico, caso sofra rejeição ou por outras necessidades. Entretanto, algumas portadoras não apresentam desvios de comportamento ao lidarem com as suas limitações, o que torna, desta forma, o tratamento psicológico com a portadora menos importante do que o suporte psicológico para os pais da paciente, principalmente após o diagnóstico no período pré-natal devido ao desenvolvimento de sentimentos como culpa, angústia, depressão e impotência frente a esta nova situação.

No Brasil ainda não há relato da formação de um Grupo de Contato de Portadoras da Síndrome de Turner, embora seja extremamente importante a articulação entre os pais das portadoras para que se troque experiências. Isto poderá incentivar novas pesquisas sobre o tema, além de proporcionar melhora na inserção social de mulheres portadoras da ST. Na Dinamarca, por exemplo, as portadoras que participam deste grupo são incentivadas a darem palestras em escolas, congressos, etc (Nielsen, 1991).

5. Atualidades e Considerações Finais

Segundo Martins (2002):

“O ultra-som seriado permitirá afastar malformações congênicas associadas que podem interferir no prognóstico da evolução fetal, quando ocorre hidropsia fetal não imune, higromas císticos volumosos, cardiopatias, malformações renais, etc.”.

Dessa maneira, ficará mais fácil detectar a ST durante o pré-natal. Atualmente, tem se observado uma grande preocupação com as terapias para a baixa estatura das portadoras da ST. Os estudos sobre a importância da reposição hormonal tem sido de grande valia para se contornar o problema da baixa estatura, mas a influência destes tratamentos ao âmbito psicológico ainda está no início, principalmente no que se refere à influência no desenvolvimento cognitivo e social das portadoras da ST. De acordo com Almeida (2002), têm-se analisado as implicações da ST sobre a auto-imagem das portadoras e suas conseqüências comportamentais sobre o meio psicossocial. Desta forma, apesar da grande gama de informações sobre os aspectos genéticos e hormonais na ST estar disponível para o público leigo e especializado, a escassez de estudos abordando as repercussões emocionais demonstram a necessidade um aprofundamento neste campo e da importância do envolvimento de uma equipe multidisciplinar, o que poderia amenizar as conseqüências emocionais, que se fazem presente pelas características físicas apresentadas pelas portadoras da ST.

6. Referências Bibliográficas

- Albright, B. F.; Smith, P. H. e Fraser, R. (1942). *A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature*. *Am. J. Med. Sci.*, 204, 625-648.
- Almeida, L. A. B; Matsumoto, M. S; Steiner, A. L. F e Spinola, A. M. C. (2001). *Síndrome de Turner: Avaliação Psicológica e Repercussões sobre a Imagem Corporal de*

- Pacientes Pré Púberes. Braz. Pediatr. News*, 3 (4).
- Alves, S. T. F. (2000). *Avaliação dos níveis gonadotróficos na Síndrome de Turner*. Dissertação de graduação em medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.
- Boechat, M. I.; Westra, S. J. e Lippe, B. (1996). Normal US appearance of ovaries and uterus in four patients with Turner's syndrome and 45,X karyotype. *Pediatr. Radiol.*, 26, 37-39.
- Boyar, R. M.; Ramsey, J.; Chipman, J.; Fevre, M.; Madden, J. e Marks, J. F. (1978). Luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretory dynamics in Turner's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 47, 1078-1083.
- Burns, G. W. (1985). *Uma Introdução a Hereditariedade* (4 a ed, pp. 558). Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan.
- Carel, J. C. ; Mathivon, L. ; Gendrel, C. ; Ducret, J. P. e Chaussain, J. L. (1998). Near Normalization of Final Height with Adapted Doses of Growth Hormone in Turner's Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83, 1462-1466.
- Collaer, M. L; Geffner, M. E.; Kaufman, F. R; Buckingham, B. e Hines, M. (2002). Cognitive and behavioral characteristics of Turner syndrome: exploring a role for ovarian hormones in female sexual differentiation. *Horm. Behav.*, 41, 139-155.
- Connor, J. M. e Ferguson-Smith, M. A. (1987). *Essential Medical Genetics* (2a ed). Oxford: Blackwell Scientific Publications.
- Conte, F. A.; Grumbach, M. M. e Kaplan, S. L. (1975). A diphasic pattern of gonadotropin secretion in patients with the syndrome of gonadal dysgenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 40, 670-674.
- Conte, F. A.; Grumbach, M. M.; Kaplan, S. L. e Reiter, E. O. (1980). Correlation of luteinizing hormone-releasing factor-induced luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release from infancy to 19 years with the changing pattern of gonadotropin secretion in gonadal patients: relation to the restraint of puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 50, 163-168.
- Conway, G. (2002). The impact and management of turner's syndrome in adult life. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 16, 243-261.
- Elsheikh, M.; Conway, G. S. e Wass, J. A. H. (1999). Medical problems in adult women with Turner's syndrome. *Ann. Med.*, 31, 99-105.
- Ford, C. E.; Jones, K. W.; Polani, P.E.; de Almeida, J. C. e Briggs, J. H. (1959). A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet*, 1, 711-713.
- Gault, E. J. e Donaldson, M. D. C. Efficacy of growth hormone therapy in turner's syndrome. *British Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes*. <http://www.bsped.org.uk/xonice.htm>.
- Greenspan, F. S. e Strewler, G.J. (2000). *Endocrinologia: básica & clínica*. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan.
- Grumbach, M. M. e Conte, F. A. (1992). *Disorders of sex differentiation*. Em: J.D. Wilson e D.W. Foster (editores). *Williams Textbook of Endocrinology* (8 a edição): W. B. Saunders.
- Hall, J. G. (1996). *Chromosomal clinical abnormalities*. Em: R. E. Behrman; R. M. Kliegman e A. M. Arvin (editores). *Nelson Textbook of Pediatrics* (15 a edição). Philadelphia: W. B. Saunders.
- Hassum Filho, P. A.; Silva, I. D. C. e Verreschi, I. T. N. (2001). O espectro das falências ovarianas ligadas ao cromossomo X. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, 45, 339-342.
- Heinrichs, C.; De Schepper, J.; Thomas, M.; Massa, G.; Craen, M. e Malvaux, P. (1995). *Final height in 46 girls with Turner syndrome treated with growth hormone in Belgium: evaluation of height recovery and predictive factors*. Em: K. Albertsson-Wikland e M. B. Ranke (editores). *Turner syndrome in a life-span perspective* (137-147). Amsterdam: Elsevier Science.
- Hibi, I. e Takano, K. (1993). Basic and clinical approach to Turner syndrome. *Int. Congress Series* (1014). Amsterdam: Excerpta Medica.
- Hook, E. B. e Warburton, D. (1983). 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.*, 64, 24-27.

Martins, R. R. S. *Síndrome de Turner - Atualização. SBEM Feminina, Área Científica*. Acesso em: 06/12/2002, de World Wide Web: <http://www.feminina.org.br/cient/palestras/pal1.htm>.

Massa, G.; Otten, B. J.; de Muinck Keizer-Schrama, S. M.; Delemarre-van de Waal, H. A.; Jansen, M.; Vulsma T.; Oostdijk, W.; Waelkens, J. J. e Wit, J. M. (1995). Treatment with Two Growth Hormone Regimens in Girls with Turner Syndrome: Final Height Results. *Horm. Res.*, 43,144-146.

Moore, K. L. e Persand, T. V. N. (2001). *Embriologia Clínica* (6 a edição, pp.543). Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan.

Motta, P. A. (1993). *Genética em Psicologia* (3 a edição, pp.83). Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan.

Naeraa, R. W; Nielsen J; Gravholt, C. H. e Kastrup, K. W.(2002). *Turner Syndrome: Treatment with natural estrogen*. Denmark: The national society of Turner Contact Groups in Denmark.

Nielsen, J. (1991). *Turner's Syndrome, Turner Contact Group*. Denmark: The national society of Turner Contact Groups in Denmark.

Nilsson, K. O.; Albertsson-Wikland, K.; Alm, J. e Aronson, S. (1996). Improved final height in girls with Turner's syndrome Treated with Growth Hormone and Oxandrolone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81, 635-640.

Ottesen, B. e Sorensen, M. B. (1997). Women at cardiac risk: is TRH the route to maintaining cardiovascular health. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 59, 19-27.

Otto, P. A. (1984). *Genética Clínica* (4 a edição). São Paulo: Ed. Francisco Alves.

Plotnick, L.; Attie, K. M.; Blethen, S. L. e Sy, J. P. (1998). Growth Hormone Treatment of Girls With Turner Syndrome: The National Cooperative Growth Study Experience. *Pediatric*, 102, 479-481.

Rochiccioli, P. e Chaussain, J. L. (1995). *Final height in patients with Turner Syndrome treated with growth hormone (n=117)*. Em: K. Albertsson-Wikland e M. Ranke (editores). Turner syndrome in a life-span perspective (123-128). Amsterdam: Elsevier Science.

Rosenfeld, R. G. (1992). Growth hormone therapy in Turner's syndrome: an update on final height. *Acta. Paediatr. Suppl.*, 383, 3-6.

Rosenfeld, R. G.; Attie, K. M.; Frane, J., Brasel, J. A., Burstein, S. e Cara, J. F. (1998). Growth hormone therapy of Turner's syndrome: Beneficial effect on adult height. *J. Pediatr.*, 132, 319-324.

Sas, T. C. J.; de Muinck Keizer-Schrama, S. M. P. F.; Stijnen, T.; Jansen, M. e Otten, B. J. (1999). Normalization of Height in Girls with Turner Syndrome after Long-Term Growth Hormone Treatment: Results of a Randomized Dose-Response Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84, 4607-4612.

Sylven, L.; Hagenfeldt, K.; Brondum-Nielsen, K. e von Schoultz, B. (1991). Middle-aged women with Turner's syndrome. Medical status, hormonal treatment and social life. *Acta. Endocrinol.* (Copenhagen), 152, 359-365.

Takano, K.; Shizume, K.; Hibi, I.; Ogawa, M.; Okado, Y.; Suwa, S.; Tanaka, T.; Hizuka, N. e the Committee for the Treatment of Turner Syndrome. (1995). Long-Term effects of growth hormone treatment on height in Turner syndrome: results of a 6-year multicentre study in Japan. *Horm. Res.*, 43, 141-143.

Therman, E. e Susman, B. (1990). The similarity of phenotypic effects caused by Xp and Xq deletions in the human female: a hypothesis. *Hum. Genet.*, 85, 175-183.

Thompson, T. (1991). *Genética Médica* (5ª edição, pp.534). São Paulo: Ed. Guanabara.

Van Vliet, G. (1988). Hormonal changes during development in Turner's syndrome. *Acta Paediatr. Scand. Suppl.*, 343, 31-37.

Verreschi, I. T. N.; Dalcello, R. M. J. S. M. e Itin, M. R. V. J. K. T. G. M. A. J. V. (1999). Y-chromosome identification by PCR and gonadal histopathology in Turner Syndrome

without overt Y mosaicism. *Clin. Endocrinol.*, 50, 19-26.

Zinn, A. R.; Page, D. C. e Fisher, E. M. (1993). Turner syndrome: the case of the

missing sex chromosome. *Trends Genet.*, 9, 90- 93.