

Síndrome de Turner: Diagnóstico e Tratamento

*Autoria: Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia
Sociedade Brasileira de Genética Clínica*

Elaboração Final: 23 de Junho de 2006

Participantes: Guedes AD, Verreschi ITN, Grupo de Discussão em
Síndrome de Turner (Apêndice A)*

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Revisão bibliográfica de artigos científicos, consensos e recomendações de especialistas. A partir de dois encontros realizados em novembro de 1999 e agosto de 2000, em São Paulo*, constituiu-se o Grupo de Discussão em Síndrome de Turner, contando com participantes de diversas especialidades, que já naquele momento preocupavam-se com o estabelecimento de definições e condutas para a síndrome. Passados quatro anos, após a segunda reunião, novas constatações sugerem modificação em algumas condutas anteriormente propostas. Seguindo-se a uma revisão da literatura, foram elaboradas estas diretrizes, mantendo a idéia inicial de uma abordagem completa e multidisciplinar dos diversos aspectos da Síndrome de Turner.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

Fornecer subsídios para o diagnóstico e abordagem da Síndrome de Turner visando à prevenção de complicações e do desenvolvimento de comorbidades que afetam as portadoras na infância e na idade adulta, com atenção especial à transição entre estas fases.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

PREVALÊNCIA E DEFINIÇÃO

A Síndrome de Turner (ST) acomete 1:1800 a 1:5000 recém-nascidos do sexo feminino^{1(C)}^{2(B)}. Estudos realizados com amostras de pacientes referidos para avaliação citogenética pela presença de achados clínicos têm uma prevalência menor^{2(B)}, enquanto que a avaliação sistemática de grandes grupos de meninas após o nascimento com avaliação cariotípica, independente da presença ou não de achados sugestivos, determinam uma maior prevalência da ST^{1(C)}. Provavelmente, esta diferença ocorre devido a um viés de seleção nos estudos com menor prevalência, pela exclusão de pacientes assintomáticos ou com poucos sinais da síndrome.

A ST é definida pela presença de um cromossomo X e deleção total ou parcial do segundo cromossomo sexual em paciente fenotipicamente feminino, com uma ou mais características clínicas atribuídas à síndrome.

Ainda que tradicionalmente se considere o cariótipo 45,X como o mais prevalente, em torno de 50% dos casos, o aumento do número de células contadas em cariótipos ou a avaliação de outros tecidos demonstra uma frequência maior de indivíduos com mosaïcismo^{3(C)}.

SUSPEITA PRÉ-NATAL

A avaliação pré-natal com ultra-som fetal de rotina e a realização de dosagens de gonadotrofina coriônica (hCG) em gestantes com idades mais avançadas podem sugerir o diagnóstico de ST. Os achados nestas avaliações não são patognomônicos e necessitam de confirmação com cariótipo. É importante ressaltar que apenas 1% dos fetos com ST conclui uma gestação (provavelmente mosaicos), sendo que a maioria deles sofre aborto espontâneo até o 2º trimestre de gestação^{2(B)}. Os achados sugestivos na avaliação pré-natal são ao ultra-som: higroma cístico, hidropsia fetal, edema subcutâneo, fêmur curto, aumento da translucência nucal, anormalidades cardíacas e renais^{4,5(B)}; na triagem materna tríplice, pode-se encontrar redução das dosagens de α -fetoproteína,

estriol não conjugado, e aumento das dosagens de hCG⁶(C).

O cariótipo pré-natal confirmatório pode ser realizado em biópsia de vilos coriais ou através de amniocentese e tem risco de perda fetal de 0,5% a 1%. Quando indicada, a biópsia é o exame de escolha para o final do 1º trimestre, enquanto a amniocentese deve ser realizada mais tardiamente na gestação⁷(D).

Estudos têm revelado que, depois de realizada a suspeita pré-natal de ST, alguns pais tendem a realizar uma interrupção provocada da gestação^{4,5,8}(B). Esta não é uma conduta adequada, por três motivos principais: o achado pré-natal de um cariótipo com linhagem 45,X nem sempre é confirmado no cariótipo pós-natal⁸(B), as pacientes diagnosticadas incidentalmente em cariótipo pré-natal têm uma maior proporção de mosaïcismo, que dilui as características da síndrome⁹(B) e, ainda que com algumas limitações impostas pela ST, os fetos nascidos vivos são, na maioria das vezes, viáveis e sem impedimentos para uma inserção adequada e produtiva na sociedade.

SUSPEITA PÓS-NATAL

A suspeita clínica após o nascimento em 1/5 a 1/3 dos casos surge pelo achado precoce de “estigmas turnerianos”. Em crianças em idade escolar, quando são diagnosticados mais 1/3 dos casos, os principais achados que levam à suspeita de ST são: baixa estatura e velocidade de crescimento reduzida. Na adolescência, a baixa estatura soma-se a retardo puberal como motivos que levam ao diagnóstico. Durante a idade adulta, a amenorréia primária ou secundária, a novulação e infertilidade são as principais queixas que conduzem ao diagnóstico de ST¹⁰(D).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da ST é realizado por meio de cariótipo, usualmente de sangue periférico. Quanto maior a contagem de células, maior a chance de identificação de linhagens em mosaïcismo. Uma contagem rotineira com avaliação de 40 metáfases, utilizando técnicas de bandeamento cromossômico, detecta 8% de mosaïcismo com limite de confiança de 95%¹¹(D).

Se houver suspeita clínica e cariótipo 46,XX em sangue periférico deve-se considerar a análise de outros tecidos visando à identificação de mosaïcismo. Marcadores, quando presentes, na avaliação cariotípica devem ser caracterizados, utilizando, quando necessário, técnicas moleculares como hibridação “in situ” por fluorescência (FISH) ou reação em cadeia por polimerase (PCR). Relatos de pacientes com cariótipo 45,X em linfócitos de sangue periférico com seqüências Y específicas, descobertas por meios de avaliação molecular no mesmo tecido, associadas à presença de gonadoblastomas e disgerminomas gonadais¹²(B), tornam indispensáveis a utilização destas técnicas em pacientes sem mosaïcismo aparente.

ESTIGMAS FÍSICOS

Os principais achados físicos divididos por segmentos são:

- Segmento cefálico
 - Olhos e região periocular: ptose palpebral, estrabismo, pregas epicantícas, hipertelorismo ocular e sobrancelhas espessas.
 - Orelhas: implantação baixa, orelhas rodadas.

- Boca: Boca de peixe, palato em ogiva, alterações dentárias.
- Cabelos: implantação baixa.
- Micrognátia
- Pescoço curto e/ou alado
- Região torácica
 - Tórax em escudo, tórax escavado, hipertelorismo mamário, escoliose e cifose.
- Extremidades
 - Cúbito e geno valgo
 - 4º metacarpo curto
 - Linfedema em mãos e pés
- Pele e fâneros
 - Displasias ungueais
 - Nevus pigmentares

CRESCIMENTO

O retardo no crescimento das meninas com ST inicia-se já no período intra-uterino, seguindo-se com crescimento lento enquanto lactentes, retardo no início do componente de crescimento na infância, bem como no crescimento subsequente neste período do desenvolvimento. Embora nem sempre detectado na comparação entre os pares da mesma idade, em nenhum momento da infância o crescimento é normal. O crescimento pré-puberal é retardado e o estirão da puberdade está ausente^{13,14}(B). Neste padrão de crescimento, estão envolvidos fatores genéticos, como a haploinsuficiência do gene SHOX, localizado no braço curto do cromossomo X, na região pseudo-autossômica, e também fatores hormonais¹⁵(D).

A baixa estatura acomete entre 95% a 100% das pacientes^{14,16,17}(B)¹⁸(D). Sem tratamento

médico, a altura final das portadoras de ST, registrada em curvas de crescimento específicas, varia de 133 a 157 cm (média 143)¹⁷(B), pelo menos 20 cm abaixo da média da população feminina.

Ainda que a maioria das pacientes com ST não tenha deficiência de hormônio de crescimento (GH), a terapia com GH recombinante, quando utilizada de forma adequada, melhora a altura final destas pacientes. Esta afirmação, anteriormente baseada em comparações com séries históricas, foi adequadamente validada numa publicação recente de um estudo randomizado, controlado¹⁹(A).

O benefício do GH recombinante na estatura final das pacientes depende do momento de início da terapêutica, da dose implementada e da duração do tratamento²⁰(A). Na comparação com um grupo controle, o benefício do uso de GH na dose de 0,30mg/kg/semana, por um período médio de 5,7 anos, foi de 7,2 cm¹⁹(A).

A associação do GH com oxandrolona foi estudada com algum benefício adicional referido²¹(A). Em nosso meio, esta associação não tem sido rotineiramente realizada. O uso de agentes anabólicos, como a oxandrolona, é questionado pelo seu potencial virilizante.

A terapia inicial com estrógenos em baixas doses visando ao ganho de estatura é passível de críticas, pois tais hormônios, ainda que aumentem a velocidade de crescimento, levam também à fusão epifisária. Devido ao fato de tal terapia carecer de comprovação de benefício real e ter chance de causar algum prejuízo na estatura final, ela não tem sido mais utilizada com este

fim, sendo somente recomendada ao final do tratamento com GH, quando a idade óssea for ≥ 12 anos²²(D).

As recomendações de quando iniciar o tratamento com GH recombinante, dose recomendada e momento de interrupção encontram-se listados a seguir:

- Momento do início: quando a paciente com ST estiver abaixo do percentil cinco da curva de crescimento para meninas da mesma idade²²⁻²⁴(D);
- Dose: 0,15UI/kg/dia²²⁻²⁴(D);
- Interrupção do tratamento: estatura final alcançada, idade óssea > 14 anos ou crescimento < 2 a 2,5cm/ano^{23,24}(D).

O tratamento hormonal de crescimento deve ser monitorizado a cada 3 a 6 meses²³(D). Ainda que não esteja estabelecida a relação do uso de GH recombinante com tumorigênese, nos pacientes com material cromossômico de Y, a gonadectomia profilática deve ser realizada antes de iniciar o tratamento, evitando assim possível estímulo ao desenvolvimento de gonadoblastoma^{24,25}(D)^{12,26}(B).

Efeitos colaterais descritos com o uso de GH são: resistência insulínica, aumento dos níveis pressóricos, hipertensão intracraniana benigna, retenção de líquido em extremidades, síndrome de tunel do carpo, artralgia, mialgia, deslizamento de epífise femoral, lipoatrofia²³(D).

Ainda que nem todos estes efeitos relatados tenham sido rotineiramente descritos no

tratamento da ST, devem ser pesquisados e adequadamente monitorizados. Alguns destes efeitos ocorrem no início do tratamento e cedem após os meses iniciais e a maioria deles é reversível com a suspensão do tratamento. A sugerida relação entre aumento da frequência do hipotireoidismo auto-imune na ST, assim como elevação de transaminases hepáticas, com o tratamento com GH recombinante, requer estudos para comprovação. Alterações ósseas como cifose, escoliose e assimetria de extremidades merecem atenção especial neste seguimento.

REPOSIÇÃO HORMONAL FEMININA

A deficiência estrogênica crônica atinge 95% a 98% das pacientes e ocorre devido à disgenesia gonadal que caracteriza esta síndrome²⁷(D). Sendo a formação do trato genital feminino interno e externo independente de influências hormonais, usualmente não existem alterações estruturais nos órgãos sexuais, com exceção das gônadas em fita.

Apenas 10% a 20% das meninas com ST secretam estrógenos suficientemente para que ocorra o desenvolvimento sexual espontâneo. Portanto, na maioria das pacientes, em momento adequado, estes hormônios devem ser repostos, a fim de desenvolver as características sexuais secundárias e menarca, além de atuar no ganho e manutenção da massa óssea.

Diversos são os esquemas de indução puberal, reposição estrogênica e progestínica utilizados em meninas com hipogonadismo e ST. A oferta de estradiol oral, transdérmico, em gel, já testada na ST, possibilita diversas opções de escolha^{28,29}(B)³⁰(D). Todos os esquemas, independente da via de ad-

ministração e formulações utilizadas, iniciam com doses baixas, evoluindo com aumento gradual da reposição estrogênica, simulando a maturação sexual puberal. Em momento oportuno, recomenda-se o início da proteção endometrial com progestágenos.

RECOMENDAÇÕES PARA A TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL FEMININA

- Momento do início: após avaliação de gonadotrofinas, para excluir puberdade espontânea atrasada²⁴(D).
- Iniciar com pelo menos 12 anos de idade óssea e evitar início após os 15 anos de idade cronológica²²(D). Dentro desta faixa, pode-se retardar a introdução dos estrógenos caso a prioridade seja o ganho de estatura³¹(A). Neste caso, os estrógenos devem ser iniciados ao final da terapia com GH²⁴(D).
- Esquema sugerido:
 - Início com estrógenos conjugados 0,3mg por seis meses, seguido por 0,625mg a partir deste momento. Alguns autores sugerem aumento da dose após um ano para 1,25mg²²(D), porém elevações para esta dose usualmente não são necessárias para o adequado desenvolvimento das características sexuais e ciclo menstrual. Uso recomendado por um período de 21 a 28 dias (exemplo: do 1º ao 21º dia do mês)¹⁰(D).
 - Deve-se introduzir progestágenos (exemplo: acetato de medroxiprogesterona 5 a 10mg):
 - No segundo ano de tratamento com estrógenos;
 - Antes deste período, caso ocorra sangramento de escape²⁴(D).

O progestágeno deve ser administrado por 10 a 13 dias do mês¹⁰(D), (exemplo: do 10º ao 21º dia do mês).

AVALIAÇÃO E SEGUIMENTO CARDIOVASCULAR

Alterações cardiovasculares são comuns na ST. Estas podem ser divididas em dois grupos. As cardiopatias congênitas, presentes em 23 a 40% das pacientes, e as adquiridas. Estas últimas são usualmente representadas por: hipertensão arterial sistêmica (HAS), presente em 24% a 40% das pacientes adultas, doença isquêmica cardíaca, com uma incidência duas vezes maior que a população geral e a dilatação com ou sem ruptura da aorta³²(D). As cardiopatias congênitas mais comuns acometem o coração esquerdo e dentre elas as mais freqüentemente encontradas são valva aórtica bicúspide e coarctação da aorta, com prevalência de 14% a 34%, e 7% a 14%, respectivamente²⁷(D). Podem ser encontradas também diversas outras alterações cardíacas, como prolapso de valva mitral, distúrbios de condução, estenose e insuficiência aórtica, hipoplasia do coração esquerdo, ducto arterioso patente, comunicações interatriais e interventriculares, estenose de artéria pulmonar ou combinação das alterações mencionadas³³(C).

A HAS, na maior parte das vezes, não tem causa secundária definida e pode acometer tanto mulheres adultas quanto crianças com ST³²(D).

A dilatação e ruptura da aorta são as complicações mais temidas e tem a HAS e a coarctação da aorta como fatores predisponentes³⁴(C).

RECOMENDAÇÕES SOBRE A ABORDAGEM DA DOENÇA CARDIOVASCULAR

- Avaliação com exame físico cardiológico, pressão arterial e pulsos em todas as consultas. A comparação entre as pressões sistólicas do braço e da perna pode auxiliar no diagnóstico de coarctação³⁵(D).
- Avaliação com ecocardiograma e/ou ressonância magnética na infância e, se normal, repetir na adolescência^{24,30,35}(D).
- A descoberta de alguma alteração cardíaca deve direcionar as pacientes para um seguimento com cardiologista especializado^{24,32,35}(D).
- A presença de valva aórtica bicúspide requer profilaxia com antibióticos em caso de procedimentos cirúrgicos e dentários^{24,32,35}(D).

Com o desenvolvimento de estudos em populações de pacientes com ST em idade adulta e a proposta de emprego de técnicas de reprodução assistida nestas pacientes, o receio da catastrófica complicação de ruptura de aorta tem aumentado. Consequentemente, diversas publicações têm orientado a avaliação periódica com ecocardiograma a cada 3 a 5 anos, independente da presença identificada de alterações cardiovasculares^{10,30,32}(D).

AValiação de Doença Tireoidiana

A prevalência de hipotireoidismo auto-imune é maior na ST quando comparada com a população em geral. As diversas séries nas quais este aspecto foi estudado encontraram uma frequência que variou de 6,69% a 37%, dependendo principalmente da idade média da popu-

lação estudada³⁶(B)³⁷(C). Os pacientes com ST têm uma chance de desenvolvimento de hipotireoidismo que aumenta com a idade. A identificação de casos em idade precoce³⁸(B) e a possibilidade do hipotireoidismo interferir no desenvolvimento físico, psíquico e também no tratamento, a exemplo, na terapia com GH recombinante, alertam para a necessidade de se iniciar monitorização na infância. Estudos têm sugerido que as pacientes com cariótipo com linhagem i(Xq) têm uma chance ainda maior de desenvolvimento da doença de Hashimoto³⁹(B). Este fato requer melhor avaliação. Não existe consenso a respeito de periodicidade e dosagens a serem utilizadas para monitorização da doença tireoideana^{10,24,32,35}(D).

RECOMENDAÇÕES PARA AVALIAÇÃO DO HIPOTIREOIDISMO

- Monitorização:
 - Iniciar com dosagem do TSH ao diagnóstico e a partir daí seguir com avaliação anual.
 - Caso TSH vier alterado, solicitar T4 livre e ATPO. Este último apenas para diagnóstico.

AValiação de Alterações Renais

Alterações congênitas renais estão presentes em até 30% das mulheres com ST²⁴(D). As mais comuns são rotações renais, rins em ferradura, duplicação pieloureteral e hidronefrose secundária à obstrução ureteropélvica. Agenesia renal também pode estar presente. Ao diagnóstico, sugere-se realização de ultra-sonografia de rins e vias urinárias. A identificação de alterações pode indicar avaliação com outros métodos propedêuticos, como ureterocistografia ou urografia excretora. Tem sido recomendado, que na presença de alterações congênitas, avaliações

com exames de urina, para detectar infecções urinárias, e ultra-sonografia devem ser realizados com periodicidade de 3 a 5 anos ou num intervalo menor caso haja presença de sintomas²⁴(D).

AVALIAÇÃO DE ALTERAÇÕES AUDITIVAS

Acredita-se que alterações estruturais no conduto auditivo das pacientes com ST favorecem o desenvolvimento de otite média de repetição, particularmente nos seis primeiros anos de vida²⁴(D). Faz-se necessário um tratamento agressivo para evitar perdas auditivas. É descrito uma grande chance de perdas auditivas neurosensoriais. A frequência de monitorização destas perdas não está bem determinada, tendo sido sugerido tanto uma monitorização rotineira a partir de primeiro ano de vida, quanto uma avaliação isolada na infância, seguida por nova avaliação apenas na idade adulta³⁵(D).

OUTRAS ALTERAÇÕES

A intolerância à glicose é relatada em frequência aumentada, de 15 a 50% das pacientes, e diabetes mellitus tipo 2, em 10% das pacientes com ST²⁷(D).

Recentemente, comparando-se mulheres com ST com outras com falência ovariana prematura e mesmo IMC, foi sugerido que tais alterações são relacionadas a uma inadequação pancreática primária na resposta de secreção de insulina e não secundária a uma resistência periférica aumentada⁴⁰(B).

Na ausência do tratamento com GH recombinante, ainda não está bem estabelecida com que frequência deve ser realizada a

monitorização dos níveis glicêmicos e tolerância à glicose em pacientes com ST.

Alterações em transaminases²²(D) e perfil lipídico³²(D) têm sido relatadas com maior frequência na ST. Ainda há carência de estudos sobre estas questões.

Alterações oftálmicas, ortodônticas e ortopédicas, quando detectadas, devem ser referidas para avaliação com especialistas nas respectivas áreas²⁴(D).

CONCLUSÕES

A ST é uma das anomalias cromossômicas mais frequentes que afetam o sexo feminino. É também a primeira doença genética cujos estigmas podem ser superados pela terapia hormonal. As presentes recomendações visam uma orientação médica genérica para que se possa alcançar todos os benefícios que o avanço médico-científico trouxe para seus portadores sem os malefícios que uma conduta inadequada pode proporcionar.

***Apêndice A – Anatomopatologistas:** Patrício FR; Delcelo R; **Cardiologistas:** Pereira A; Stivanin H; Ikari NM; **Endocrinologistas:** Guedes AD; Lage A; Costa EF; Verreschi ITN; Mendes JT; Batista MTM; Mello MP; Guimarães MM; Castro ML; **Endócrino-pediatras:** Castro AS; Longui CA; Damiani D; Guerra G; Garcia L; **Geneticistas:** Guerra ATM; Vianna-Morgante A; Heckel C; Brunoni D; Cerrutti J; Andrade JD; Melaraçno MI; Costa SS; **Ginecologistas:** Fonseca AM; Mota ELA; Freitas V; **Hepatologistas:** Salgado AL; Parise R; **Medicina Laboratorial:** Vieira Neto E; Lima JC; Denardim O; Martinez TLR.

REFERÊNCIAS

1. Nielsen J, Wohlert M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Aarhus, Denmark. *Hum Genet* 1991;87:81-3.
2. Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet* 1983;64:24-7.
3. Fernandez-Garcia R, Garcia-Doval S, Costoya S, Pasaro E. Analysis of sex chromosome aneuploidy in 41 patients with Turner syndrome: a study of 'hidden' mosaicism. *Clin Genet* 2000;58:201-8.
4. Bronshtein M, Zimmer EZ, Blazer S. A characteristic cluster of fetal sonographic markers that are predictive of fetal Turner syndrome in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1016-20.
5. Haak MC, Bartelings MM, Gittenberger-De Groot AC, Van Vugt JM. Cardiac malformations in first-trimester fetuses with increased nuchal translucency: ultrasound diagnosis and postmortem morphology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:14-21.
6. Ruiz C, Lamm F, Hart PS. Turner syndrome and multiple-marker screening. *Clin Chem* 1999;45:2259-61.
7. Wilson RD. Amniocentesis and chorionic villus sampling. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000;12:81-6.
8. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study. *BMJ* 1996;312:16-21.
9. Gunther DF, Eugster E, Zagar AJ, Bryant CG, Davenport ML, Quigley CA. Ascertainment bias in Turner syndrome: new insights from girls who were diagnosed incidentally in prenatal life. *Pediatrics* 2004;114:640-4.
10. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:1227-38.
11. Hook EB. Exclusion of chromosomal mosaicism: tables of 90%, 95% and 99% confidence limits and comments on use. *Am J Hum Genet* 1977;29:94-7.
12. Canto P, Kofman-Alfaro S, Jimenez AL, Soderlund D, Barron C, Reyes E, et al. Gonadoblastoma in Turner syndrome patients with nonmosaic 45, X karyotype and Y chromosome sequences. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;150:70-2.
13. Davenport ML, Punyasavatsut N, Stewart PW, Gunther DF, Savendahl L, Sybert VP. Growth failure in early life: an important manifestation of Turner syndrome. *Horm Res* 2002;57:157-64.
14. Ranke MB, Pfluger H, Rosendahl W, Stubbe P, Enders H, Bierich JR, et al. Turner syndrome: spontaneous growth in

- 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1983;141:81-8.
15. Ogata T. SHOX haploinsufficiency and its modifying factors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(Suppl 5):1289-94.
 16. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998;51:147-58.
 17. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1985;60:932-5.
 18. Lippe B. Turner syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20:121-52.
 19. Stephure DK; Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3360-6.
 20. van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Jansen M, Otten BJ, et al. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1119-25.
 21. Stahnke N, Keller E, Landy H; Serono Study Group. Favorable final height outcome in girls with Ullrich-Turner syndrome treated with low-dose growth hormone together with oxandrolone despite starting treatment after 10 years of age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:129-38.
 22. Stratakis CA, Rennert OM. Turner Syndrome An Update. *Endocrinologist* 2005;15:27-36.
 23. Gharib H, Cook DM, Saenger PH, Bengtsson BA, Feld S, Nippoldt TB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children—2003 update. *Endocr Pract* 2003;9:64-76.
 24. Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3061-9.
 25. Lipay MVN, Bianco B, Verreschi ITN. Disgenesias gonadais e tumores: aspectos genéticos e clínicos. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49:60-70.
 26. Mendes JR, Strufaldi MW, Delcelo R, Moises RC, Vieira JG, Kasamatsu TS, et al. Y-chromosome identification by PCR and gonadal histopathology in Turner's syndrome without overt Y-mosaicism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:19-26.
 27. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004;151:657-87.
 28. Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wikland KA, Norjavaara E. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3039-44.

29. Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, Sipila I. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3241-7.
30. Karnis MF, Reindollar RH. Turner syndrome in adolescence. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003;30:303-20.
31. Chernausk SD, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG, Frane J. Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. Genentech, Inc., Collaborative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2439-45.
32. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JA. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev* 2002;23:120-40.
33. Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome. *Pediatrics* 1998;101:E11.
34. Lin AE, Lippe B, Rosenfeld RG. Further delineation of aortic dilation, dissection, and rupture in patients with Turner syndrome. *Pediatrics* 1998;102:e12.
35. Frias JL, Davenport ML; Committee on Genetics and Section on Endocrinology. Health supervision for children with Turner syndrome. *Pediatrics* 2003;111:692-702.
36. El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Hypothyroidism is common in Turner syndrome: results of a five-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2131-5.
37. Radetti G, Mazzanti L, Paganini C, Bernasconi S, Russo G, Rigon F, et al. Frequency, clinical and laboratory features of thyroiditis in girls with Turner's syndrome. The Italian Study Group for Turner's Syndrome. *Acta Paediatr* 1995;84:909-12.
38. Medeiros CC, Marini SH, Baptista MT, Guerra G Jr, Maciel-Guerra AT. Turner's syndrome and thyroid disease: a transverse study of pediatric patients in Brazil. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:357-62.
39. Elsheikh M, Wass JA, Conway GS. Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome—the association with karyotype. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:223-6.
40. 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.