

ALINE MARIA GARCIA COSTA

200206633

*AVALIAÇÃO DE FATORES DETERMINANTES DA
DENSIDADE MINERAL ÓSSEA AREAL NA SÍNDROME DE
TURNER: ESTUDO TRANSVERSAL DE 58 CASOS.*

CAMPINAS

2001

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

ALINE MARIA GARCIA COSTA

***AValiação de Fatores Determinantes da
Densidade Mineral Óssea Areal na Síndrome de
Turner: Estudo Transversal de 58 Casos.***

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre
em Clínica Médica, área de Clínica Médica.*

ORIENTADOR: PROF. DR. GIL GUERRA JÚNIOR

CAMPINAS

2001

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA	UNICAMP
	C823a
V.	
T.	47566
PRE.	83710.2
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREC.º	R\$ 11,00
DATA	06-02-01
N.º CPD	

CM00163089-8

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

C823a Costa, Aline Maria Garcia
Avaliação de fatores determinantes da Densidade Mineral Óssea areal na Síndrome de Turner: Estudo transversal de 58 casos / Aline Maria Garcia Costa. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

Orientador : Gil Guerra Júnior
Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Osteoporose. 2. Densitometria. 3. Turner, Síndrome de
4. Estrógeno. I. Gil Guerra Júnior. II. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador(a): Prof.Dr. Gil Guerra Júnior

gil guerra jr

Membros:

1. Professora Doutora Adriana Costa e Forti

Adriana Costa e Forti

2. Professora Doutora Maria Tereza Matias Batista

Maria Tereza Matias Batista

Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data:02/10/01

DEDICATÓRIA

A DEUS,

Pela oportunidade de vida e de trabalho...

AO ALDO,

Meu marido, meu amigo, meu companheiro de todas as horas...

AOS MEUS PAIS,

Pelo amor, compreensão e apoio constantes...

AO DR. GIL,

Pela credibilidade e incentivo incondicionais...

À DRA. SOFIA,

Pela orientação e dedicação sempre presentes...

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. GIL GUERRA JÚNIOR, digno de toda minha admiração pelo excelente profissional e orientador que é. Mais uma vez agradeço a confiança e valiosa orientação. Trabalhar a seu lado foi um grande privilégio.

À Dra. SOFIA HELENA VALENTE DE LEMOS MARINI, presença fundamental em todas as etapas desse trabalho, com dedicação e generosidade.

À DISCIPLINA DE ENDOCRINOLOGIA, por viabilizar a realização desse trabalho em tempo hábil.

AO DR. ALLAN SANTOS, sempre solícito em auxiliar a compreensão da técnica e a interpretação dos exames de densitometria óssea.

A DRA ADRIANA COSTA E FORTI, pessoa admirável a quem atribuo o meu despertar para a endocrinologia .

AOS COLEGAS DE RESIDÊNCIA E PÓS-GRADUAÇÃO, pelo incentivo e solidariedade desde o início.

À COMISSÃO DE PESQUISA – ESTATÍSTICA – FCM – UNICAMP, pela paciência e empenho na realização da análise estatística.

AO SERVIÇO DE ARQUIVOS MÉDICOS – SAME, pela cooperação na coleta dos dados.

À CAPES, pelo incentivo à pesquisa, e, com a bolsa a mim cedida, ter permitido a completa dedicação a esse trabalho.

AO PACIENTE, cuja existência singular possibilita a busca do saber e a descoberta de novos caminhos rumo ao conhecimento.

AO MEU MARIDO, ALDO MELO, sempre prestativo e compreensivo em todas as etapas de minha vida pessoal e profissional. Pelo incentivo, otimismo e perseverança transmitidos desde os tempos da faculdade. Todo meu amor.

AOS MEUS PAIS, DJANDIR E HELDA, pela compreensão da distância e da ausência de nosso convívio em prol da minha formação.

AOS IRMÃOS, CUNHADA, TIAS, TIOS E SOBRINHOS, por juntos darem sentido ao verdadeiro valor da família.

AOS MEUS AVÓS (in memorium), que através da espiritualidade puderam transmitir força e ânimo ao longo do caminho.

AOS AMIGOS, que sempre torceram e também contribuíram para a chegada deste momento.

O amor e a amizade implicam na busca incessante de tornar possível o desejo mais longínquo.

Este sentimento somente é reservado aos que entendem o verdadeiro sentido de unir, crescer e completar.

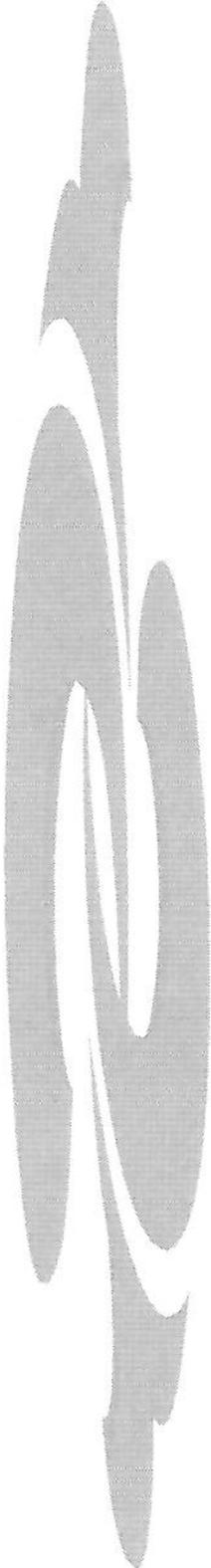
LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

ALT	Alanina-aminotransferase
DMO	Densidade Mineral Óssea
DP	Desvio-padrão
FALC	Fosfatase-alcalina
FSH	Hormônio foliculo-estimulante
GGT	Gama-glutamilttransferase
g/cm ²	Gramas por centímetro quadrado
g/cm ³	Gramas por centímetro cúbico
GH	Hormônio de crescimento
HC	Hospital das Clínicas
IMC	Índice de Massa Corporal
IO	Idade óssea
Kg	Quilograma
Kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
LH	Hormônio Luteinizante
L2	Segunda vértebra Lombar
L4	Quarta vértebra lombar
ng	Nanograma
OMS	Organização Mundial de Saúde
PE	Puberdade espontânea
ST	Síndrome de Turner
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

	PÁG.
RESUMO	<i>xii</i>
1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	32
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	34
4. RESULTADOS	39
5. DISCUSSÃO	53
6. CONCLUSÕES	60
7. SUMMARY	63
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
8. ANEXOS	78

	<i>PÁG.</i>
Tabela 1: Frequência de alguns dos sinais clínicos encontrados entre pacientes com ST, de acordo com LIPPE (1996).....	20
Tabela 2: Dados de média, DP, e valores mínimo e máximo das variáveis contínuas analisadas de 58 pacientes com ST.....	41
Tabela 3: Dados de idade, altura e z escore da altura em relação à população normal e à população com ST comparados aos 3 grupos de z escore da DMO areal de 58 pacientes com ST.....	42
Tabela 4: Dados de peso e IMC, e respectivos z escores, e da idade óssea comparados aos 3 grupos de z escore da DMO areal de 58 pacientes com ST.....	44
Tabela 5: Dados do z escore da DMO areal de 58 pacientes com ST em relação aos grupos de cariótipo.....	44
Tabela 6: Dados do z escore da DMO areal de 58 pacientes com ST em relação à presença do cromossomo Y no cariótipo.....	45
Tabela 7: Dados da DMO areal de 58 pacientes com ST em relação à presença ou não de cardiopatia, nefropatia e hipotireoidismo.....	45
Tabela 8: Dados do z escore da DMO areal de 42 pacientes com ST em relação à idade de administração de estrógeno.....	48
Tabela 9: Dados do z escore da DMO areal de 42 pacientes com ST em relação ao tempo de uso de estrógeno.....	48
Tabela 10: Dados do z escore da DMO areal de 58 pacientes com ST em relação ao estadio puberal na época da realização da densitometria óssea.....	49

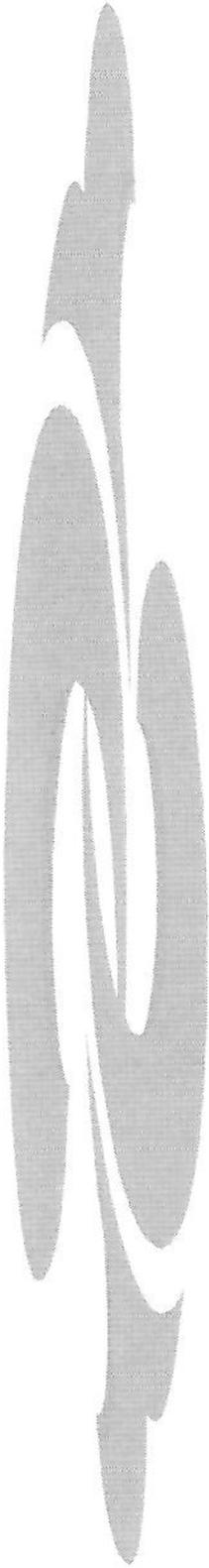
	<i>PÁG.</i>
Figura 1: Relação do z escore da DMO areal com os grupos de idade cronológica de 58 pacientes com ST.....	43
Figura 2: Relação do z escore da DMO areal com a presença ou não de puberdade espontânea em 58 pacientes com ST.....	46
Figura 3: Relação do z escore da DMO areal com o uso ou não de estrógeno por 58 pacientes com ST.....	47
Figura 4: z escore da DMO areal com corte em $-2,5$ DP em relação ao z escore do peso em 58 pacientes com ST.....	50
Figura 5: z escore da DMO areal com corte em $-2,5$ DP em relação ao z escore do IMC em 58 pacientes com ST.....	50
Figura 6: z escore da DMO areal em relação ao tempo de uso de estrógeno nas 31 pacientes púberes com ST.....	51



RESUMO

A Síndrome de Turner (ST) é uma aberração cromossômica caracterizada, dentre outros achados, por uma deficiência endógena de estrógenos e baixa estatura. A maioria dos estudos de densitometria óssea na ST têm atribuído a osteoporose à ausência do desenvolvimento puberal e ao hipoestrogenismo. No entanto, os fatores intrínsecos das alterações ósseas encontradas na ST ainda não foram totalmente esclarecidos. Com o objetivo de avaliar as variáveis que podem influenciar na determinação da densidade mineral óssea (DMO) dessas pacientes, foram estudadas 58 pacientes, entre 5 e 29 anos, com diagnóstico citogenético de ST atendidas nos Ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica e Endocrinologia Geral do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Realizou-se a densitometria óssea por meio do densitômetro de dupla emissão ou duo-energético (*Dual Energy X-ray Absorptiometry* – DEXA). Os valores de z escore da DMO areal de L2-L4 foram avaliados em relação à idade cronológica, idade óssea, altura, peso, doenças associadas (nefropatia, cardiopatia e hipotireoidismo), cariótipo, desenvolvimento puberal, idade de início, dose e tempo de uso de estrógeno. Utilizaram-se os testes estatísticos de Fischer e Kruskal – Wallis, com $p < 5\%$. Observou-se que os valores mais baixos de DMO estavam presentes nas pacientes com idade mais avançada, especialmente nas impúberes. Além disso, as pacientes impúberes mais altas também apresentaram valores mais baixos de z escore da DMO, o que pode ser um reflexo da idade. Baixos valores do z escore do peso e do IMC foram encontrados entre as pacientes com z escore mais baixo da DMO. Os valores maiores da DMO estiveram presentes entre as pacientes com puberdade espontânea, e os menores nas que necessitaram reposição estrogênica. O tempo de utilização do estrógeno superior a 2 anos foi necessário para que se observassem valores maiores de z escore da DMO. Em relação ao cariótipo, após o início da puberdade, o mosaicismos 45,X/46,XX relacionou-se com valores maiores de z escore da DMO, enquanto que nas pacientes impúberes, as aberrações estruturais cursaram com menores valores de z escore da DMO. A idade óssea, a idade de início do uso de estrógeno, a dose de estrógeno utilizada, o z escore da altura, tanto para a população normal como para a ST, o peso, o IMC, a presença do cromossomo Y e as doenças associadas não apresentaram correlação estatisticamente significativa com os valores de z escore de DMO. Observou-se neste estudo 86% das pacientes com z escore da DMO < -1 DP, e 46,5% com valores abaixo de $-2,5$ DP. Portanto, a DMO areal de pacientes com ST costuma estar

comprometida, podendo ser influenciada pelo z score do peso e do IMC, pelo cariótipo e pela necessidade ou não de reposição estrogênica.



1. INTRODUÇÃO

SÍNDROME DE TURNER: ASPECTOS GERAIS

Em 1938, Henry H. TURNER publicou o que julgou ser a primeira descrição da tríade *infantilismo sexual - pescoço alado - cúbito valgo* em sete pacientes do sexo feminino, que apresentavam ainda baixa estatura como um sinal constante. No entanto, em 1930, Otto ULRICH havia relatado o caso de uma menina de oito anos de idade com um quadro clínico muito semelhante. Isso faz com que não raro se utilize o epônimo "síndrome de Ullrich-Turner" ou simplesmente síndrome de Turner (ST).

TURNER acreditava que o quadro apresentado por suas pacientes era decorrente de deficiência de hormônios hipofisários. Somente em 1942 pode ser comprovado que havia, na verdade, um aumento da excreção de gonadotrofinas, revelando, assim, um hipogonadismo primário (de origem gonadal) (ALBRIGHT, SMITH & FRASER, 1942; VARNEY, KENYON & KOCH, 1942). Logo a seguir verificou-se, por meio de estudos histológicos, que essas pacientes apresentavam gônadas vestigiais (WILKINS & FLEISCHMANN, 1944).

A etiologia da ST começou a ser elucidada quando BARR & BERTRAM, em 1949, introduziram a técnica da cromatina sexual; logo surgiram as primeiras demonstrações de que a maioria das portadoras desta síndrome tinha ausência da mesma. Finalmente, em 1959, FORD *et al.* definiram a base cromossômica da ST ao descrever pela primeira vez o cariótipo 45,X em uma paciente com baixa estatura, amenorréia primária e ausência de caracteres sexuais secundários. Estudos citogenéticos mais amplos não tardaram a demonstrar, como será visto adiante, que existe uma grande variedade de anomalias numéricas e estruturais de cromossomos sexuais associadas a esta síndrome.

Um trabalho realizado por NIELSEN & WOHLERT na Dinamarca em 1991, por meio de estudo cromossômico de 34.910 recém-nascidos, estimou a incidência da ST em torno de 0,47 por 1.000 ou 1 em cada 2.130 nascidos-vivos do sexo feminino. O número de recém-nascidas corresponde, porém, a uma pequena fração do total de conceptos com ST. Embora 1 a 2% de todas as concepções humanas tenham a constituição cromossômica 45,X (DE LA CHAPELLE, 1983), cerca de 99% dos conceptos 45,X são abortados espontaneamente (HOOK & WARBURTON, 1983).

A ST é caracterizada citogeneticamente pela presença de um cromossomo X e perda total ou parcial do segundo cromossomo sexual, levando, assim, a monossomia de um ou mais genes comuns aos cromossomos X e Y. Cerca de 80% das pacientes com ST herdaram seu cromossomo X normal da mãe, ou seja, na maioria dos casos há falha na meiose paterna ou o cromossomo sexual paterno é estruturalmente anômalo (LARSEN *et al.*, 1995).

Sendo a ST um evento esporádico dentro de uma família, o seu risco de recorrência na irmandade é muito baixo. Além do cariótipo clássico 45,X, podem ser encontradas, entre as pacientes com ST, as seguintes aberrações cromossômicas: *mosaicos* com uma linhagem 45,X associada a uma ou mais linhagens com dois ou mais cromossomos X íntegros, como 45,X/46,XX, 45,X/47,XXX e 45,X/46,XX/47,XXX; *aberrações estruturais* do cromossomo X em cariótipos homogêneos ou em mosaico com linhagens 45,X e (ou) 46,XX - estão incluídos aqui os *isocromossomos* de braço longo ou de braço curto deste cromossomo [46,X,i(Xq ou Xp), 45,X/46,X,i(Xp ou Xq), 45,X/46,XX/46,X,i(Xq ou Xp), 46,X,idel(Xq), entre outros]; os cromossomos X em anel, geralmente acompanhados de uma linhagem 45,X [45,X/46,X,r(X)]; as deficiências de braço curto ou longo (46,X,Xp- ou Xq-, 45,X/46,X,Xp- ou Xq-); linhagens contendo um ou mais cromossomos Y, íntegros ou não - mosaicos 45,X/46,XY, 45,X/47,XYY, ou aberrações estruturais do cromossomo Y, como 45,X/46,X,i(Yp) e 45,X/46,X,Yq-; *translocações* X;X, X; autossomo e Y; autossomo, que podem ser herdadas ou de novo; e *cromossomos marcadores* (estruturalmente anômalos e de origem indefinida), geralmente em mosaico com linhagem 45,X. A identificação do mosaico depende diretamente do método de análise. O uso de fluorescência na hibridização *in situ* aumenta a prevalência de detecção de 34% para 60% e utilizando ensaio com PCR (reação de transcrição reversa da cadeia de polimerase) a prevalência sobe para 74% (CONNOR & LOUGHLIN, 1989).

Atualmente questiona-se se realmente a ST 45,X existe. HELD *et al.*, em 1991, estudaram 85 pacientes com ST, analisando para cada paciente no mínimo 60 metáfases obtidas através de culturas de fibroblastos e de sangue periférico. Os cromossomos analisados a partir de linfócitos apresentavam uma porcentagem maior de mosaicos. Tal aumento deveu-se principalmente à detecção de uma segunda população que continha

pequenos marcadores de cromossomos em pacientes que até então se acreditava terem monossomia de X. Em alguns pacientes os marcadores apresentavam morfologias variáveis, com tendência a formar anéis.

Alguns trabalhos tentam estabelecer uma relação entre o cariótipo e o fenótipo da síndrome. SARKAR & MARIMUTHU (1983) estudaram 82 pacientes, 60% com mosaicismo tipo X/XX, e observaram que a frequência de células normais é inversamente proporcional à frequência de aparecimento de estigmas da doença. HALL & GILCHRIST (1990) encontraram correlação entre o grau de mosaicismo e os sinais clínicos da ST. Dessa forma, pacientes portadoras de isocromossomo X apresentariam menos estigmas.

Segundo OGATA & MATSUO (1995), o fenótipo característico da doença está intrinsecamente correlacionado à perda ou deleção do braço curto do cromossomo X, enquanto a perda ou deleção do braço longo associa-se à infertilidade e à disgenesia gonadal. No entanto, em discordância a este conceito, outros autores consideram o fenótipo da síndrome uma consequência da presença de apenas uma cópia ativa de um gene no cromossomo X (COTO *et al.*, 1995).

O estudo da cromatina X em células interfásicas de mucosa bucal, utilizado desde a década de 60, é um método pouco sensível para detecção de mosaicismo com baixa frequência da linhagem 45,X, e também de determinadas aberrações estruturais do cromossomo X, particularmente quando não há mosaicismo [como, por exemplo, 46,X,i(Xq)]. Além disso, a ausência de corpúsculos de Barr não permite que se prescindia do cariótipo, já que é necessário descartar a possibilidade de que haja linhagens com cromossomos Y.

Quanto à cromatina Y, seu estudo baseia-se na presença da heterocromatina constitutiva do braço longo do cromossomo Y. Uma vez que o tamanho dessa região é altamente variável entre os indivíduos do sexo masculino, e que ela pode ainda estar ausente em aberrações estruturais desse cromossomo, não é raro que se obtenham resultados errôneos. O exame do cariótipo é, portanto, indispensável nos casos de suspeita clínica de ST.

Estima-se, atualmente, que a frequência de baixa estatura na ST seja de 95%. Podem ser identificadas várias fases distintas no crescimento espontâneo dessas pacientes: retardo do crescimento intra-útero, sendo o comprimento ao nascer cerca de 1 DP abaixo da média; velocidade de crescimento normal ou próxima do normal do nascimento até 2 a 3 anos de idade; declínio progressivo da velocidade de crescimento dos 3 aos 14 anos, com desvio gradual e progressivo dos percentuais normais de crescimento; ausência do estirão puberal, sendo que o crescimento durante a adolescência persiste lentamente por vários anos, acompanhado de atraso na fusão das epífises ósseas (RANKE *et al.*, 1983). No entanto, DAVEMPORT *et al.* (2000), em um estudo longitudinal em pacientes com ST, demonstraram uma velocidade de crescimento abaixo do normal desde o nascimento até a infância, concluindo que a suspeita de ST deveria ser considerada em qualquer menina com inexplicável baixa estatura, ou redução na velocidade de crescimento, mesmo nos primeiros 3 anos de vida.

A altura final na ST varia de 122 a 152 cm, sendo em média de 142 a 147 cm. Correlaciona-se positivamente com a estatura dos pais, ou seja, de um modo geral, quanto mais altos os pais, mais alta será a menina com ST (MASSA & VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, 1991).

Os diversos sinais dismórficos e malformações que podem ser encontrados nas portadoras da ST são basicamente decorrentes de um pequeno número de mecanismos fisiopatológicos, como: o distúrbio do crescimento esquelético - manifesto, além da baixa estatura, por distúrbio do crescimento dos ossos longos e da base do crânio; fácies triangular com micrognatia; *cubitus valgus*; pescoço curto; peito escavado; tórax em escudo; encurtamento de metacarpianos e metatarsianos, particularmente do IV metacarpiano; palato ogival; *genu valgum*; escoliose; e deformidade de Madelung; as anomalias das células germinativas, levando a hipogonadismo primário e esterilidade; e a seqüência da obstrução linfática jugular, decorrente de falha na conexão das estruturas linfáticas e venosas a nível jugular, levando a distensão linfática nugal (higroma cístico), e aumento da pressão no sistema linfático, resultando em distúrbio generalizado dos linfáticos periféricos e tecidos subjacentes. Este processo geralmente resulta em hidropisia fetal e óbito intra-útero, além de pavilhões auriculares inclinados para trás; unhas

hiperconvexas; implantação baixa dos cabelos na nuca; predominância de padrão dermatoglífico em verticilo nas polpas digitais; pescoço alado ou, na recém-nascida, redundância de pele no pescoço, resultantes da redução do higroma cístico (com o passar dos anos, as dobras de pele se organizam nas pregas pterigio-nucais); linfedema em dorso de mãos e(ou) pés (presente na recém-nascida, freqüentemente regride nos primeiros anos de vida) e displasia ungueal grave (LIPPE, 1996).

Observam-se, ainda, outras anomalias como mamilos hipoplásicos, invertidos, ou aumento da distância intermamilar; pregas epicânticas; ptose palpebral; estrabismo; e múltiplos nevos pigmentados. A Tabela 1 mostra a freqüência desses sinais dismórficos.

Tabela 1: Freqüência de alguns dos sinais clínicos encontrados entre pacientes com síndrome de Turner, de acordo com LIPPE (1996).

Micrognatia	60%	Encurtamento de metacarpianos	37%
Palato ogival	36%	Alterações dermatoglíficas	35%
Pavilhões auriculares inclinados para trás	Muito freqüente	Escoliose	12,5%
Estrabismo	17,5%	Genu valgum	35%
Ptose palpebral	11%	Cubitus valgus	47%
Implantação baixa de cabelos na nuca	42%	Deformidade de Madelung	7,5%
Pescoço curto	40%	Unhas hiperconvexas	muito freqüente
Pescoço alado	25%	Múltiplos nevos pigmentados	26%
Linfedema no dorso de mãos e(ou) pés	22%	Hipogonadismo primário	90%

As portadoras da ST podem apresentar ainda *anomalias cardiovasculares* - tipicamente encontradas no lado esquerdo do coração, em frequência de cerca de 55% dos casos e são a principal causa de óbito. Considera-se, atualmente, que a anomalia mais comum seja a válvula aórtica bicúspide isolada (30%), seguida da coarctação da aorta, associada ou não a válvula aórtica bicúspide (10,4%), prolapso de válvula mitral (8,9%), e dilatação da aorta ascendente (8,9%), que pode levar a dissecação e rotura, uma complicação potencialmente fatal.

Hipertensão arterial tem sido relatada nas mulheres com ST em comparação com um grupo controle da mesma idade. A monitorização pressórica, sistólica e diastólica, em 24 horas, tem mostrado ser elevada, decaindo após o início do tratamento com hormônios sexuais (GRAVHOLT *et al.*, 1998). Na ST parece haver maior expressão de duas alterações metabólicas: a resistência à insulina, com conseqüente hiperinsulinemia, que por sua vez contribui para o surgimento de doenças como diabetes e hipertensão; e aumento nas concentrações lipídicas. Estas duas alterações metabólicas podem culminar no aparecimento precoce de doença cardiovascular na ST.

Anomalias renais e renovasculares - presentes em cerca de 24 a 33% dos casos, incluem duplicação do sistema coletor, obstrução da junção ureteropélvica, obstrução da junção ureterovesical, rim pélvico, ectopia cruzada, rim em ferradura, agenesia renal, anomalias de rotação, e anomalias vasculares como artérias renais múltiplas; *hipertensão essencial*, não associada a coarctação da aorta ou a lesões renais estruturais evidentes, é observada em 7% dos casos (LIPPE, 1996).

A *deficiência auditiva* pode ser condutiva (conseqüente a otite média recorrente), neurossensorial ou mista, e sua frequência aumenta com a idade das pacientes. Entre adolescentes, estes diferentes tipos de hipoacusia são observados com frequências de 36%, 14% e 23%, respectivamente (LIPPE, 1996). Malformação do ouvido médio é achado em 30 a 50%. Malformação do ouvido externo, otite média e hipoacusia tem mostrado correlação com o cariótipo, mais precisamente com 45,X e 45,X/46,X,i(Xq). Otite média é freqüentemente observada (61%). A surdez neurossensorial tem mostrado ser freqüente (50 a 90%), sendo a perda auditiva progressiva (HULTCRANTZ *et al.*, 2000).

A ST tem sido previamente reportada em associação com um elevado risco de *colite ulcerativa* (HAYWARD, SATSANGI & JEWELL, 1996), cuja evolução está por sua vez associada com câncer de cólon e reto, com risco 5 a 7 vezes maior comparado à população geral (GRAVHOLT *et al.*, 1998).

Dentre as pacientes com ST há um aparente aumento na frequência de *doenças auto-ímmunes*, em particular a tireoidite linfocítica crônica (tireoidite de Hashimoto), e também hipertireoidismo (doença de Graves), vitiligo e alopecia (LIPPE, 1996).

Os índices de função hepática, especialmente alanina-aminotransferase (ALT), gama-glutamiltransferase (GGT) e fosfatase-alcalina, encontram-se elevados na maioria dos adultos com ST (SYLVEN *et al.*, 1991). O mais interessante é que existem evidências de que, uma vez tratadas com hormônios sexuais, as concentrações destas enzimas diminuem de forma significativa. No entanto, embora ALT e GGT sejam medidas de excreção hepática, e elevações de ALT reflitam lesão hepática, pacientes com ST parecem não apresentar doenças hepáticas (GRAVHOLT *et al.*, 1997), apesar de alguns trabalhos mostrarem evidências epidemiológicas que sugerem que a cirrose hepática é também mais freqüente na ST do que na população geral (GRAVHOLT *et al.*, 1998).

A *intolerância a carboidratos* é um achado comum na ST, com características semelhantes às do diabetes mellitus não dependente de insulina -tipo 2 (LIPPE 1996). As pacientes são, em geral, assintomáticas ou oligossintomáticas, e raramente há necessidade de tratamento. Os casos já relatados de portadoras da ST com diabetes clinicamente manifesto referem-se, em geral, a pacientes acima dos 30 anos de idade (LIPPE, 1996). Aproximadamente 50% dos adultos com ST têm uma resposta alterada ao teste de tolerância à glicose (GRAVHOLT, NAERAA & GERDES, 1998; HOLL *et al.*, 1994). Foi observado recentemente um aumento no risco relativo de 4,38% para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 em pacientes com ST. No entanto, o diabetes tipo 1 também tem sido descrito entre as doenças associadas à ST (GRAVHOLT, NAERAA & GERDES, 1998). O tratamento com hormônios sexuais a longo prazo tem sido capaz de mostrar melhora no perfil metabólico dos carboidratos (GRAVHOLT, 2000).

As portadoras da ST têm ainda uma maior tendência à *obesidade*; demonstrou-se, ainda, que as adolescentes com ST sem qualquer tratamento hormonal prévio apresentam níveis significativamente aumentados de colesterol (ROSS, FEUILLA & LONG, 1995).

Embora inicialmente se acreditasse que a *deficiência mental* estivesse freqüentemente associada à ST, sabe-se hoje que de modo geral a inteligência das portadoras da ST é normal, semelhante à dos demais membros da família. Algumas delas têm dificuldade na resolução de problemas espaciais, o que se reflete em dificuldade de aprendizado de determinadas matérias como, por exemplo, a matemática. Apesar disso, não se observa diferença no nível final de escolarização entre as pacientes com ST e suas irmãs, e muitas delas completam o curso superior e obtêm empregos estáveis. São exceções os casos de deficiência mental acentuada associada a quadro dismórfico distinto do quadro habitual da ST, observados em algumas pacientes com cromossomo X em anel (SWILLEN *et al.*, 1993 ; VAN DYKE *et al.*, 1991).

Quanto à personalidade das pacientes com ST, a baixa estatura contribui bastante para determinar o surgimento de problemas psicossociais. As crianças tendem a ser tratadas como mais jovens do que de fato o são, tanto pelos adultos como por outras crianças, e é comum que haja superproteção tanto em casa quanto na escola. Isso contribui para o desenvolvimento de uma imagem corporal e um auto-conceito imaturos e negativos (HUISMAN *et al.*, 1993).

Adultas com ST têm *secreção de GH* estimulada normal (HOLL *et al.*, 1993). As concentrações de GH aumentam após iniciado o tratamento com hormônios sexuais. As IGFs-I e II apresentam concentrações comparáveis com a população controle (GRAVHOLT, 1997; HOLL, 1993). No entanto, alguns estudos têm demonstrado que o perfil de secreção de GH em 24 horas está reduzido, bem como sua secreção que se faz de forma irregular, sugerindo que pode haver uma anormalidade intrínseca no padrão de secreção de GH na ST (GRAVHOLT, 2000).

A *falência gonadal*, observada na grande maioria das mulheres com ST, determina concentrações elevadas das gonadotrofinas hipofisárias, os hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH), e baixa concentração de estradiol plasmático. As gônadas na maior parte das portadoras da ST mostram, caracteristicamente, ausência das células germinativas e das células responsáveis pela produção dos esteróides sexuais; encontra-se, apenas, estroma ovariano e tecido conjuntivo cicatricial, caracterizando-a, assim, como uma gônada disgenética. Estudos histopatológicos demonstraram que os ovários de embriões 45,X são normais macro e microscopicamente até o terceiro mês após a concepção. A partir de então há uma aceleração no processo natural de degeneração dos ovócitos, que é concomitante a uma aceleração da fibrose do estroma, na maior parte dos casos (SINGH & CARR, 1996).

Em algumas pacientes com ST há evidências de função ovariana na puberdade, como desenvolvimento mamário espontâneo e ciclos menstruais. A evolução da *puberdade espontânea* na ST é bastante variável, e em geral lenta ou incompleta, e os ciclos costumam ser irregulares e com fases de amenorréia secundária (LIPPE, 1996). HIBI *et al.* (1991) reportaram em seu estudo com 302 pacientes com ST uma incidência de puberdade espontânea em 21%.

Desse modo, embora a esterilidade seja a regra na ST, pode haver fertilidade espontânea em 1 a 2% dos casos. Em cerca de 50% dos casos a gestação termina em abortamento, natimortalidade, ou nascimento de crianças com anomalias congênitas, incluindo a síndrome de Down e a própria ST, o que justifica a indicação de diagnóstico pré-natal citogenético (KAWAGOE, KANEKO & HIROI, 1993).

Há indicações de que mulheres com ST também têm *deficiência de andrógenos*, assim como dos estrógenos. Os andrógenos também constituem fatores independentes para a formação óssea, e sua insuficiência pode contribuir para o desenvolvimento de osteoporose. (APTER *et al.*, 1982; GRAVHOLT *et al.*, 1999).

O surgimento de *neoplasias nas gônadas* disgenéticas das pacientes com ST limita-se quase que invariavelmente àquelas com cromossomo Y em sua constituição cromossômica; nesses casos, o risco de desenvolvimento tumoral uni ou bilateral foi

estimado em 15 a 50% (VERP & SIMPSON, 1987). Por esse motivo, deve ser feita a gonadectomia profilática em toda paciente com ST e cromossomo Y no cariótipo, bem como naquelas com cromossomos marcadores, potencialmente derivados de Y, quando não houver disponibilidade de estudos moleculares que comprovem sua origem (SANDBERG, 1993).

Em algumas pacientes com ST e cromossomo Y pode haver certo grau de virilização, como clitoromegalia e fusão labial posterior. No entanto, muitas destas pacientes não são virilizadas, donde se deduz, portanto, que o estudo citogenético cuidadoso é obrigatório em todos os casos.

A *osteoporose* também está entre as anomalias encontradas em mulheres adultas com ST, tem sido considerada resultante da ausência do desenvolvimento puberal, e, conseqüentemente, das baixas concentrações de estrógenos circulantes (BROWN, JOWSEY & BRADDFORD, 1974). A densidade mineral óssea reduzida nas pacientes com ST pode ser determinada por múltiplas insuficiências hormonais em combinação com as anomalias ósseas congênitas (GRAVHOLT, 2000). Uma análise de pacientes mostrou que a densidade mineral óssea foi maior naquelas que receberam tratamento para promover crescimento, do que naquelas que nada usaram. Interessantemente é que o efeito benéfico do tratamento para melhorar a densidade mineral óssea ocorria independentemente de qualquer ganho na altura final, o que implica em dizer que mesmo em baixas doses, o GH pode trazer benefício para a saúde óssea dessas pacientes, a despeito do seu efeito na altura (GRAVHOLT, 2000).

Uma vez confirmado o diagnóstico de ST pelo estudo citogenético, é necessário que as pacientes sejam submetidas a diversos procedimentos diagnósticos adicionais visando a detecção de anomalias congênitas e adquiridas.

O tratamento das pacientes com ST inclui a promoção do crescimento, a reposição de esteróides sexuais, a correção das anomalias congênitas e das doenças adquiridas, e o suporte psicossocial.

A partir dos anos 80, com a disponibilidade de GH recombinante, foi instituída a terapia de promoção do crescimento das pacientes com ST por meio da administração deste hormônio. Embora os primeiros resultados tenham mostrado uma eficácia

significativa a curto prazo, estudos multicêntricos continuam procurando estabelecer a real eficácia do tratamento em aumentar a estatura final dessas pacientes. Tudo indica, porém, que essas terapêuticas não são eficazes se forem ministradas a pacientes com mais de 11,5 anos de idade óssea (VAN DEN BROECK *et al.*, 1995).

Já a *reposição dos esteróides sexuais* é necessária não só para o desenvolvimento puberal e a manutenção dos caracteres sexuais secundários, mas também para evitar a osteoporose, e para manter os lipídios e lipoproteínas plasmáticos em concentrações normais, com um conseqüente efeito cardioprotetor. Têm, ainda, o efeito de melhorar a auto-estima e o bem estar das pacientes (LIPPE, 1996). Um número grande de fatores deve ser considerado ao se planejar a indução da puberdade em meninas com ST, principalmente no que concerne à velocidade de crescimento, altura adulta, impacto psicológico, caracteres sexuais secundários e adequada mineralização óssea. NILSSON *et al.* (2000) avaliaram 3 opções terapêuticas para promover melhor crescimento em meninas com ST: 1) estender o período de crescimento com administração de hormônio de crescimento, retardando o início da reposição estrogênica; 2) estender o período de crescimento através de terapêutica iniciada em idade precoce; 3) maximizar a velocidade de crescimento aumentando a dose de GH, associado ou não com a administração de oxandrolona. Os resultados desse estudo evidenciaram que o início precoce da terapia estrogênica tinha um impacto significativamente negativo na altura adulta; a terapia com GH, quando iniciada precocemente, maximizava o crescimento durante a infância e a terapia com estrógeno podia ser iniciada para induzir puberdade por volta dos 12-13 anos de idade. O trabalho ressalta a importância do diagnóstico precoce para a instituição adequada do tratamento.

FATORES DETERMINANTES DO PICO DE MASSA ÓSSEA

Órgão responsável por múltiplas funções, o osso, além da hematopoiese, responde pela sustentação de toda a carga aplicada ao corpo humano. Os ossos são estruturas metabolicamente ativas, submetidas a contínuos processos de remodelação através da absorção e reabsorção de seus compostos (MELTON III, EDDY & JOHNSTON, 1990).

O tecido ósseo é elaborado principalmente na infância e adolescência, período onde a absorção predomina sobre a reabsorção (ROOT & DIAMOND JR, 1993).

As duas primeiras décadas de vida correspondem ao período de maior ganho ósseo. O desenvolvimento puberal e sua adequada produção hormonal também atuam diretamente na formação óssea (GILSANZ *et al.*, 1988). O ganho de massa óssea, em mulheres, ocorre a partir do início da puberdade, onde a velocidade de formação óssea alcança níveis máximos até o final da adolescência (STEVENSON *et al.*, 1989; THEINTZ *et al.*, 1992). Após a puberdade, o incremento ósseo é discreto, principalmente no osso cortical (BONJOUR *et al.*, 1991; STEVENSON *et al.*, 1989). Apesar da determinação da idade final em que o pico de massa óssea é atingido permanecer em discussão, acredita-se que esta ocorra até o final da segunda década (BONJOUR *et al.*, 1991; GILSANZ *et al.*, 1988; MATKOVIC *et al.*, 1994; RECKER *et al.*, 1992; SLEMENDA & JOHNSTON JR., 1994).

O pico de formação óssea está sobre a influência de diversos fatores, como herança genética, sexo, raça, atividade endócrina (fatores endógenos), nutrição e atividade física (fatores exógenos) (KREIPE, 1992; JOHNSTON JR & LONGCOPE, 1990). Esse período de ápice de aquisição de massa óssea representa a chave determinante para a saúde do osso no decorrer da vida. Aproximadamente 60% do risco de osteoporose pode ser explicado pela quantidade de osso mineral ineficazmente adquirida no início da vida adulta, o que representa um risco importante para o desenvolvimento de osteoporose (HUI, SLEMENDA & JOHNSTON, 1990).

A avaliação dos fatores que exercem influência na aquisição do pico de massa óssea é de suma importância na prevenção da osteoporose, pois permite um controle mais rigoroso sobre os riscos de fraturas (GILSANZ *et al.*, 1998).

Como anteriormente citado, a puberdade e a secreção adequada de estrógenos e progesterona exercem importante contribuição sobre o metabolismo e conteúdo mineral ósseo (DELMAS, 1991). Os estrógenos atuam diretamente na incorporação e estabilização da massa óssea, uma vez que modulam o metabolismo ósseo promovendo maior absorção que reabsorção (DeCHERNEY, 1993). A progesterona por sua vez atua diretamente nos

osteoblastos, bem como exerce efeito antagônico sobre substâncias que promovem reabsorção óssea, como os glicocorticóides, contribuindo desta forma para o incremento de tecido ósseo (ODELL & HEATH III 1993; PRIOR, 1990). Dessa forma, podemos inferir que o desenvolvimento puberal adequado implica num pleno desenvolvimento ósseo, respeitando a influência dos fatores endógenos e exógenos anteriormente comentados.

Um estudo que analisa a densidade mineral óssea de mulheres com faixa etária entre 13 e 20 anos avaliou a ação dos estrógenos no início da menarca, e correlacionou o z score obtido com um score estrogênico obtido a partir da idade da menarca, regularidade dos ciclos menstruais, desenvolvimento mamário, concentrações estrogênicas séricas, antecedente de gestação e uso prévio de anticoncepcionais orais. Constatou-se uma correlação direta entre o score estrogênico e a densidade óssea (DHUPER *et al.*, 1990).

Mulheres que apresentam conteúdo ósseo baixo por hipoestrogenismo na puberdade apresentam risco proporcionalmente elevado de osteoporose (FERNANDES, WHEBA & MELO, 1996).

Pacientes com baixos índices de densidade mineral óssea (DMO) apresentam risco direto de degeneração de disco intervertebral, além da própria osteoporose (HARADA *et al.*, 1998).

SÍNDROME DE TURNER E MASSA ÓSSEA

Dentre as várias alterações inerentes à ST, o comprometimento ósseo, secundário em grande parte ao hipoestrogenismo (BONDUKI *et al.*, 1996), impõe à essas mulheres riscos elevados de osteoporose (ROSS *et al.*, 1991). A amenorréia devido ao hipogonadismo implica em perda de 20 a 30% de massa óssea quando se comparam os valores de DMO com os de mulheres eumenorréicas de mesma faixa etária (WHITE, HERGENROEDER & KLISH, 1992). Portanto, o hipoestrogenismo correlaciona-se diretamente com a redução no pico de massa óssea, levando a longo prazo a riscos maiores de osteoporose (FABBRI *et al.*, 1991). Outros achados clínicos comuns à ST, como anormalidades na função cardíaca, renal, falência ovariana, tireoidite de Hashimoto, intolerância à glicose e resistência à insulina, doença inflamatória intestinal e até anorexia nervosa podem atuar na diminuição da DMO (GRAVHOLT, 2000).

Na maioria das crianças não tratadas, a massa óssea é estimada em 60 a 80% do normal. Fraturas têm sido reportadas em 10 a 45% das adultas com ST, embora a maioria dos estudos não faça distinção entre as fraturas traumáticas e as fraturas por fragilidade óssea (DAVIES, GULEKLI & JACOBS, 1995; GARDEN, 1996).

Desde as primeiras descrições sobre a ST, a osteoporose tem sido reportada como um achado inerente a essa síndrome (FINBY & ARCHIBALD, 1963). Duas explicações têm sido propostas para tal: a primeira seria devido a deficiência estrogênica conseqüente à falência ovariana, semelhante às mulheres pós-menopausadas; e a segunda devido a um defeito ósseo intrínseco, semelhante à outras anormalidades ósseas encontradas nesta condição, ligadas à displasia esquelética (SHAW *et al.*, 1997).

A medida da densidade óssea representa um dos melhores parâmetros para avaliação da mineralização desse tecido (COOPER, SHAH & HAND, 1991), apresentando alto valor preditivo para a existência de osteoporose (MELTON III, EDDY & JOHNSTON JR, 1990). A importância de se conhecer a DMO é estimar o risco de fratura, e a partir daí tomar medidas para evitá-la. Dentre os métodos mais utilizados para a avaliação da DMO destacam-se:

- Radiografia simples: sua desvantagem deve-se aos possíveis erros decorrentes de alterações degenerativas espinhais e calcificações da aorta, que irão apresentar-se com maior densidade. Além disso, a exposição à radiação é bastante elevada.

- Tomografia Computadorizada Quantitativa: é um método de grande precisão na avaliação da densidade óssea. No entanto também expõe o paciente a alta radiação, bem como apresenta um custo maior para sua realização.

- Absortimetria com fótons simples: mais empregado na avaliação de regiões ultra-distais (punho), além de ser um método de difícil precisão.

- Ultrassonografia Quantitativa: a DMO é aferida por meio da atenuação da velocidade do som; é mais empregado na região do calcâneo.

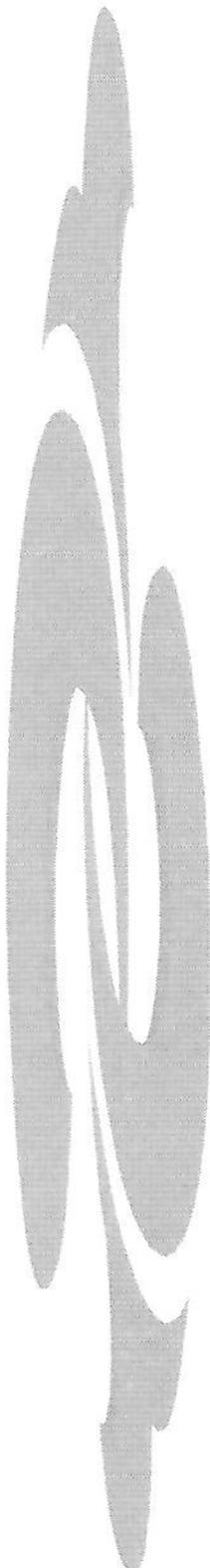
- Densitômetro duo-energético ou de dupla absorção (DEXA – *Dual Energy X-Ray Absorptiometry*): é um aparelho de grande aplicação clínica no estudo da mineralização óssea. A interpretação dos valores faz-se por comparação direta com o pico de massa óssea

obtido da coluna lombar (L2-L4) entre o indivíduo avaliado e o indivíduo normal de mesmo sexo, raça e faixa etária (FOGELMAN, RODIN & BLAKE, 1990). Tem como vantagens expor o paciente a baixas dose de radiação, apresentar boa precisão, além de ser um exame rápido e não invasivo. A DMO pode ser aferida em duas unidades: g/cm^3 (densidade volumétrica) e g/cm^2 (densidade areal). A densidade volumétrica é realizada através da medida da coluna vertebral em posição lateral, tem como vantagem a valorização do tamanho do osso, e como desvantagem seu baixo índice de reprodutibilidade. A densidade areal é um método de grande aplicação clínica, realizada por meio da medida da coluna vertebral em posição pósterio-anterior, tem como desvantagem a possibilidade de superestimar uma perda mineral óssea, mas tem como vantagem um alto índice de reprodutibilidade. Esta característica é de fundamental importância nas doenças que afetam a mineralização óssea, já que o diagnóstico de osteoporose é dado através deste exame, e a capacidade de reprodutibilidade será de grande relevância na avaliação do impacto terapêutico sobre a evolução da doença (COWELL *et al.*, 1995; GILSANZ *et al.*, 1994; GILSANZ *et al.*, 1998; MCDONOUGH, 2000; PRENDICE, PARSONS & COLE, 1994;).

Os estudos de DMO com DEXA têm mostrado maior precisão com a utilização de menor dose de irradiação quando comparado aos demais métodos disponíveis. Geralmente custam entre US\$ 100 a 150 por região esquelética examinada. Porém diante da elevada incidência de osteoporose na ST, essa relação custo-benefício é positiva uma vez que é através dos resultados obtidos que podemos conduzir o tratamento clínico e comportamental dessas pacientes, no sentido de minimizar os riscos inerentes à osteoporose e sua evolução.

A realidade das condições de assistência à saúde do brasileiro não suporta a aplicação difundida de um exame desse porte. No entanto, a osteoporose, por ser uma doença degenerativa, crônica, de lenta progressão e com morbi-mortalidade consideráveis, traz consigo a precoce incapacidade funcional do paciente acometido. Ressalta-se aqui a política governamental de saúde em nosso país, onde a medicina curativa ainda é alvo de maior atenção em detrimento das ações preventivas de saúde, realidade bem diferente nos países de primeiro mundo.

Partindo do princípio de que o pico de massa óssea, na época da puberdade, constitui-se em um dos mais importantes fatores determinantes da densidade do osso, e sendo o estado de hipogonadismo freqüentemente presente na ST, faz-se necessária a avaliação precoce das alterações ósseas conseqüentes a esse estado, bem como tentar estabelecer uma correlação entre essas alterações com os dados antropométricos, a terapia de reposição hormonal, o cariótipo e as doenças associadas, com o objetivo de obter informações que ajudem no diagnóstico precoce, bem como numa melhor abordagem diagnóstica e terapêutica no sentido de minimizar ou reverter a perda mineral óssea em pacientes com ST.



2. OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram:

1. GERAL: Avaliar a DMO areal da coluna lombar em pacientes com ST acompanhadas no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica e de Endocrinologia dos Departamentos de Pediatria e Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

2. ESPECÍFICOS: Correlacionar esses achados com:

2.1. a idade cronológica e óssea na época da realização da densitometria óssea, bem como peso, altura e IMC;

2.2. a presença de doenças associadas, como hipotireoidismo, nefropatia e cardiopatia;

2.3. a constituição cromossômica, avaliada pelo cariótipo;

2.4. a presença de puberdade espontânea ou induzida; e

2.5. a idade de início, dose e tempo de uso de estrógenos utilizados para reposição hormonal.



3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudadas 58 pacientes, acompanhadas rotineiramente nos ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica e Endocrinologia Geral do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), com diagnóstico citogenético de ST. Os dados foram coletados pela autora durante o período de julho de 2000 a junho de 2001.

O estudo faz parte de um projeto aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da FCM – UNICAMP (330/96) que se refere ao tratamento de reposição hormonal das pacientes com ST com doses baixas de estrógeno. O sigilo das informações foi preservado mediante a criação de um número para identificação das pacientes, preservando sua privacidade, conforme as normas da Declaração de Helsinki.

METODOLOGIA

Para a coleta dos dados foi elaborada pela autora uma ficha padronizada e preenchida utilizando-se dados da consulta médica e dos prontuários do Serviço de Arquivo Médico (SAME) do HC – UNICAMP (Anexo 1). Os principais dados analisados foram:

Idade cronológica: em anos, aferida de acordo com a data de nascimento em relação à data da realização da densitometria óssea. Este dado foi avaliado como variável contínua e como categórica, sendo neste último subdividido em 3 grupos: até 10 anos, de 10 a 18 anos, e maiores de 18 anos de idade.

Dados antropométricos: Foram analisados o peso e a altura da consulta mais próxima ao dia da realização da densitometria óssea, com uma diferença não superior a 4 meses. Para cada uma dessas variáveis foi calculado o seu respectivo z escore de acordo com os dados obtidos pelo programa SISCRE (MORCILLO, MARINI & GUIMAREY, 1998) que utiliza os valores da curva do NCHS (1977). Da mesma forma, foi também calculado o IMC, a partir da fórmula peso/altura^2 (Kg/m²) e esse dado foi utilizado para a obtenção do z escore (FRISANCHO, 1993). Foi também calculado o z escore da altura em relação à população com ST, utilizando-se os dados de RANKE *et al.* (1991).

Idade óssea: em anos, avaliada pelo Prof. Dr. André Moreno Morcillo do Departamento de Pediatria da FCM – UNICAMP, pelo método do TW2 com análise de 20 ossos (TANNER, WHITEHOUSE & CAMERON, 1983).

Cariótipo: realizado em cultura de linfócitos de sangue periférico pelo Laboratório de Citogenética do Departamento de Genética Médica da FCM – UNICAMP, com técnica rotineira, e contadas pelo menos 30 metáfases. As pacientes foram subdivididas em 4 grupos: aquelas com 45,X, as com mosaicismo 45,X/46,XX, as com mosaicismo 45,X/46,X,iXq, e aquelas com os demais cariótipos. Verificou-se ainda as pacientes que apresentavam cromossomo Y íntegro ou não na constituição do cariótipo. Em todas as pacientes com constituição cromossômica 45,X, com cromossomo em anel, marcador ou com comatina X negativa, pesquisou-se a presença de fragmentos de cromossomo Y por estudo molecular realizado no Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética da UNICAMP.

Doenças associadas: mediante a presença ou não de: *cardiopatía*, diagnosticada por meio de ecocardiograma; *nefropatia*, diagnosticada por meio de ultrassonografia abdominal associada ou não à urografia excretora; e *hipotireoidismo*, avaliada a partir das dosagens dos hormônios TSH ultra-sensível e tiroxina livre, na presença ou não de anticorpos anti-tireoglobulina e anti-tireoperoxidase, dosados pelo Laboratório de Fisiologia do HC – UNICAMP.

Estadio puberal: classificado de acordo com os critérios de TANNER (1962) na consulta mais próxima à realização da densitometria óssea. Houve uma divisão em 3 grupos: impúbere, puberdade incompleta (entre estadios II e III de Tanner para mamas) e completa (estadio IV ou mais de Tanner para mamas e/ou menarca).

Puberdade espontânea: classificada em presente ou não, de acordo com a presença de desenvolvimento puberal e a necessidade de reposição hormonal. A ausência de caracteres sexuais secundários a partir de 11 anos de idade óssea associado a hipogonadismo hipergonadotrófico foram os parâmetros utilizados para identificar as pacientes com necessidade de reposição hormonal.

Uso de estrógeno: classificado em sim ou não de acordo com a sua utilização, para as pacientes que apresentavam indicação para reposição hormonal diante da ausência de desenvolvimento puberal espontâneo e com a elevação das gonadotrofinas séricas.

Tempo de estrógeno: em anos, desde o início até a realização da densitometria óssea. Esta variável foi analisada como contínua e como categórica, sendo subdividida em 2 classificações: àquelas que usaram estrógeno por tempo inferior ou superior a 2 anos, e àquelas cujo ponto de corte foi de 4 anos.

Idade de início do estrógeno: em anos, calculada a partir da data de início da medicação em relação à data de nascimento. Esse dado foi avaliado tanto como variável contínua, como categórica, subdividido em 3 classificações: uma com aquelas que iniciaram estrógeno antes ou após os 10 anos de idade, outra com ponte de corte em 12 anos, e outra com 18 anos de idade.

Dose inicial do estrógeno: classificada em 2 grupos: se alta, quando o tratamento era feito com estrógenos conjugados (freqüentemente iniciada em outros serviços e posteriormente encaminhada para o nosso) ou baixa, quando a medicação usada foi o etinilestradiol, com dose inicial de 10 ng/Kg/dia, com aumento gradual a cada 6 meses.

Densitometria óssea: Foi realizada com a utilização do aparelho de dupla emissão com fonte de Raio X (DEXA), cujo modelo disponível no HC – UNICAMP foi o DPX Lunar Radiation Corporation, Madison, Wisconsin; com software pediátrico versão 3.8h e adulto 3.65, com coeficiente de variação estimado em 1,8% de acordo com estudos prévios. A varredura foi obtida a partir da análise do corpo inteiro, centralizado e retilíneo, no sentido crânio-caudal, com duração média de 15 a 20 minutos. Para a análise da região lombar foi mantida a posição supina, no entanto um apoio era colocado sob os membros inferiores com a finalidade de se obter uma angulação de 90° nas articulações coxo-femorais para retificar a lordose fisiológica e promover melhor visualização das vértebras lombares. A coluna lombar, segmento L2-L4, foi a região de interesse no estudo, de onde se obteve o z score para a DMO areal. Foi realizada a análise do z score da DMO areal, subdividindo-a em 3 grupos (> -1 DP, entre -1 a $-2,5$ DP, e $< -2,5$ DP) e em 2 grupos ($>$ e $< -2,5$ DP) (WHO, 1994). Os resultados da DMO, tanto em variável categórica quanto em variável contínua (os valores absolutos do z score) foram comparados com as outras variáveis obtidas.

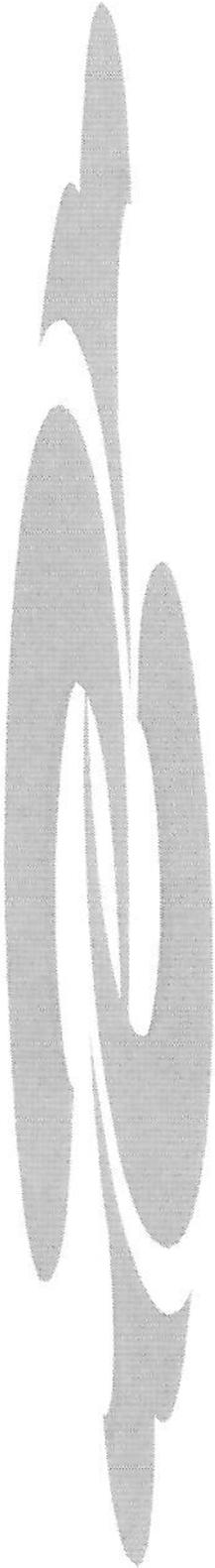
Análise Estatística:

As variáveis categóricas foram apresentadas em forma de tabelas de frequência e as variáveis contínuas na forma de estatísticas descritivas.

O teste exato de Fisher foi usado para avaliar a associação entre as variáveis categóricas e os grupos da densitometria. Na comparação da DMO e as variáveis contínuas foi utilizado o teste não paramétrico de Kruskal – Wallis.

Considerou-se o valor de $p < 0,05$ para todos os testes estatísticos.

Para processamento e análise dos dados utilizou-se o programa SAS System for Windows, versão 6.12.



4. RESULTADOS

1. Perfil da amostra estudada (Anexo 2 e Tabela 2):

As 58 pacientes estudadas apresentaram média de idade de 16,9 anos, sendo 7 com menos de 10 anos, 25 entre 10 e 18 anos, e 26 com mais de 18 anos de idade. A média da idade óssea foi de 13,4 anos.

A média de altura foi de 134,2 cm, com z score médio em relação à população normal de $-3,35$ e em relação à população com ST de $-0,49$. A média de peso foi de 38 Kg, com z score médio de $-1,40$. A média do IMC foi de $20,6 \text{ Kg/m}^2$, com z score médio de $-0,23$.

Em relação ao cariótipo encontrou-se a seguinte distribuição: 24 pacientes com cariótipo 45,X, 10 com mosaïcismo 45,X/46,XX, 5 com mosaïcismo 45,X/46,X,iXq, e 19 com os demais cariótipos. Neste último grupo, 4 pacientes apresentavam cromossomo Y íntegro ou não na constituição cromossômica.

Em relação às doenças associadas, 11 apresentaram cardiopatia, 19 nefropatia e 16 hipotireoidismo.

No grupo das 58 pacientes, 39 receberam reposição hormonal com estrógeno antes da densitometria óssea, e 3 após a realização desta. Dentre estas 39 pacientes que foram tratadas, 37 eram impúberes no início do tratamento e 2 haviam iniciado puberdade espontânea, porém a mesma ocorreu de forma incompleta e arrastada. As demais 19 pacientes não estavam em uso de estrógeno à época da densitometria óssea: 2 que realizaram puberdade espontânea completa, 16 que não apresentavam idade cronológica e/ou óssea para indicar o início da reposição e 1 que veio encaminhada de outro serviço sem reposição hormonal, apesar de sua necessidade. No momento da realização da densitometria óssea, 21 pacientes eram impúberes, 14 pacientes apresentavam puberdade incompleta e 23 pacientes com puberdade completa. Dentre as pacientes que utilizaram estrógeno, 7 ainda eram impúberes, 12 estavam com puberdade em desenvolvimento e 20 apresentavam puberdade completa no momento da realização da densitometria óssea.

Entre as 39 pacientes que utilizaram estrógeno antes da realização da densitometria óssea, a idade média do início da introdução do mesmo foi de 13,5 anos. O tempo médio de uso de estrógeno foi de 5,4 anos, sendo que 5 pacientes utilizaram por menos de 2 anos, e 15 por menos de 4 anos.

Quanto à DMO areal da coluna lombar, 8 pacientes apresentaram z escore > -1 DP, 23 entre -1 a $-2,5$ DP, e 27 $< -2,5$ DP, com média de $-2,31$ DP.

Tabela 2: Dados de média, DP, e valores mínimo e máximo das variáveis contínuas analisadas de 58 pacientes com ST.

	n	Média	DP	Mínimo	Máximo
IC (anos)	58	16,9	5,9	5	29,4
IO (anos)	58	13,4	3,8	2,6	18
Altura (cm)	58	134,2	13,1	84,8	155,5
z altura NL	58	-3,35	1,24	-5,63	-1,08
z altura ST	58	-0,49	1,24	-2,83	2,19
Peso (Kg)	58	38	1,14	13,7	63,4
z peso	58	-1,40	11,75	-3,24	0,69
IMC (Kg/m²)	58	20,62	0,92	13,46	30,47
z IMC	58	-0,23	4,04	-2,52	1,83
T E2 (anos)	39	5,41	1,02	1	13
I E2 (anos)	39	13,5	3,3	7,1	21,3
z DMO	58	-2,31	1,41	-5,94	1,93

IC = idade cronológica; IO = idade óssea; NL = população normal; ST = população com ST; T E2 = tempo de uso de estrógeno; I E2 = idade de início de estrógeno

2. Avaliação das variáveis analisadas em relação aos 3 grupos de DMO (Anexo 2):

Não se observou diferença estatisticamente significativa em relação à idade cronológica (anos), à altura (cm), ao z escore da altura para a população normal e para a população com ST (Tabela 3).

Tabela 3: Dados de idade, altura e z escore da altura em relação à população normal e à população com ST, comparados aos 3 grupos de z escore da DMO areal de 58 pacientes com ST.

z DMO	n	IC (anos) (M ± DP)	Altura (cm) (M ± DP)	z altura (NL) (M ± DP)	z altura (ST) (M ± DP)
> -1 DP	8	14 ± 7	130 ± 11	-2,6 ± 1,3	0,2 ± 1,1
-1 a -2,5 DP	23	16 ± 6	131 ± 15	-3,4 ± 1,1	-1,3 ± 0,9
< -2,5 DP	27	18 ± 5	137 ± 10	-3,4 ± 1,3	-0,5 ± 1,1
p		0,153	0,290	0,295	0,192

n = número de casos; IC = idade cronológica; NL = em relação à população normal;

ST = em relação à população com Síndrome de Turner; M = média; DP = desvio-padrão;

p = probabilidade (teste de Kruskal – Wallis)

Avaliando-se os valores absolutos do z score da DMO areal em relação à idade cronológica dividida em 3 grupos (< 10 anos, entre 10 e 18 anos e > 18 anos), observou-se diferença estatisticamente significativa ($p = 0,013$ – teste de Kruskal - Wallis), onde o grupo com idade mais avançada apresenta uma diminuição mais importante da DMO (Figura 1).

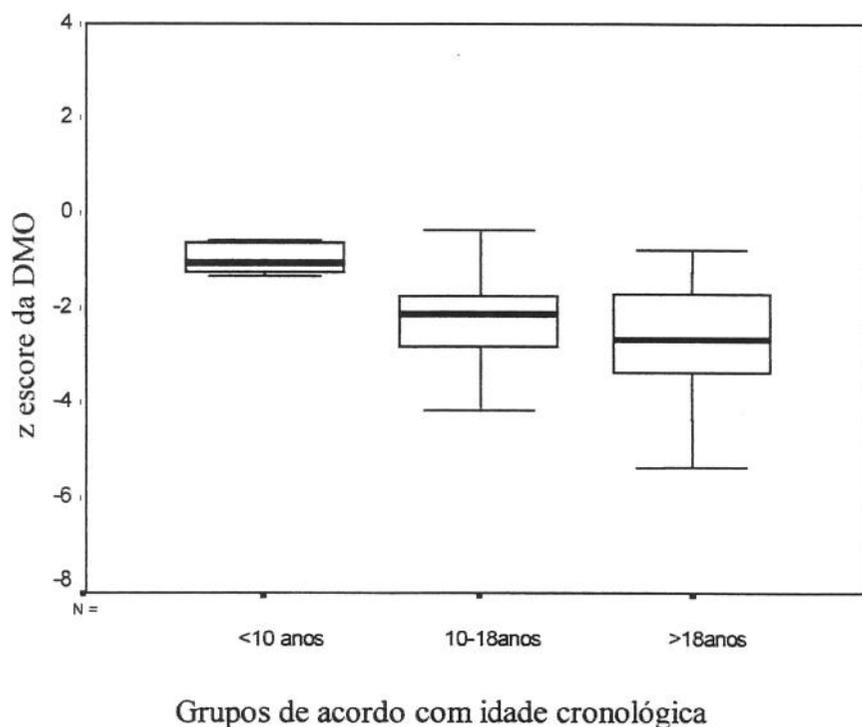


Figura 1: Relação do z score da DMO areal com os grupos de idade cronológica de 58 pacientes com Síndrome de Turner.

Na avaliação do peso (Kg) e seu z escore, bem como do IMC (Kg/m²) e seu z escore, e da idade óssea (anos), também não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação aos 3 grupos de z escore de DMO areal (Tabela 4).

Também, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos de cariótipo e o z escore da DMO areal ($p = 0,252$ – teste de Kruskal - Wallis) (Tabela 5).

A presença do cromossomo Y no cariótipo de 4 pacientes não determinou diferença estatisticamente significativa em relação ao z escore da DMO ($p = 0,844$) (Tabela 6).

Tabela 4: Dados de peso e IMC, e respectivos z escores, e da idade óssea comparados aos 3 grupos de z escore da DMO areal de 58 pacientes com ST.

z DMO	n	Peso(Kg)	z peso	IMC (Kg/m ²)	z IMC	IO
		(M ± DP)	(M± DP)	(M ± DP)	(M ± DP)	(M ± DP)
> -1 DP	8	34 ± 10	-1,1 ± 0,7	19 ± 4	-2 ± 1	12 ± 4
-1 a -2,5 DP	23	37 ± 13	-1,3 ± 0,9	21 ± 4	-2 ± 0,8	13 ± 4
< -2,5 DP	27	39 ± 10	-1,6 ± 0,9	20 ± 4	-0,5 ± 1	14 ± 3
<i>p</i>		0,582	0,194	0,740	0,118	0,358

IMC = índice de massa corporal; IO = idade óssea; *p* = probabilidade (teste de Kruskal – Wallis)

Tabela 5: Dados do z escore da DMO areal de 58 pacientes com ST em relação aos grupos de cariótipo.

z DMO	45,X		45,X/46,XX		45X/46Xi(Xq)		Outros	
	n	M ± DP	n	M ± DP	n	M ± DP	n	M ± DP
> -1 DP	4	-0,16 ± 1,35	3	-0,04 ± 0,82	0		1	-0,95
-1 a -2,5 DP	8	-1,62 ± 0,46	4	-1,44 ± 0,40	3	-1,87 ± 0,35	8	-1,91 ± 0,71
< -2,5 DP	12	-3,43 ± 1,10	3	-3,08 ± 0,33	2	-3,92 ± 0,31	10	-3,46 ± 0,87

Tabela 6: Dados do z escore da DMO areal de 58 pacientes com ST em relação à presença do cromossomo Y no cariótipo.

z DMO	Presença de Y		Ausência de Y	
	n	M ± DP	n	M ± DP
> -1 DP	1	-0,95	7	-0,17 ± 1,06
-1 a -2,5 DP	0		23	-1,72 ± 0,54
< -2,5 DP	3	-2,95 ± 0,35	24	-3,50 ± 0,94

Também não foi observada diferença estatisticamente significativa com a presença ou não de doenças associadas, como cardiopatia, nefropatia e hipotireoidismo em relação à DMO encontrada nesta amostra de pacientes com ST (Tabela 7).

Tabela 7: Dados da DMO areal de 58 pacientes com ST em relação à presença ou não de cardiopatia, nefropatia e hipotireoidismo.

	Cardiopatia		Nefropatia		Hipotireoidismo	
	n	M ± DP	n	M ± DP	n	M ± DP
+	11	-2,21 ± 0,97	19	-2,06 ± 1,27	16	-1,84 ± 1,22
-	47	-2,33 ± 1,51	39	-2,42 ± 1,48	42	-2,49 ± 1,45
<i>p</i>		0,843		0,320		0,111

(+) = presente; (-) = ausente;

p = probabilidade (teste de Kruskal – Wallis)

Observou-se diferença estatisticamente significativa, tanto utilizando-se os valores absolutos do z escore da DMO areal ($p = 0,013$ – teste de Kruskal – Wallis), quanto os grupos de z escore da DMO areal ($p = 0,044$ – teste de Exato de Fischer) em relação à presença ou não de puberdade espontânea. Na Figura 2 pode-se observar um maior comprometimento da DMO nas pacientes que não têm puberdade espontânea.

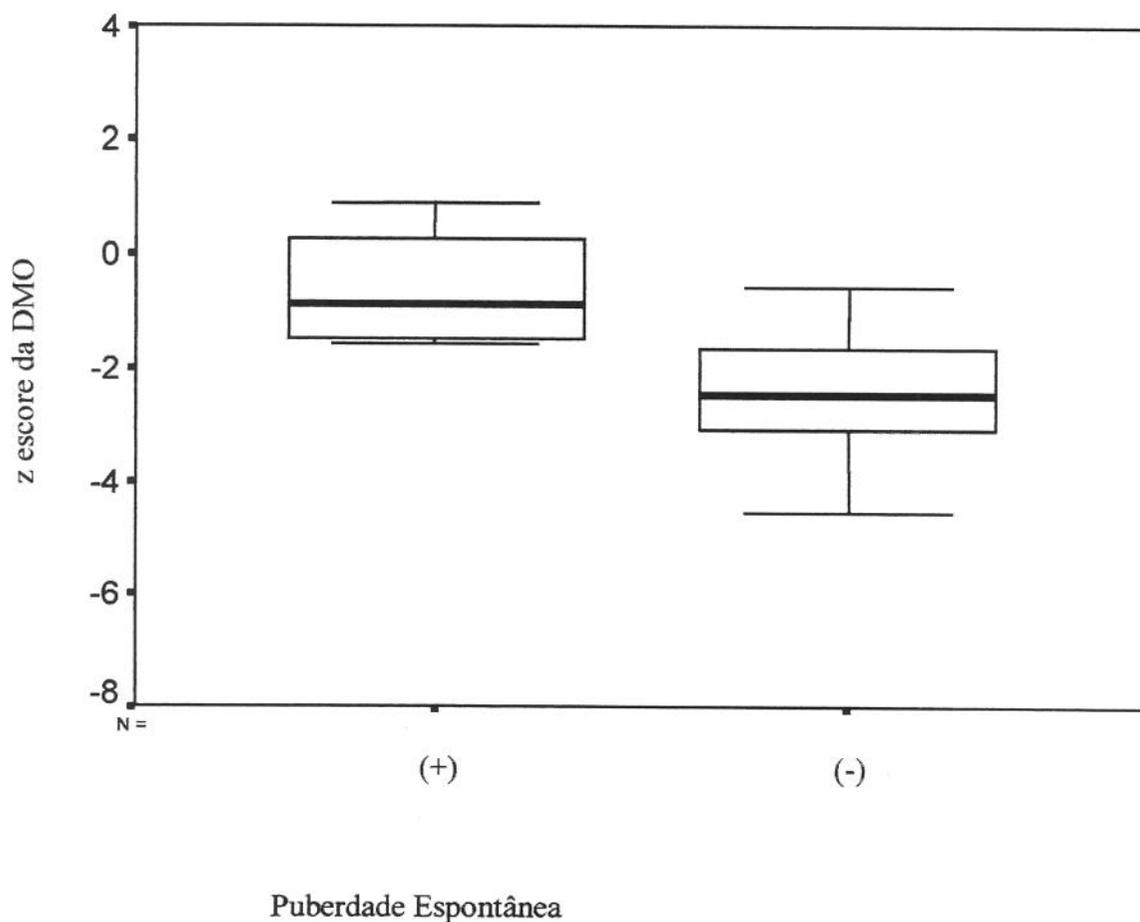


Figura 2: Relação do z escore da DMO areal com a presença ou não de puberdade espontânea em 58 pacientes com ST.

Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os valores absolutos do z escore da DMO areal ($p = 0,023$ – teste de Kruskal – Wallis) em relação ao uso ou não de estrógeno. Na Figura 3 pode-se observar que existe um maior comprometimento da DMO nas pacientes que necessitaram a terapia de reposição hormonal.

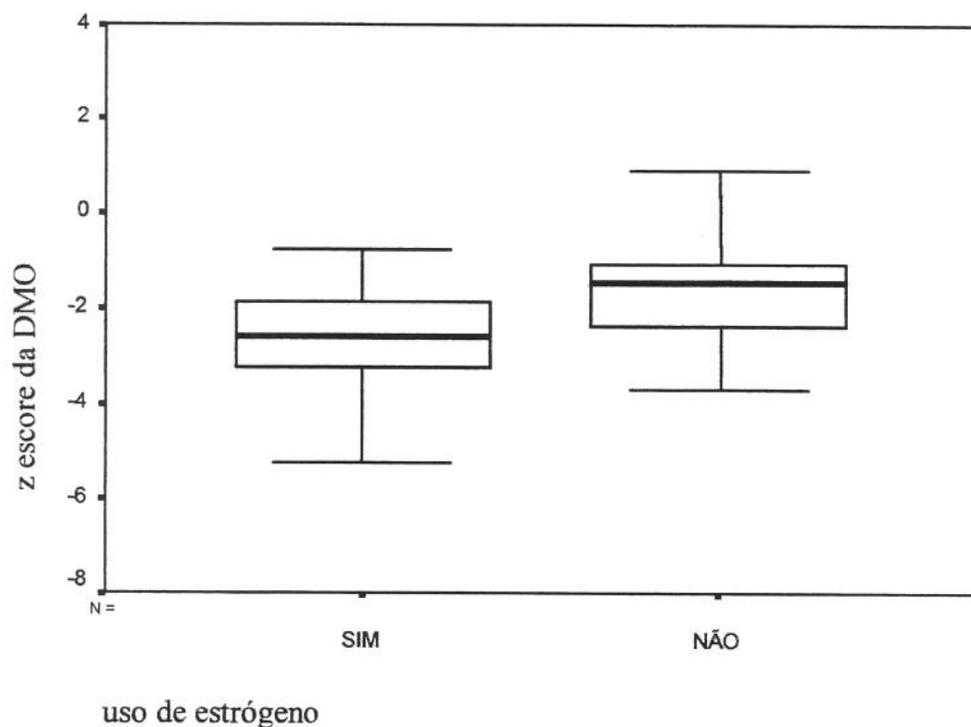


Figura 3: Relação do z escore da DMO areal com o uso ou não de estrógeno por 58 pacientes com ST.

Em relação à idade de início da reposição estrogênica, não se observou diferença estatisticamente significativa com o z escore da DMO areal, seja quando se fez o corte da idade em 10 anos ($p = 0,66$), ou com 12 anos ($p = 0,28$), ou com 18 anos ($p = 0,44$), ou mesmo utilizando-se a idade de início como uma variável contínua ($p = 0,086$), com o teste de Kruskal - Wallis (Tabela 8).

Também, em relação ao tempo de uso estrógeno, não se observou diferença estatisticamente significativa com o z escore da DMO, seja quando se fez o corte em 2 anos ($p = 0,252$), ou com 4 anos ($p = 0,220$), ou utilizando-se o tempo como variável contínua ($p = 0,348$), com o teste de Kruskal - Wallis (Tabela 9).

Tabela 8: Dados do z escore da DMO areal de 39 pacientes com ST em relação à idade de administração de estrógeno.

z DMO	> 10 anos		< 10 anos		> 12 anos		< 12 anos		> 18 anos		< 18 anos	
	n	M ± DP	n	M ± DP	n	M ± DP						
> -1	1	-0,75	2	0,48 ± 2,05	1	-0,75	2	0,48 ± 2,05	1	-0,75	2	0,48 ± 2,05
-1 a -2,5 DP	12	-1,83 ± 0,42	2	-1,57 ± 0,79	10	-1,89 ± 0,35	4	-1,56 ± 0,65	1	-1,65	13	-1,81 ± 0,47
< -2,5 DP	20	-3,58 ± 1,0	2	-2,82 ± 0,19	17	-3,47 ± 0,98	5	-3,62 ± 1,09	1	-5,25	21	-3,42 ± 0,92

Tabela 9: Dados do z escore da DMO areal de 39 pacientes com ST em relação ao tempo de uso de estrógeno.

z DMO	> 2 anos		< 2 anos		> 4 anos		< 4 anos	
	n	M ± DP						
> -1 DP	2	-0,86 ± 0,15	1	1,93	2	-0,86 ± 0,15	1	1,93
-1 a -2,5 DP	13	-1,85 ± 0,63	1	-2,13	10	-1,63 ± 0,43	4	-2,45 ± 0,68
< -2,5 DP	19	-3,25 ± 0,73	3	-5,11 ± 0,90	12	-3,22 ± 0,74	10	-3,73 ± 1,21

Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de dose de estrógeno utilizada e o z escore da DMO areal ($p = 0,224$ – teste de Kruskal – Wallis).

Também não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de desenvolvimento puberal e o z escore da DMO areal no momento da realização da densitometria óssea ($p = 0,095$) (Tabela 10).

Tabela 10: Dados do z escore da DMO areal de 58 pacientes com ST em relação ao estadio puberal na época da realização da densitometria óssea.

z DMO	Puberdade completa		Puberdade incompleta		Impúbere	
	n	M \pm DP	n	M \pm DP	n	M \pm DP
> -1 DP	4	-0,28 \pm 0,83	0		4	-0,11 \pm 1,33
-1 a -2,5 DP	10	-1,74 \pm 0,42	5	-2,13 \pm 0,76	8	-1,45 \pm 0,40
< -2,5 DP	9	-3,30 \pm 0,59	9	-3,84 \pm 1,33	9	-3,17 \pm 0,52

3. Avaliação das variáveis em relação aos 2 grupos de z escore da DMO areal com corte em -2,5 DP (Anexo 2):

Apenas a variável z escore IMC apresentou diferença estatisticamente significativa em relação aos grupos de z escore da DMO areal acima ou abaixo de -2,5DP, enquanto o z escore do peso apresentou tendência a diferença estatisticamente significativa.

Pode-se observar na Figura 4 que as pacientes com maior comprometimento do z escore da DMO (< -2,5 DP) apresentam valores menores de z escore do peso ($p = 0,052$ – teste de Kruskal – Wallis), o mesmo ocorrendo com o z escore do IMC ($p = 0,022$ – teste de Kruskal – Wallis) (Figura 5).

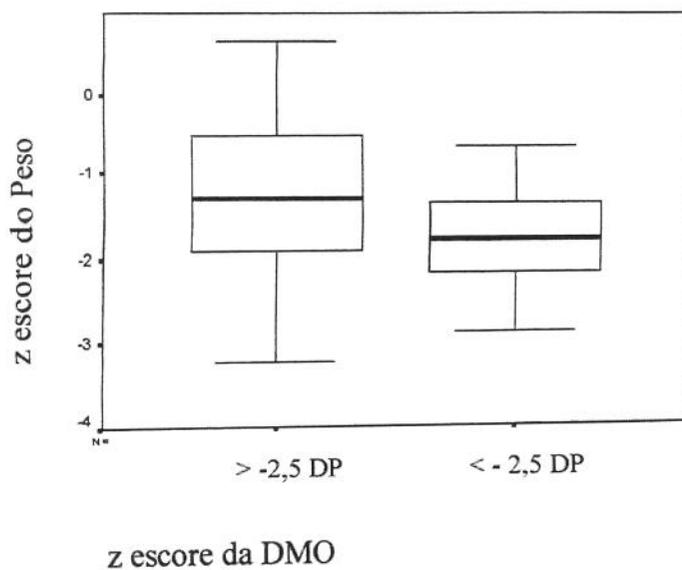


Figura 4: z escore da DMO areal com corte em $-2,5$ DP em relação ao z escore do peso em 58 pacientes com ST.

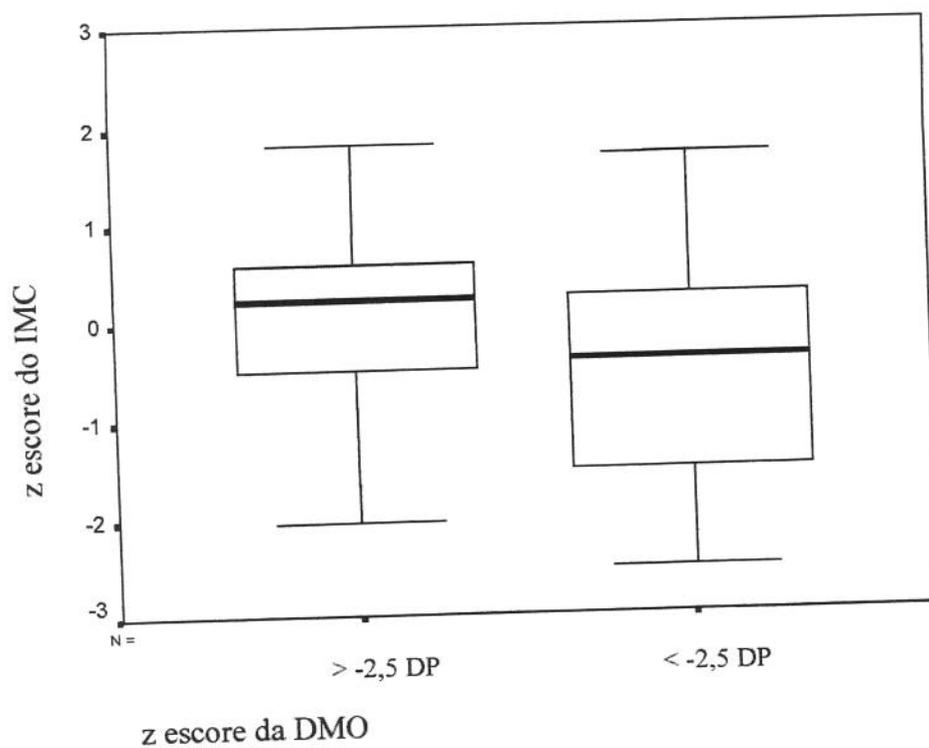


Figura 5: z escore da DMO areal com corte em $-2,5$ DP em relação ao z escore do IMC em 58 pacientes com ST.

4. Avaliação das variáveis em relação ao z escore da DMO areal nas pacientes púberes (Anexo 2):

As pacientes com ST que desenvolveram puberdade espontânea obtiveram valores de densidade mineral óssea superiores àquelas cuja puberdade teve que ser induzida ($p = 0,009$ – teste de Kruskal-Wallis). Nas pacientes em que a puberdade foi induzida, o tempo de uso de estrógeno com ponto de corte em 2 anos foi estatisticamente significativo em relação ao z escore da DMO areal ($p = 0,024$ – teste de Kruskal – Wallis) (Figura 6).

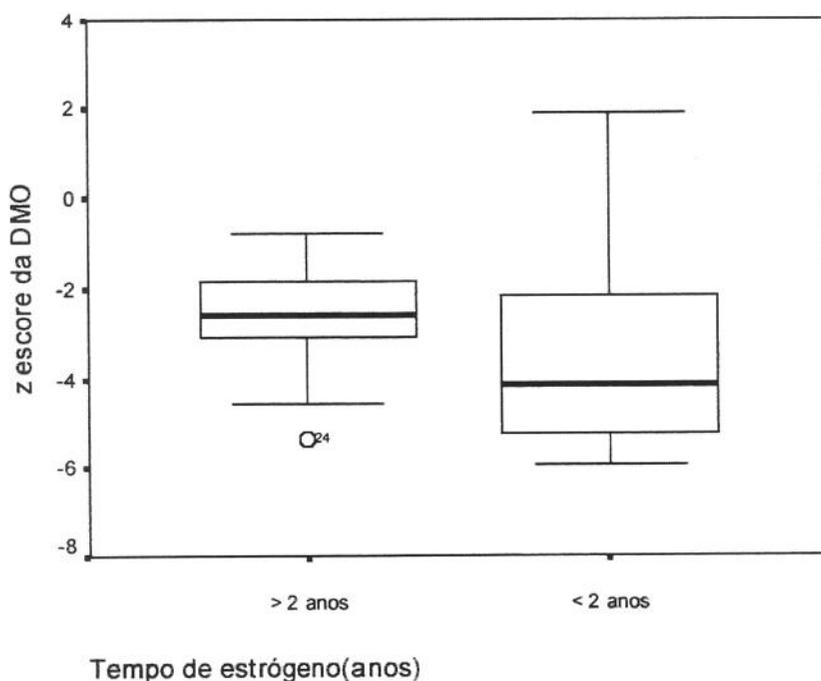


Figura 6: z escore da DMO areal em relação ao tempo de uso de estrógeno nas 31 pacientes púberes com Síndrome de Turner.

Avaliando-se os grupos de cariótipo após o início da puberdade, observou-se uma tendência a diferença estatisticamente significativa em relação ao z escore da DMO ($p = 0,051$ – teste de Kruskal – Wallis), sendo que o grupo com mosaicismo 45,X/46,XX o que apresentou os melhores valores de DMO.

Também observou-se uma tendência a diferença estatisticamente significativa nas pacientes púberes avaliando-se o z escore do peso em relação ao z escore da DMO, com corte em $-2,5$ DP ($p = 0,053$ – teste de Kruskal – Wallis).

As demais variáveis não mostraram diferença estatisticamente significativa.

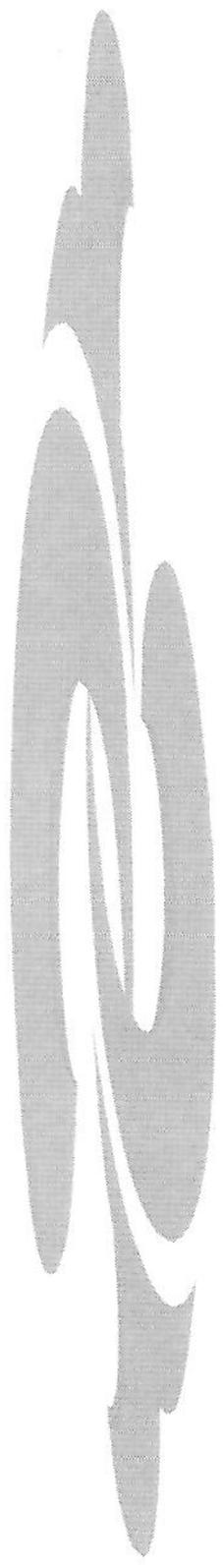
5. Avaliação das variáveis em relação ao z escore da DMO areal nas pacientes impúberes (Anexo 2):

Nas pacientes com ST impúberes na época da realização da densitometria óssea, observou-se diferença estatisticamente significativa em relação aos grupos de idade e o z escore da DMO areal, sendo que as meninas com idade mais avançada apresentaram uma maior perda mineral óssea ($p = 0,03$ – teste de Kruskal – Wallis).

Neste grupo de meninas com ST, também encontrou-se uma tendência a diferença estatisticamente significativa entre os grupo de cariótipo e o z escore da DMO areal, sendo que aquelas com cariótipo 45,X/46,X,iXq apresentaram uma menor DMO ($p = 0,057$).

Observou-se, ainda, que a altura e a idade apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação ao z escore da DMO areal com corte em $-2,5$ DP. As pacientes impúberes mais altas ($p = 0,035$) e as com idade mais avançada ($p = 0,041$) apresentaram z escore da DMO $< -2,5$ DP no teste de Kruskal – Wallis.

As demais variáveis não mostraram diferença estatisticamente significativa.



5. DISCUSSÃO

Atualmente a densitometria óssea constitui-se num método universalmente aceito para avaliação da massa óssea, sendo justificado pela ótima acurácia, com pequena exposição à radiação e adequada correlação com o risco de fratura. Além disso, a densitometria óssea tem viabilizado a busca de novos conhecimentos sobre os possíveis mecanismos de aquisição e perda óssea, sua evolução, influência terapêutica e prevenção da osteoporose. O entendimento dos mecanismos de desmineralização óssea visa contribuir para o estabelecimento de seus fatores predisponentes, bem como na busca de novas intervenções terapêuticas.

O método mais freqüentemente utilizado na avaliação da DMO é o DEXA, tendo em vista sua alta precisão em relação a outros métodos, como a ultrassonografia quantitativa e a tomografia computadorizada, dentre outros (GENANT *et al.*, 1996). Os dados do DEXA são expressos em forma de conteúdo mineral ósseo (g) e DMO (g/cm^2). Alguns programas informatizados calculam o T escore, ou seja, o número de desvios-padrão da DMO em relação aos valores da população adulta jovem saudável, sendo inadequada a sua comparação com dados de crianças e adolescentes. Outros programas calculam o z escore, que por sua vez representa o número de desvios-padrão da DMO em relação à população saudável de mesma faixa etária (BACHRACH *et al.*, 1999; BACHRACH, 2000; BOOT *et al.*, 1997).

A presença de ossos com tamanho reduzido e o atraso da maturação esquelética são achados freqüentes na ST e que podem superestimar as alterações encontradas na DMO. As medidas do conteúdo mineral ósseo, bem como da DMO são muito influenciadas pelo tamanho do osso. A DMO aferida pela área, corrige a altura e a largura da região do osso avaliada, porém ela não ajusta a espessura do mesmo. A DMO volumétrica realiza a correção para a altura, largura e espessura óssea, porém seus valores podem ser subestimados em indivíduos baixos e superestimados em indivíduos altos (BACHRACH, 2000). Além disso, a baixa reprodutibilidade da avaliação feita a partir da densidade volumétrica ainda representa uma barreira para sua utilização de forma rotineira (CARTER, BOUXSEIN & MARCUS, 1992; LU *et al.*, 1996; MOLGAARD *et al.*, 1997). A verdade é que ainda não se dispõe de dados comparativos para avaliação de DMO, utilizando como população controle pacientes com ST. Neste estudo transversal de pacientes com ST, a

avaliação da DMO foi areal, pois poderá ser comparada com dados de estudos prospectivos, sendo a intenção tornar cada paciente estudado o controle de si próprio. Vale ressaltar ainda que os resultados aqui expostos não são decisivos no que diz respeito à indicação de terapêutica específica para a perda mineral óssea.

Embora a associação entre ST e osteoporose já tenha sido relatada há anos ainda persistem controvérsias sobre o assunto. A prevalência de osteoporose na ST ainda não foi totalmente definida, bem como os possíveis fatores que venham a determiná-la. Vários estudos (BACHRACH, 1995; RUBIN, 1990; SYKES & NEELY, 1997) têm demonstrado que pacientes com ST, tanto na faixa etária pediátrica como adulta, apresentam conteúdo mineral ósseo e DMO inferiores aos controles pareados pela idade; e que nas pacientes que não foram tratadas com estrógeno, a massa óssea é estimada em 60 a 80% do normal. No entanto, quando a DMO é corrigida pelo tamanho do osso e/ou pela idade óssea, este déficit é reduzido ou até eliminado nas pacientes jovens (NEELY *et al.*, 1993; ROSS *et al.*, 1991).

Nas mulheres com ST em tratamento com estrógenos, o z escore da DMO areal varia de -1,2 a -2,3 DP, enquanto naquelas sem reposição estrogênica o z escore varia em torno de - 4,5 DP (NAERAA *et al.*, 1991; STEPAN, MUSILOVA & PACOVSKY, 1989; SYLVEN, HAGENFELDT & RINGERTZ, 1995). Neste estudo, em 58 pacientes com ST, observou-se uma média de z escore da DMO areal de -2,3 DP, variando de 1,9 a -5,9 DP, com 46,5% (27 pacientes) com valores abaixo de -2,5 DP; um maior comprometimento foi observado nas pacientes com faixa etária acima de 18 anos, dados esses corroborados pelos estudos de MORA *et al.* (1992). Provavelmente, isso ocorreu devido a exposição mais prolongada aos fatores contribuintes para a desmineralização óssea na ST.

A participação da maturação esquelética na determinação da DMO na ST tem sido alvo de vários estudos. Em 1982, SHORE *et al.* afirmaram que um atraso na idade óssea poderia contribuir para uma perda de até 25% na massa óssea dessas pacientes com ST. Em 1991, ROSS *et al.* encontraram osteopenia em pacientes com ST; no entanto, ao reavaliar esses dados, em relação à idade óssea, houve uma redução acentuada do déficit mineral anteriormente encontrado, podendo-se observar DMO normal na coluna lombar, porém ainda reduzida em punho. Tais informações nos mostram o quanto são conflitantes

esses resultados no sentido de determinar a influência da maturação esquelética na mineralização do osso. Em nosso estudo, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no z escore da DMO areal, em relação à idade óssea, nas 58 pacientes com ST.

Feita a análise das variáveis altura, peso e IMC em valores absolutos e seus respectivos z escores para a população normal, e do z escore da altura para a população com ST, não se observou nenhuma relação com os grupos de z escore da DMO areal, sugerindo que o peso e a altura, nesta amostra estudada como um todo, não interferiram na alteração mineral óssea. No entanto, quando a mesma amostra foi analisada de acordo com o z escore da DMO areal acima ou abaixo de -2,5 DP, observou-se que valores menores do z escore do peso e do IMC predominaram no grupo cujo z escore da DMO estava abaixo de -2,5 DP. Esses dados sugerem que um baixo peso, e por conseguinte um baixo IMC, são fatores que podem contribuir para uma maior desmineralização óssea. Ainda a respeito da variação ponderal e sua influência sobre a mineralização óssea, nesta amostra de pacientes com ST, observou-se que valores reduzidos de z escore do peso aumentaram o risco de perda mineral óssea nas pacientes púberes, o mesmo não ocorrendo nas pacientes impúberes. Portanto, nesta amostra de pacientes com ST, o baixo peso pôde ser considerado um fator predisponente à redução da DMO, especialmente após o início da puberdade.

Ainda em relação às variáveis antropométricas, quando estratificamos nossa amostra de acordo com a presença ou não de sinais puberais, à época da realização da densitometria óssea, observou-se que as pacientes impúberes que apresentavam uma maior altura também cursavam com valores de z escore da DMO areal mais comprometidos (abaixo de -2,5 DP), à semelhança do que ocorreu com a idade cronológica. Tal achado pode ser explicado baseando-se no fato de que essas pacientes são mais altas por terem idade mais avançada, e conseqüentemente, foram submetidas por tempo maior aos agentes causadores das alterações ósseas, em especial a privação estrogênica. Portanto, neste estudo, a altura pode ser considerada uma variável que gera confusão na análise destes resultados.

Ao avaliarmos separadamente o z escore da DMO no grupo de pacientes impúberes, observou-se que aquelas com idade mais avançada apresentavam uma maior desmineralização óssea, fato este não encontrado no grupo púbere. Estes achados

demonstram a importância de uma precisa identificação das pacientes com ST que necessitarão de reposição estrogênica, no que concerne à sua indicação e adequada utilização, à semelhança dos resultados encontrados em estudos de outros autores (LANDIN-WILHELMSSEN *et al.*, 1999; MORA *et al.*, 1992; ROSENFELD *et al.*, 1994).

Em relação à constituição cromossômica e à DMO de pacientes com ST, os dados da literatura são raros e conflitantes (NAERAA *et al.*, 1991). Nesta amostra, o z escore da DMO areal não diferiu significativamente com a constituição dos cromossomos, independente da presença ou não do cromossomo Y. No entanto, quando subdividimos a população estudada de acordo com a presença ou ausência de sinais puberais, à época da realização da densitometria óssea, a presença de mosaicismos com linhagem 46,XX normal comportou-se como um fator de proteção à perda mineral óssea, no grupo de pacientes púberes; por sua vez, a presença de linhagem com aberração estrutural de X representou um fator de risco para uma maior desmineralização óssea nas pacientes impúberes.

A presença de doenças crônicas associadas à ST, dentre elas cardiopatia, nefropatia e doenças auto-imunes, especialmente a Tireoidite de Hashimoto, com hipotireoidismo, são doenças que teoricamente poderiam contribuir para um prejuízo no crescimento e desenvolvimento ósseos. No grupo avaliado, não foi observada correlação entre a presença ou não dessas doenças com alterações na DMO. Este fato ocorreu provavelmente devido ao tratamento precoce e adequado seguimento dessas doenças.

As pacientes com ST são consideradas de risco para a perda mineral óssea, destacando-se, entre outros, o estado de hipoestrogenismo secundário ao hipogonadismo hipergonadotrófico. A reposição estrogênica é necessária na maioria das pacientes e importante para uma adequada aquisição de massa óssea. CARRASCOSA *et al.* (2000) estudaram 37 adolescentes com ST por meio de DEXA de coluna lombar e encontraram z escore normal somente naquelas com puberdade espontânea, e perda mineral óssea leve a moderada naquelas onde a puberdade foi induzida.

A puberdade é o período de maior aquisição do tecido ósseo, destacando-se, dentre outros fatores, a marcante atuação dos hormônios sexuais. Dessa forma, pode-se dizer que a DMO de pacientes com hipogonadismo é semelhante à de crianças pré-púberes,

sendo a DMO de crianças com puberdade precoce semelhante à de adolescentes em puberdade. A partir da demonstração de receptores de estrógeno em cultura de células ósseas, passou-se a acreditar que o estrógeno atua de forma indireta nesses receptores, através de mediadores do metabolismo ósseo, como as prostaglandinas e a IGF-I (ERIKSEN, COLVARD & BERG, 1988; GILSANZ *et al*, 1988; RUBIN, 1990). Portanto, deve-se ter em mente a necessidade de induzir a puberdade, quando esta não ocorre de forma espontânea, devido aos riscos inerentes ao hipoestrogenismo prolongado em relação às complicações ósseas futuras.

Nesta amostra de 58 pacientes com ST, as que desenvolveram puberdade espontânea apresentaram valores de DMO areal significativamente superiores, corroborando a idéia de que o período de puberdade é de singular importância na aquisição de massa óssea. Quando subdividiu-se o grupo em relação à presença ou não de puberdade, no momento da realização da densitometria óssea, deparou-se novamente com o achado anterior, onde as pacientes púberes apresentavam valores maiores de z escore da DMO areal. Tal constatação confirma a necessidade de uma adequada avaliação da presença de hipogonadismo, atraso puberal, puberdade de evolução arrastada ou incompleta nas pacientes com ST. A partir de uma observação adequado, é possível evitar o atraso na reposição estrogênica e, conseqüentemente, um período de hipoestrogenismo prolongado com as suas complicações.

Nas pacientes com ST que não desenvolveram a puberdade de forma espontânea e completamente, e que, portanto, necessitaram de reposição estrogênica, a idade de início dessa reposição estrogênica, analisada de forma geral, mediante a avaliação da idade como variável contínua, ou categorizada em 3 subdivisões (10, 12 e 18 anos), não evidenciou diferença estatisticamente significativa nos grupos de z escore da DMO areal da coluna lombar.

Quando avaliado o uso ou não de reposição estrogênica nesta amostra estudada, observou-se maior desmineralização óssea nas pacientes tratadas. Tal achado era de certa forma previsível, uma vez que nesse grupo se encontravam justamente as pacientes com idade mais avançada e sem evolução puberal espontânea e adequada, sendo o maior comprometimento da DMO areal relacionado ao tempo prolongado de hipoestrogenismo.

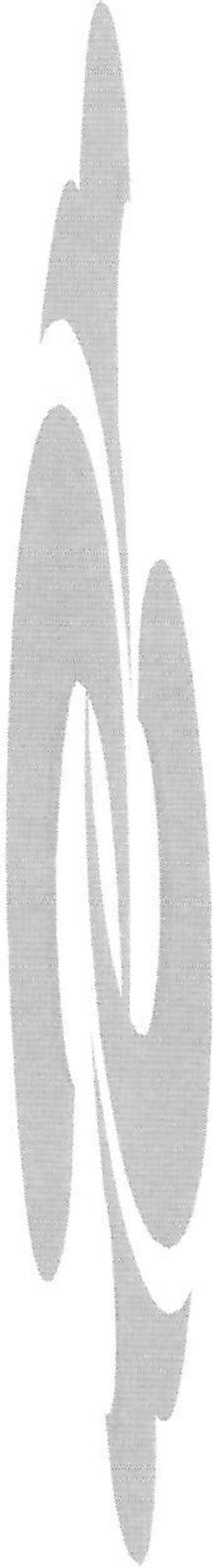
Não foi observada diferença no z escore da DMO areal quando se estratificou as pacientes de acordo com a dose inicial de estrógeno utilizada. Porém, quando avaliado o tempo de tratamento com estrógeno e sua influência na mineralização do tecido ósseo, um tempo superior a 2 anos demonstrou ser necessário para se obter modificações significativas na DMO, especialmente no grupo que já apresentava desenvolvimento puberal à época da realização da densitometria óssea.

Partindo do princípio de que uma população jovem normal tem prevalência de aproximadamente 16% de indivíduos com densidade óssea comprometida (GARDEN, DIVER & FRASER, 1996), observou-se, neste estudo, índices da ordem de 86% de mulheres com ST com DMO areal reduzida para a coluna lombar (z escore abaixo de -1 DP), dentre as quais 46,5% apresentavam valores muito reduzidos (z escore abaixo de -2,5 DP).

O pico de massa óssea obtido na puberdade é um fator de extrema importância na fisiopatologia da osteoporose, que se instala mediante o desequilíbrio entre ganho do tecido ósseo à essa época e as perdas ósseas ao longo da vida. Ao analisar uma população que tem o seu maior período de incremento ósseo comprometido, seria esperado obter densidades abaixo do normal; no entanto, a prevalência de 46,5% de pacientes com z escore da DMO areal abaixo de -2,5 DP, em uma população com idade média de aproximadamente 17 anos, ressalta a necessidade do diagnóstico precoce e rápida atuação no sentido de evitar ou conter os riscos advindos de uma possível desmineralização óssea.

Apesar da inexistência de um consenso sobre a melhor forma, dose, tipo e época de administração da reposição estrogênica, não há dúvidas sobre a sua necessidade. Vale ressaltar ainda a influência do peso, e por conseguinte do IMC, exercendo modificações nos valores de DMO areal, principalmente durante a puberdade. Da mesma forma, o cariótipo também comportou-se como um possível fator a influenciar a DMO nos diferentes períodos de maturação puberal.

Dessa forma, a partir do conhecimento de que o pico de massa óssea, na época da puberdade, constitui-se num dos mais importantes fatores que determinam a densidade do osso, diante de um estado de hipogonadismo, a instituição do tratamento adequado representa a medida decisiva no manuseio das alterações ósseas e sua prevenção.



6. CONCLUSÕES

Neste grupo estudado de 58 pacientes com ST, pode-se concluir que 86% delas apresentaram valores de z escore da DMO areal da coluna lombar abaixo de -1 DP e 46,5% abaixo de $-2,5$ DP, com uma média de $-2,3$ DP.

Os fatores envolvidos significativamente nesses achados foram:

- ◆ a idade cronológica. O grupo como um todo apresentou valores significativamente mais baixos do z escore da DMO quanto mais avançada era a idade cronológica, especialmente no grupo acima de 18 anos; tal achado também foi observado quando as pacientes impúberes foram estudadas separadamente.

- ◆ a altura. No grupo das pacientes impúberes, uma maior altura determinou valores significativamente mais reduzidos da DMO. No entanto, este dado pode ter a variável idade como confundidora.

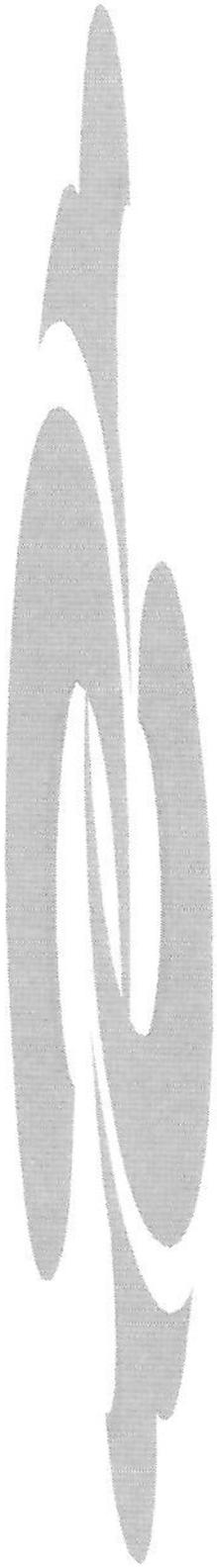
- ◆ os z escores do peso e do IMC. O grupo em geral apresentou valores de z escore da DMO significativamente mais baixos quanto menor era o z escore do peso e do IMC. A redução do z escore do peso também foi observada nas pacientes púberes em associação com uma diminuição mais acentuada da DMO areal.

- ◆ a constituição cromossômica. As pacientes púberes com mosaicismos cromossômicos, com linhagem 46,XX normal, apresentaram valores de z escore da DMO significativamente maiores, enquanto que no período pré-puberal, as pacientes com aberrações estruturais, tipo 45,X/46,X,iXq apresentaram valores significativamente mais baixos.

- ◆ a puberdade espontânea. As pacientes com puberdade espontânea apresentaram valores de z escore da DMO significativamente maiores em relação às demais pacientes, tanto ao analisar-se o grupo como um todo, como entre as pacientes com desenvolvimento puberal à época da realização da densitometria óssea. As pacientes que necessitaram de reposição estrogênica apresentaram valores de z escore da DMO significativamente menores.

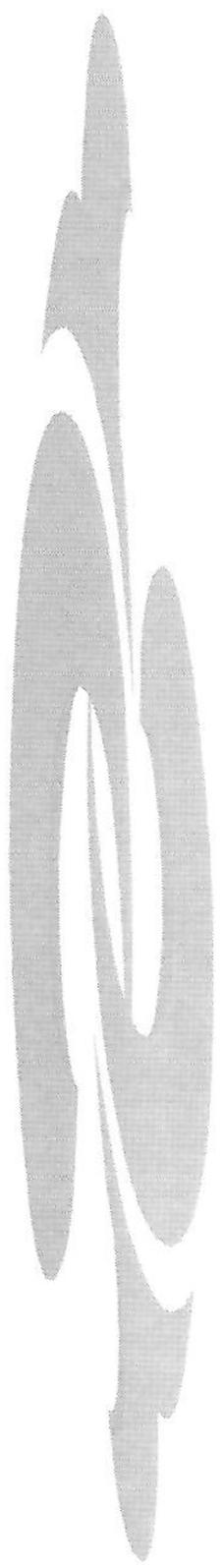
♦ o tempo de uso de estrógeno. Entre as pacientes com desenvolvimento puberal no momento da realização da densitometria óssea, observou-se valores de z escore da DMO significativamente maiores naquelas que utilizaram estrógeno por um tempo superior a 2 anos.

Os fatores avaliados e que não estiveram envolvidos de forma significativa nesses achados foram: a idade óssea, o z escore da altura para a população normal e com ST, o IMC, a presença do cromossomo Y ou de doenças associadas, como nefropatia, cardiopatia e hipotireoidismo, a idade de início da reposição estrogênica, bem como a dose de estrógeno utilizada.



7. SUMMARY

Turner syndrome (TS) is an abnormality of the X chromosome, characterized mainly by endogenous estrogen deficiency and short stature. Most bone density studies in patients with TS have presented osteoporosis as a consequence of the absence of pubertal development and low estrogen levels. However, intrinsic factors of bone changes related to TS have not been completely clarified yet. The aim of this study was to evaluate the variables that can modify the bone mineral density (BMD). Thus, 58 subjects with cytogenetic diagnosis of TS, aged 5 to 29 years, followed up in the Pediatric and General Endocrinology Units of the School Hospital at the State University of Campinas have been studied. A bone densitometry using the Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) technique was performed. The values of the L2-L4 areal BMD z score were evaluated in relation to chronological and bone age, height, weight, associated diseases (nephropathy, cardiopathy and hypothyroidism), karyotype, pubertal development, age at the beginning of the estrogen therapy, duration and dose of estrogen therapy. Statistical analysis included Fischer and Kruskal – Wallis tests with significance when p was < 0.05. It has been observed that older patients presented lower BMD z scores (non pubertal patients). Besides, taller non pubertal patients presented lower BMD z scores, probably due to their ages. Lower BMD z scores of weight and body mass index (BMI) were found among patients with lower BMD z scores. Higher BMD z scores were observed in patients with spontaneous puberty, and lower values in patients who had undergone estrogen therapy. It was necessary over 2 years of estrogen therapy in order to observe higher BMD z scores. According to the karyotype, after the beginning of puberty, the 45,X/46,XX mosaicism was related to higher BMD z scores, while non pubertal patients, were related to lower BMD z scores. Bone age, age at the beginning of estrogen therapy, estrogen dose, height z score (in relation to normal and TS population data), weight, BMI, presence of Y chromosome and associated diseases have not presented statistically significant correlation with BMD z scores. It was observed that 86% of the patients presented BMD z score below -1 SD, and 46.5% below -2,5 SD. Therefore, TS patients showed low values of L2-L4 areal BMD, probably due to weight and BMI z scores, the karyotype, the use and time of estrogen replacement beginning and the presence of spontaneous puberty.



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBRIGHT, F.; SMITH, P.H. & FRASER, R. – A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. Report of all cases with a digression on hormonal control of axillary and pubic hair. **Am. J. Med. Sci.**, **204**: 625-648, 1942.
- APTER, D.; LENKO, H.L.; PERHEENTUPA, J.; SODERHOLM, A. & VIHKO, R. – Subnormal pubertal increases of serum androgens in Turner's syndrome. **Horm. Res.**, **16**: 164-173, 1982.
- BACHRACH, L.K. – Osteopenia in Turner girls. **In**: ALBERTSSON-WIKLAND, K. & RANKE, M.B. (ed.) – **Turner syndrome in life span perspective: research and clinical aspects**. Amsterdam, Elsevier Science B. V., 1995. p. 233-240.
- BACHRACH, L.K.; HASTIE, T.; WANG, M-C.; MARASIMHAN, B. & MARCUS, R. – Bone mineral acquisition in healthy Asian, Hispanic, Black and Caucasian youth: a longitudinal study. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **84**: 4702-4712, 1999.
- BACHRACH, L.K. – Routine monitoring of bone mineral density is not warranted in patients with Turner syndrome. **In**: SAENGER, P. & PASQUINO, A.M. (ed.) – **Optimizing health care for Turner patients in the 21st century**. Amsterdam, Elsevier Science B.V., 2000. p. 267-273.
- BARR, M.L. & BERTRAM, E.G. – A morphological distinction between neurones of the male and female, and the behavior of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis. **Nature**, **163**: 676-677, 1949.
- BONDUKI, C.E.; HAIDDAR, M.A.; DA MOTTA, E.L.A.; NUNES, M.G.; LIMA, G.R. & BARACAT, E.C. – Densidade óssea em pacientes com disgenesia gonadal. **Reprod. Climat.**, **11**: 43-44, 1996.
- BONJOUR, J.P.; THEINTZ, G.; BUCHS, B.; SOSMAN, D. & RIZOLLI, R. – Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **73**: 555-563, 1991.
- BOOT, A.M.; DE RIDDER, M.A.J.; POLS, H.A.P.; KRENNING, E.P. & DE MUNCK KEIZER-SCHRAMA, M.P.F. – Bone mineral density in children and adolescents: relation to puberty, calcium intake, and physical activity. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **82**: 57-62, 1997.

- BROWN, D.B.; JOWSEY, J. & BRADFORD, D.S. – Osteoporosis in ovarian dysgenesis. **J. Pediatr.**, **84**: 816-820, 1974.
- CARRASCOSA, A.; GUSSINYÉ, M.; TERRADAS, P.; YESTE, D.; AUDI, L. & VICENS-CALVET, E. – Spontaneous, but not induced, puberty permits adequate bone mass acquisition in adolescent Turner syndrome patients. **J. Bone Miner. Res.**, **15**: 2005-2010, 2000.
- CARTER, D.R.; BOUXSEIN, M.L. & MARCUS, R. – New approaches for interpreting projected bone densitometry data. **J. Bone Miner. Res.**, **7**: 137-145, 1992
- CONNOR, J.M. & LOUGHLIN, S.A.R. – Molecular genetics of Turner's syndrome. **Acta Paediatr. Scand.**, **356 (suppl.)**: 77-80, 1989.
- COOPER, C.; SHAH, S. & HAND, D.J. – Screening for vertebral osteoporosis using individual risk factors. **Osteop. Int.**, **2**: 48-53, 1991.
- COTO, E.; TORAL, J.F.; MENENDEZ, M.J.; HERNANDO, I.; PLASENCIA, A.; BENAVIDES, A. & LÓPEZ LANEA, C. – PCR based study of the presence of Y chromosome sequences in patients with Ulrich – Turner syndrome. **Am. J. Med. Gent.**, **57**: 393-396, 1995.
- COWELL, C.T.; LU, P.W.; LOYD-JONES, S.A.; BRIODY, J.N.; ALLEN, J.R.; HUMPHRIES, I.R.J.; REED, E.; KNIGHT, J.; HOWMAN-GILES, R. & GASKIN, K. – Volumetric bone mineral density: a potencial role in paediatrics. **Acta Paediatr.**, **411 (suppl.)**: 12-16, 1995.
- DAVEMPORT, M.L.; PUNYASAVATSUT, N.; STEWART, P.; GUNTHER, F.D. & SAVENDAHL, L. – Growth failure in Turner syndrome: it may be earlier than you thought. In: SAENGER, P. & PASQUINO, A.M. (ed.) – **Optimizing health care for Turner patients in the 21st century**. Amsterdam, Elsevier Science B.V., 2000. p. 151-160.
- DAVIES, M.C.; GULEKLI, B. & JACOBS, H.S. – Osteoporosis in Turner's Syndrome and others forms of primary amenorrhoea. **Clin. Endocrinol.**, **43**: 741-746, 1995.

- DeCHERNEY, A. – Physiologic and pharmacologic effects of estrogen and progestin on bone. **J. Reprod. Med.**, **38**: 1007-1013, 1993.
- DE LA CHAPELLE, A. – Sex chromosome abnormalities. In: EMERY, A.E.H. & RIMOIN, D.L. (ed.) – **Principles and practice of medical genetics**. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1983. p. 193-215.
- DELMAS, P.D. – Biochemical markers of bone turnover methodology and clinical use in osteoporosis. **Am. J. Med.**, **91 (suppl. 5b)**: 595-635, 1991.
- DHUPER, S.; WARREN, M.P.; BROOKS-GUNN, J. & FOX, R. – Effects of hormonal status on bone density in adolescent girls. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **71**: 1083-1088, 1990.
- ERIKSEN, E.F.; COLVARD, D.S. & BERG, N.J. – Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. **Science**, **241**: 84-86, 1988.
- FABBRI, G.; PETRAGLIA, F.; SEGRE, A.; MAITTA, LATESSA, A.; GALASSI, M.C.; CELLINI, M.; SARDELLI, S.; MASSOLO, F.; GENAZZANI, A. & GENAZZANI, A.R. - Reduced spinal bone density in young women with amenorrhea. **Eur. J. Obstet. Rep. Biol.**, **41**:117-122,1991.
- FERNANDES, C.E.; WEHBA, S. & MELO, N.R. – Osteopose pós menopausa. **Femina**, **24 (suppl. 1)**: 3-26, 1996.
- FINBY, N. & ARCHIBALD, R.M. – Skeletal abnormalities associated with gonadal dysgenesis. **Am. J. Roent.**, **89**: 1222-1235, 1963.
- FOGELMAN, I.; RODIN, A. & BLAKE, G. – Impact of bone mineral measurement on osteoporosis. **Eur. J. Nucl. Med.**, **16**: 39-59, 1990.
- FORD, C.E.; JONES, K.W.; POLANI, P.E.; ALMEIDA, J.C. & BRIGGS, J.H. - A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). **Lancet**, **1**: 711-713, 1959.

- FRISANCHO, A.R. – **Anthropometric standards for the assesment of growth and nutritional status.** Michigan, The University of Michigan Press, 1993. 188 p.
- GARDEN, A.S.; DIVER, M.J. & FRASER, W.D. – Undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome. **Clin. Endocrinol.**, **43**: 741-746, 1996.
- GENANT, H.K.; ENGELKE, K.; FUERST, T.; GLUER, C-C.; GRAMP, S.; HARRIS, S.T.; JERGAS, M.; LANG, T.; LU, Y.; MAJUMDAR, S.; MATHUR, A. & TAKADA, M. – Review: non-invasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. **J. Bone Min. Res.**, **11**: 707-730, 1996.
- GILSANZ, V.; BOECHAT, M.I.; ROE, T.F.; LORO, M.L.; SAYRE, J.W. & GOODMAN, W.G. – Gender differences in vertebral body sizes in children and adolescents. **Radiology**, **190**: 673-677, 1994.
- GILSANZ, V.; GIBBENS, D.T.; ROE, T.F.; CARLSON, M.; SENAC, M.; BOECHAT, M.I.; HUANG, H.K.; SCHULZ, E.E.; LIBANOTI, C.R. & CANN, C.C. – Vertebral bone density in children: effect of puberty. **Radiology**, **166**: 847-850, 1988.
- GILSANZ, V.; SKAGGS, D.L.; KOVANLIKAYA, A.; SAYRE, J.; LORO, M.L.; KAUFMAN, F. & KORENMAN, S.G. – Differential effect of race on the axial and appendicular skeletons of children. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **83**: 1420-1427, 1998.
- GRAVHOLT, C.H. - Morbidity in Turner syndrome. **In**: SAENGER, P. & PASQUINO, A.M. (ed.) – **Optimizing health care for Turner patients in the 21st century.** Amsterdam, Elsevier Science B.V., 2000. p. 285-294.
- GRAVHOLT, C.H.; JUUL, S.; NAERAA, R.W. & HANSEN, J. – Morbidity in Turner syndrome. **J. Clin. Epidemiol.**, **51**: 147-158, 1998.
- GRAVHOLT, C.H.; NAERAA, R.W.; FISKE, S. & CHRISTHIANSEN, J.S. – Body composition and physical fitness are major determinants of the growth hormone-IGF axis aberration in adult Turner syndrome, with important modulations by treatment with 17- β -estradiol. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **82**: 2570-2577, 1997.

- GRAVHOLT, C.H.; NAERAA, R.W. & GERDES, L.V. – Glucose metabolism, lipid metabolism and cardiovascular risk factors in adult Turner syndrome: the impact of sex hormone replacement. **Diabet. Care**, **2**: 1062-1070, 1998.
- GRAVHOLT, C.H.; SVENSTRUP, B.; BENET, P. & CHRISTHIANSEN, J.S. – Low androgen levels in adult Turner syndrome: influence of female sex hormones and growth hormones status. **Clin. Endocrinol.**, **50**: 791-800, 1999.
- HALL, J.G. & GILCHRIST, D.M. – Turner's syndrome and its variants. **Pediatr. Clin. N. Am.**, **37**: 1421-1436, 1990.
- HARADA, A.; OKUIZUMI, H.; MIYAGI, N. & GENDA, E. – Correlation between bone mineral density and intervertebral disc degeneration. **Spine**, **23**: 857-861, 1998.
- HAYWARD, P.A.; SATSANGI, J. & JEWELL, D.P. – Inflammatory bowel disease and the X chromosome. **Q. J. Med.**, **89**: 713-718, 1996.
- HELD, K.R.; KERBER, S.; KAMINSKY, H.Z.; QUIAO, H.Z.; SINGH, S.; GOETZ, P.; SEEMANOVA, E. & GOEDDE, H.W. – Hypothesis: 45,X Turner syndrome does not exist. All surviving patients have Sex-chromosomal mosaicism. In: RANKE, M.B. & ROSENFELD, R.G. (ed.) – **Turner syndrome: growth promoting therapies**. Amsterdam, Elsevier Science B.V., 1991. p. 15-20.
- HIBI, I; TANAE, A.; TANAKA, T.; YOSHIZAWA, A; MIKI, Y. & ITO, J. – Spontaneous puberty in Turner syndrome: its incidence, influence on final height and endocrinological features. In: RANKE, M.B. & ROSENFELD, R.G. (ed.) – **Turner syndrome: growth promoting therapies**. Amsterdam, Elsevier Science B.V., 1991. p. 75-81.
- HOLL, R.W.; KUNZE, D.; ETZRODT, H.; TELLER, W. & HEINZE, E. – Turner syndrome: final height, glucose tolerance, bone density and psychosocial status in 25 adult patients. **Eur. J. Pediatr.**, **153**: 11-16, 1994.
- HOLL, R.W.; KUNZE, D.; BLUM, W.F.; BENZ, R.; ETZRODT, H. & HEINZE, E. – The somatotropin-somatomedin axis in adult patients with Turner syndrome: measurement of stimulated GH, GH-BP, IGF-I, IGF-II and IGFBP-3 in 25 patients. **Horm. Res.**, **39**: 30-35, 1993.

- HOOK, E.B. & WARBURTON, D. – The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner syndrome: Live birth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. **Hum. Genet.**, **64**: 24-27, 1983.
- HUI, S.L.; SLEMENDA, C.W. & JOHNSTON, C.C. – The contribution of bone loss to post menopausal osteoporosis. **Osteop. Int.**, **1**: 30-34, 1990.
- HUISMAN, J.; SLIJPER, F.M.E.; SINNEMA, G.; AKKERHUIS, G.W.; BRUGMAN-BOEZEMAN, A.T.M.; FEENSTRA, J.; DEN HARTOG, L. & HEUVEL, F. – Psychosocial functioning and effects of growth hormone treatment in Turner syndrome. In: HIBI, I. & TAKANO, K. (ed.) - **Basic and clinical approach to Turner syndrome**. Amsterdam, Elsevier Science B.V., 1993. p. 157-161.
- HULTCRANTZ, M.; STENBERG, A.E.; BARRENAS, M.L.; NYLEN, O.; GRENNER, J.; IRVELA, C. & SCHROTT-FISHER, L. – Ear and hearing problems among women with Turner syndrome. In: SAENGER, P. & PASQUINO, A.M. (ed.) – **Optimizing health care for Turner patients in the 21st century**. Amsterdam, Elsevier Science B.V., 2000. p. 275-283.
- JOHSTON JR, C.C & LONGCOPE, C. – Pre menopausal bone loss – a risk factor for osteoporosis. **New Engl. J. Med.**, **323**: 1271-1272, 1990.
- KAWAGOE, S.; KANEKO, N. & HIROI, M. – The pregnancy outcome of Turner syndrome: case report and review of the literature. In: HIBI, I. & TAKANO, K. (ed.) - **Basic and clinical approach to Turner syndrome**. Amsterdam, Elsevier Science B.V., 1993. p. 101-105.
- KREIPE, R.E. – Bones of today, bones of tomorrow. **Am. J. Dis. Child.**, **146**: 22-25, 1992.
- LANDIN-WILHELMSSEN, K.; BRYMAN, I.; WINDH, M. & WILHELMSSEN, L. – Osteoporosis and fractures in Turner syndrome – importance of growth promoting and oestrogen therapy. **Clin. Endocrinol.**, **51**: 497-502, 1999.

- LARSEN, T.; GRAVHOLT, C.H.; TILLEBECK, A.; LARSEN, H.; JENSEN, M.B.; NIELSEN, J. & FRIEDRICH, U. – Parental origin of the X chromosome, X chromosome mosaicism and screening for “hidden” Y chromosome in 45,X Turner syndrome ascertained cytogenetically. **Clin. Genet.**, **48**: 6-11, 1995.
- LIPPE, B. – Turner syndrome. In: SPERLING, M.A. (ed.) - **Pediatric Endocrinology**. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996. p. 387-422.
- LU, P.W.; COWELL, C.T.; LLOYD-JONES, S.A.; BRIODY, J.N. & HOWMAN-GILES, R. – Volumetric bone mineral density in normal subjects, aged 5-27 years. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **81**: 1586-1590, 1996.
- MASSA, G.G. & VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M. – Age and height at diagnosis in Turner syndrome: influence of paternal height. **Pediatrics**, **88**: 1148-1152, 1991.
- MATKOVIC, V.; JELIC, T.; WNDLAW, G.M.; ILICH, J.Z.; GOEL, P.K.; WRIGHT, J.K.; ANDON, M.B.; SMITH, K.T. & HEANEY, R.P. – Timing of peak bone mass in caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. **J. Clin. Invest.**, **93**: 799-808, 1994.
- MCDONOUGH, P.G. – Bone mineral density and Turner’s syndrome – any lessons to be learned about “menopausal osteoporosis”. **Fertil. Steril.**, **74**: 845-846, 2000.
- MELTON III, L.J.; EDDY D.M. & JOHNSTON JR., C.C. – Screening for osteoporosis. **Ann. Int. Med.**, **112**: 516-528, 1990.
- MOLGAARD, C.; THOMSEN, G.L.; PRENTICE, A.; COLE, T.J. & MICHAELSEN, K.F. – Whole bone mineral content in healthy children and adolescents. **Arch. Dis. Child.**, **76**: 9-15, 1997.
- MOLGAARD, C.; THOMSEN, G.L. & MICHAELSEN, K.F. – Influence of weight, age and puberty on bone size and mineral content in healthy children and adolescents. **Acta Paediatr.**, **87**: 494-499, 1998.

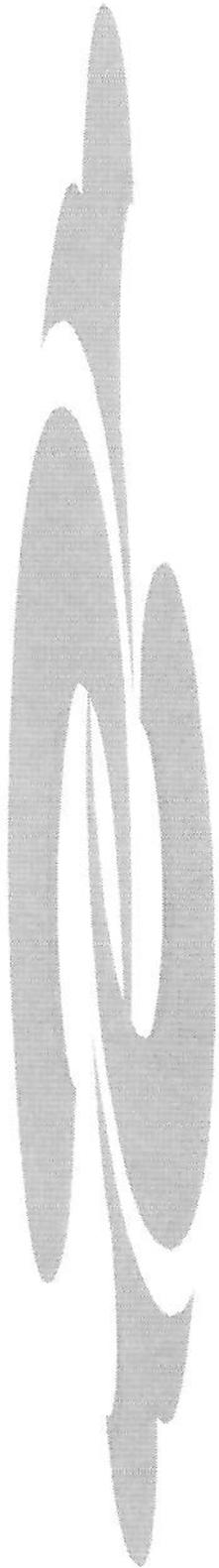
- MORA, S.; WEBER, G., GUANERI, M.P.; NIZZOLI, G.; PASOLINI, D. & CHIUMELLO, G. – Effect of estrogen replacement therapy on bone mineral content in girls with Turner syndrome. **Obst. Gynecol.**, **79**: 747-751, 1992.
- MORCILLO, A.M.; MARINI, S.H.V.L. & GUIMAREY, L.M – SISCREs – Sistema antropométrico de dados, 1998.
- NAERAA, R.W.; BRIKEN, K.; HANSEN, R.M.; HASLING, C.; MOSEKILDE, L.; ANDRESEN, J-H.; CHARLES, P. & NIELSEN, J. – Skeletal size and bone mineral content in Turner's syndrome: relation to karyotype, estrogen treatment, physical fitness and bone turnover. **Calc. Tiss. Int.**, **49**: 77-83, 1991.
- NCHS – National Center of Health Statistics growth curves for children from birth to 18 years. United States, Vital and Health Statistics, Series 11, n. 165, 1977.
- NEELY, E.K.; MARCUS, R.; ROSENFELD, R.G. & BACHRACH, L.K. – Turner syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **76**: 861-866, 1993.
- NIELSEN, J. & WOHLERT, M. – Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. **Birth Def.**, **26**: 209-223, 1991.
- NILSSON, K.O.; WIKLAND, K.A.; ARONSON, S.; GUSTAFSSON, J.; HAGENAS, L.; HAGER, A.; IVARSSON, S.A.; KRISTROM, B.; MARCUS, C.; MOELL, C.; RITZEN, M.; TUVEMO, T.; WESTPHAL, O. & AMAN, J. – Timing of oestrogen therapy in girls with Turner syndrome: the Swedish experience and a review. In: SAENGER, P. & PASQUINO, A.M. (ed.) – **Optimizing health care for Turner patients in the 21st century**. Amsterdam, Elsevier Science B.V., 2000. p. 185-197.
- ODELL, W.D. & HEATH III, H. – Osteoporosis: pathophysiology, prevention, diagnosis and treatment. **Dis. Month**, **39**: 789-867, 1993.

- OGATA, T. & MATSUO, N. – Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. **Hum. Genet.**, **95**: 607-629, 1995.
- PRENDICE, A.; PARSONS, T.J. & COLE, T.J. – Uncritical use of bone mineral density in absorptiometry may lead size related artifacts in identification of bone mineral determinants. **Am. J. Clin. Nutr.**, **60**: 837-842, 1994.
- PRIOR, J.C. – Progesterone is a bone trophic hormone. **Endocr. Rev.**, **11**: 386-398, 1990.
- RANKE, M.B.; PFLUGER, H.; ROSENDAHL, W.; STUBBE, P.; ENDERS, H.; BIERICH, J.R. & MAJEWSKI, F. – Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. **Eur. J. Pediatr.**, **141**: 81-88, 1983.
- RANKE, M.B.; CHAVEZ-MEYER, H.; BLANK, B.; FRISCH, H. & HÄUSLER, G. – Spontaneous growth and bone age development in Turner syndrome: results of a multicentric study 1990. In: RANKE, M.B. & ROSENFELD, R.G. (ed.) – **Turner syndrome: growth promoting therapies**. Amsterdam, Elsevier Science B.V., 1991. p. 15-20.
- RECKER, R.R.; DAVIES, K.M.; HINDERS, S.M.; HEANEY, R.P.; STEGMAN, M.R. & KIMMEL, D.B. – Bone gain in young adult women. **J. Am. Med. Assoc.**, **268**: 2403-2408, 1992.
- ROSENFELD, R.G.; TESCH, L-G.; RODRIGUEZ, L.J. & McCAULEY, E. – Recommendations for diagnosis, treatment and management of individuals with Turner syndrome. **Endocrinologist**, **4**: 351-358, 1994.
- ROSS, J.L.; LONG, L.M.; FEUILLAN, P.; CASSORLA, F. & CUTLER, G.B. – Normal bone density of wrist and spine and increased wrist fractures in girls with Turner's syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **73**: 335-339, 1991.
- ROSS, J.; FEUILLAN, P. & LONG, L. – Lipid abnormalities in Turner syndrome. **J. Pediatr.**, **126**: 242-245, 1995.

- ROOT, A.W. & DIAMOND JR, F.B. – Disorders of calcium and phosphorus metabolism in adolescents. **Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.**, **22**: 573-592, 1993.
- RUBIN, K.R. – Osteoporosis in Turner syndrome. **In**: ROSENFELD, R.G. & GRUMBACH, M.M. (ed.) – **Turner syndrome**. New York, Marcel Dekker, 1990. p. 301-317.
- SANDBERG, A.A. – Neoplasia in Turner syndrome. **In**: HIBI, I. & TAKANO, K. (ed.) – **Basic and clinical approach to Turner syndrome**. Amsterdam, Elsevier Science B.V., 1993. p. 9-47.
- SARKAR, E. & MARIMUTHU, K.M. – Association between the degree of mosaicism and the severity of syndrome in Turner mosaics and Klinefelter mosaics. **Clin. Genet.**, **24**: 420-428, 1983.
- SHAW, N.J.; REHAN, V.K.; HUSAIN, S.; MARSHALL, T. & SMITH C.S. – Bone mineral density in Turner's syndrome – a longitudinal study. **Clin. Endocrinol.**, **47**: 367-370, 1997.
- SHORE, R.M.; CHESNEY, R.W.; MAZESS, R.B.; ROSE, P.G.; BARGAM, G.J. – Skeletal desmineralization in Turner's syndrome. **Calc. Tiss. Int.**, **34**: 519-522, 1982.
- SINGH, R.P. & CARR, D.H. – The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. **Anat. Rec.**, **155**: 369-384, 1996.
- SLEMENDA, C.W. & JOHNSTON JR, C.C. – Epidemiology of osteoporosis. **In**: LOBO, R. (ed) – **Treatment of the postmenopausal woman. Basic and clinical aspects**. New York, Raven Press, 1994. p. 161-168.
- STEPAN, I.J.; MUSILOVA, J. & PACOVSKY, V. – Bone demineralization, biochemical indices of bone remodeling, and estrogen replacement therapy in adults with Turner syndrome. **J. Bone Min. Res.**, **4**: 193-198, 1989.

- STEVENSON, J.C.; LESS, B.; DEVENPORT, M.; CUST, M.S. & GANGER, K.F. – Determinants of bone density in normal women: risk factors for future osteoporosis. **Br. Med. J.**, **298**: 924-928, 1989.
- SWILLEN, A.; FRYNS, J.P.; KLECZKOWSKA, A.; MASSA, G.; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M. & VAN DEN BERGHE, H. – Intelligence, behavior and psychosocial development in Turner syndrome. A cross-sectional study of 50 pre-adolescent girls (4-20 years). **Genet. Couns.**, **4**: 7-18, 1993.
- SYLKES, K.S. & NEELY, E.K. – Long-term outcome of height, bone density, and body composition in Turner syndrome. **Curr. Op. Endocrinol. Diabet.**, **4**: 100-107, 1997.
- SYLVEN, L.; HAGENFELDT, K.; BRONDUM, N.K. & VON SCHOULTZ, B. – Middle-aged women with Turner's syndrome. Medical status, hormonal treatment and social life. **Acta Endocrinol.**, **125**: 359-365, 1991.
- SYLVEN, L.; HAGENFELDT, K. & RINGERTZ, H. – Impact of hormonal replacement therapy on bone mineral density in woman with Turner syndrome. **In: ALBERTSSON-WIKLAND, K. & RANKE, M.B. (ed.) – Turner syndrome in a life span perspective: research and clinical aspects.** Amsterdam, Elsevier Science B.V., 1995. p. 241-248.
- TANNER, J.M. – Growth at adolescence. 2nd Edition, Blackwell, Oxford, 1962.
- TANNER, J.M.; WHITEHOUSE, N. & CAMERON, N. – **Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 Method).** San Diego, Academic Press Inc., 1983.
- THEINTZ, G.; BUCHS, B.; RIZOLLI, R.; SLOSMAN, D.; CLAVIEN, H.; SIZONENKO, P.C. & BONJOUR, T. – Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 year of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **75**: 1060-1065, 1992.

- TURNER, H.H. – A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. **Endocrinology**, **23**: 566-574, 1938.
- ULLRICH, O. – Über typische Kombinationsbilder multipler Abartung. **Z. Kinderheil.**, **49**: 271-276, 1930.
- VAN DEN BROECK, J.; MASSA, G.G.; ATTANASIO, A.; MATRANGA, A.; CHAUSSAIN, J.L.; PRICE, D.A.; AARSKOG, D. & WIT, J.M. – Final height after long-term growth hormone treatment in Turner syndrome. **J. Pediatr.**, **127**: 729-735, 1995.
- VAN DYKE, D.L.; WIKTOR, A.; ROBERSON, J.R. & WEISS, L. – Mental retardation in Turner syndrome. **J. Pediatr.**, **118**: 415-417, 1991.
- VARNEY, R.F.; KENYON, A.T. & KOCH, F.C. – An association of short stature, retarded sexual development and high urinary gonadotropin titers in women. **J. Clin. Endocrinol.**, **2**: 137-145, 1942.
- VERP, M.S. & SIMPSON, J.L. - Abnormal sexual differentiation and neoplasia. **Cancer Genet. Cytogenet.**, **25**: 191-218, 1987.
- WHITE, C.M.; HERGENROEDER, A.C. & KLISH, W.J. – Bone mineral density in 15 to 21 year-old eumenorrheic and amenorrheic subjects. **Am. J. Dis. Child.**, **146**: 31-35, 1992.
- WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) – **Assesment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis**. Geneva, WHO, Reports Series, 84, 1994. 130p.
- WILKINS, L. & FLEISCHMANN, W. – Ovarian agenesis: pathology, associated clinical symptoms and the bearing on the theories of sex differentiation. **J. Clin. Endocrinol.**, **4**: 357-375, 1944.



9. *ANEXOS*

ANEXO 1 – FICHA PARA COLETA DE DADOS

Nome _____

HC _____ Data ___/___/___

Data nascimento. ___/___/___ Cor _____

1ª consulta Unicamp ___/___/___

Cariótipo _____ Cromatina _____

diagnóstico ST ___/___/___

T. Hashimoto não sim ACM/TPO() ACTG ()

diagnóstico ___/___/___

Hipotireoidismo não sim

diagnóstico ___/___/___

Anomalia cardíaca - Ecocardiograma normal sim não

() coarctação aorta () Válvula aorta bicúspide

() Defeito septo ventricular

() Estenose aórtica () Aneurisma de aorta

() outros _____

Anomalia renal – Ultrassom normal sim não

Urografia excretora normal sim não

() aplasia unilateral () rim em ferradura () duplicação ureteral

() outros _____

Início puberdade (mês/ano) _____

Início telarca _____

Início Pubarca _____

data menarca _____

Ciclos regulares não sim

Início. estrógeno: data ___/___/___

peso _____ altura _____

LH _____ FSH _____

Dose _____/dia

Tipo de estrógeno utilizado _____

Esquema de aumento dose: _____

Usou GH não sim

DATA					
LH					
FSH					
Estradiol					
TSH					
T ₄ Livre					
AcM					
AcTG					
DATA					
Peso (Kg)					
Estatura-cm					
Desenv. Puberal.					
Veloc.crescimento					
Estrógeno					
Levotiroxina (dose)					
Idade Óssea					
Método					
DATA					
DMO L ₂ L ₄					
z escore					

ANEXO 2: DADOS DAS 58 PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER ESTUDADAS

IDADE (anos)	PESO (Kg)	z escore peso	Altura (cm)	z escore altura (NL)	z escore altura (ST)	IMC	z escore (IMC)	Cariótipo	Y	Cardio	Nefro	Hipo
1	20,4	50,0	152,00	-1,70	0,71	21,64	-0,08	45,X/46,XX/46,X,i(Xq)	N	S	N	N
2	17,9	43,2	146,00	-2,70	0,15	20,27	-0,45	45,X/46,X,i(Xq)	N	N	N	N
3	13,1	27,0	127,40	-2,94	-1,20	16,64	-1,15	45,X/46,X,i(Xq)	N	S	N	S
4	28,2	50,1	151,80	-1,73	0,68	21,74	-0,23	45,X	N	N	N	S
5	18,9	51,4	142,10	-3,35	-0,67	25,46	0,57	45,X/46,XX	N	S	N	N
6	16,8	44,3	134,00	-4,50	-1,11	24,67	0,64	45,X	N	N	N	N
7	26,6	51,0	146,30	-2,65	-0,08	23,83	0,20	45,X/46,XX	N	N	N	S
8	15,0	41,4	137,00	-3,68	-0,32	22,06	0,33	45,X/46,XX	N	N	N	N
9	16,4	34,0	139,80	-3,49	-0,16	17,40	-1,79	45,X/46,X,+mar	N	N	S	N
10	8,5	24,2	120,60	-1,40	1,54	16,64	0,22	45,X	N	S	N	N
11	19,0	36,5	147,10	-2,51	0,02	16,87	-2,00	45,X	N	N	N	N
12	16,3	37,9	140,50	-3,36	-0,04	19,20	-0,91	45,X/46,XY	S	N	S	S
13	21,0	42,9	143,20	-3,16	-0,51	20,92	-0,36	45,X/46,X,i(Xq)	N	N	N	N
14	13,9	33,9	132,80	-4,09	-0,65	19,22	-0,08	45,X	N	S	N	N
15	14,3	47,7	140,00	-3,12	0,55	24,34	0,76	45,X	N	N	N	N
16	13,6	34,0	131,50	-4,16	-0,87	19,66	0,03	45,X/47,XY	S	N	N	S
17	16,1	61,7	142,30	-3,04	0,25	30,47	1,70	45,X	N	N	S	N
18	10,9	28,6	118,70	-3,86	-1,32	20,30	0,77	45,X/46,X,+mar	N	N	S	N
19	18,5	37,3	133,00	-4,86	-1,94	21,09	-0,32	45,X/46,X,Xq-	N	N	N	N
20	10,7	22,7	112,50	-4,39	-1,71	17,94	0,22	45,X,Xq-	N	N	S	N
21	10,1	25,8	124,50	-2,10	0,76	16,64	-0,17	45,X/46,XX	N	N	N	N
22	26,3	39,5	135,70	-4,41	-1,56	21,45	-0,34	45,X/46,X,+mar	S	S	N	S
23	8,3	25,4	118,50	-1,56	0,28	18,09	0,61	45,X	N	N	N	N
24	19,4	42,0	131,50	-5,11	-2,15	24,29	0,38	45,X	N	S	S	N
25	18,2	51,6	144,30	-2,98	-0,11	24,78	0,46	45,X	N	N	S	S
26	28,0	44,5	137,50	-4,11	-1,31	23,54	0,16	45,X	N	N	S	S
27	5,0	13,7	84,80	-5,35	-2,56	19,05	1,83	45,X/46,XX	N	N	N	N

	IDADE (anos)	PESO (Kg)	z escore peso	Altura (cm)	z escore altura (NL)	z escore altura (ST)	IMC	z escore (IMC)	Cariótipo	Y	Cardio	Nefro	Hipo
28	6,8	18,1	-1,21	113,50	-1,08	2,19	14,05	-1,16	45,X/46,XX	N	N	N	N
29	9,0	27,2	-0,28	118,40	-2,11	0,26	19,40	0,70	45,X	N	N	S	N
30	20,7	35,3	-2,17	128,30	-5,61	-2,56	21,44	-0,16	45,X	N	N	N	S
31	29,4	63,4	0,69	146,00	-2,70	-0,12	29,74	1,01	45,X	N	N	S	N
32	29,4	40,5	-1,64	148,50	-2,28	0,22	18,37	-1,53	45,X	N	N	N	N
33	13,8	48,8	-0,07	135,00	-3,72	0,15	26,78	1,30	45,X	N	S	S	N
34	12,0	22,0	-2,78	118,00	-4,94	-2,83	15,80	-1,30	45,X/46,X,+mar	N	N	N	S
35	19,3	36,6	-2,04	148,0	-1,45	0,15	16,71	-2,04	45,X/46,XX	N	N	S	S
36	19,9	29,1	-2,80	134,9	-4,55	-1,67	15,99	-2,36	45,X	N	N	N	N
37	13,7	32,2	-2,15	141,4	-2,75	0,79	16,10	-1,35	46,X,i(Xq)	N	N	N	N
38	11,1	27,8	-0,73	123,0	-3,13	-0,46	18,38	0,04	45,X/46,X,+mar	N	N	N	N
39	13,3	30,4	-2,19	130,7	-4,16	-0,61	17,80	-0,65	45,X/46,X,i(Xq)	N	N	N	N
40	18,3	50,4	-0,63	145,5	-2,78	0,07	23,81	0,31	45,X	N	N	S	S
41	17,9	43,4	-1,81	136,8	-4,48	-0,91	23,19	0,26	45,X/46,X,r(X)	N	N	N	S
42	20,1	49,5	-0,72	154,5	-1,28	1,06	20,74	-0,44	45,X/46,X,idi(x)	N	S	S	N
43	26,5	63,0	0,65	153,4	-1,46	0,90	26,77	0,60	45,X	N	N	S	S
44	6,7	16,8	-1,64	111,7	-1,32	1,83	13,46	-1,74	45,X,+mar	N	N	N	N
45	19,2	36,9	-2,01	137,5	-4,11	-1,31	19,52	-0,92	45,X	N	N	N	N
46	21,3	39,3	-1,76	139,0	-3,86	-1,10	20,34	-0,60	45,X/46,X,i(Xq)	N	N	N	N
47	20,2	37,5	-1,95	155,5	-1,11	1,20	15,51	-2,52	45,X/46,XX	N	N	N	N
48	14,1	39,2	-1,43	128,0	-4,87	-1,46	23,93	0,68	45,X	S	N	N	N
49	12,5	33,7	-1,39	127,9	-3,98	-0,53	20,60	0,34	45,X	N	N	S	N
50	19,0	36,9	-2,01	140,0	-3,70	-0,96	18,83	-1,20	45,X/46,XX	N	N	N	N
51	20,2	30,2	-2,69	137,2	-4,16	-1,35	16,04	-2,32	45,X,i(Xq)	N	S	N	N
52	17,9	55,5	-0,16	140,1	-3,94	-0,94	28,28	1,04	45,X	N	S	S	N
53	14,3	45,5	-0,74	141,8	-2,86	0,86	22,63	0,44	45,X/46,XX	N	N	N	N
54	20,5	42,0	-1,49	131,7	-5,08	-2,12	24,21	0,38	45,X/46,X,r(?)	N	N	N	S
55	15,7	29,1	-3,24	124,4	-5,63	-2,36	18,80	-0,74	45,X/46,X,+mar	N	N	N	N
56	25,4	57,5	0,09	140,0	-2,26	-0,96	29,34	0,96	45,X/46,X,r(X)	N	N	S	S
57	13,0	24,1	-2,88	123,8	-5,00	-1,84	15,72	-1,52	45,X/46,XX	N	N	N	N
58	9,9	20,2	-2,29	112,4	-3,73	-0,95	15,99	-0,39	45,X	N	N	S	N

	z escore DMO	Idade Óssea	uso de E2	Tempo de E2 (anos)	Idade início E2	Estadio Puberal	Menarca	Pub. Espont.
1	-2,59	18,0	sim	3	17,5	pub completa	sim	N
2	-4,15	12,4	sim	1	17,6	impúbere	não	N
3	-1,55	10,0	não	Não	13,6	pub incompleta	não	S
4	-3,06	16,0	sim	7	11,8	pub incompleta	não	N
5	-2,03	16,0	sim	6	12,2	pub completa	sim	N
6	-2,68	12,4	sim	8	8,2	pub incompleta	não	N
7	-1,19	18,0	sim	9	17,1	pub completa	sim	N
8	-0,33	16,0	não	PE	Não	pub completa	sim	S
9	-4,55	11,9	sim	3	13,1	pub completa	sim	N
10	-0,54	7,6	não	Não	Não	impúbere	não	N
11	-3,05	12,9	sim	3	15,5	pub completa	sim	N
12	-2,60	13,5	sim	3	13	impúbere	não	N
13	-2,26	16,0	sim	8	13,0	pub completa	sim	N
14	-1,91	10,7	sim	3	10,2	pub incompleta	não	N
15	-2,31	13,4	sim	3	10,7	pub completa	sim	N
16	-0,95	11,1	não	Não	14,8	impúbere	não	N
17	-2,80	12,9	sim	2	13,5	impúbere	não	N
18	-2,10	10,0	não	Não	12,5	pub incompleta	não	N
19	-5,25	12,3	sim	1	18,4	pub incompleta	não	N
20	-1,82	8,8	não	Não	Não	impúbere	não	N
21	-3,42	8,6	não	Não	Não	impúbere	não	N
22	-3,31	18,0	sim	11	15,11	pub completa	sim	N
23	1,93	8,4	sim	1	7,6	impúbere	não	N
24	-2,60	13,8	sim	3	16,5	pub incompleta	não	N
25	-4,04	12,8	sim	7	11,2	pub incompleta	não	N
26	-0,75	18,0	sim	6	21,3	pub completa	sim	N
27	-1,14	2,6	não	Não	não	impúbere	não	N
28	-0,66	7,7	não	Não	não	impúbere	não	N
29	-1,30	6,8	não	Não	não	impúbere	não	N
30	-2,87	18,0	sim	7	13,0	pub incompleta	não	N

	z escore DMO	Idade Óssea	uso de E2	Tempo de E2 (anos)	Idade início E2	Estadio Puberal	Menarca	Pub. Espont.
31	-3,18	18,0	sim	12	17,3	pub completa	sim	N
32	-1,68	18,0	sim	13	15,7	pub completa	sim	N
33	-0,97	11,4	sim	4	9,10	pub completa	sim	N
34	-1,72	10,6	não	Não	não	impúbere	não	N
35	0,90	15	não	Não	não	pub completa	sim	S
36	-5,36	18	sim	11	8,1	pub incompleta	não	N
37	-2,13	12	sim	1	12,6	impúbere	não	N
38	-1,44	9,8	não	Não	não	impúbere	não	N
39	-3,70	10,3	não	Não	não	impúbere	não	N
40	-1,01	16	sim	10	7,10	impúbere	não	N
41	-2,80	15	sim	4	14,2	pub incompleta	não	N
42	-3,37	18	sim	7	12,10	impúbere	não	N
43	-1,74	18	sim	11	14,11	pub completa	sim	N
44	-2,81	6,10	não	Não	não	impúbere	não	N
45	-5,94	13,6	sim	1	16,8	pub incompleta	não	N
46	-1,81	16	sim	5	15,3	pub completa	sim	N
47	-2,75	18	sim	4	16,0	pub completa	sim	N
48	-2,96	11,3	sim	4	9,4	pub completa	sim	N
49	-2,66	11	não	Não	não	impúbere	não	N
50	-3,80	16	sim	3	12,6	pub completa	sim	N
51	-3,53	18	sim	4	15,7	pub completa	sim	N
52	-1,99	18	sim	4	13,6	pub completa	sim	N
53	-1,43	13	não	PE		pub completa	sim	S
54	-1,03	18	sim	9	10,3	pub completa	sim	N
55	-3,45	10,9	sim	2	12,4	pub incompleta	não	N
56	-1,65	18	sim	7	18,3	pub incompleta	não	N
57	-3,08	10,4	não	não	não	impúbere	não	N
58	-1,05	8,6	não	não	não	Impúbere	não	N