

Como citar este artigo:  
Santos GCF, Maqui ABT.  
Diagnóstico da Síndrome  
de Turner: desafios e  
implicações. Revista Saúde  
(Sta. Maria). 2024; 50.

Autor correspondente:  
Nome: Giovanna Cristina  
Ferreira dos Santos  
E-mail: d201820082@uftm.  
edu.br  
Formação: graduação em  
Medicina  
Filiação: Universidade  
Federal do  
Triângulo Mineiro (UFTM),  
Uberaba, Minas Gerais, Brasil

Endereço: Universidade  
Federal do Triângulo Mineiro/  
UFTM, Instituto de Ciências  
Biológicas e  
Naturais/ICBN,  
Departamento de Patologia,  
Genética e Evolução/DPGE,  
Disciplina de  
Genética, Campus I - Praça  
Manoel Terra,  
no. 330 - CEP: 38015-050 -  
Uberaba-MG

Data de Submissão:  
14/07/2024

Data de aceite:  
12/06/2025

Conflito de Interesse: Não  
há conflito de interesse

DOI: 10.5902/2236583488238



## Diagnóstico da Síndrome de Turner: desafios e implicações

### Turner Syndrome Diagnosis: challenges and implications

Giovanna Cristina Ferreira dos Santos, Alessandra Bernadete Trovó de Marqui

#### Resumo:

A Síndrome de Turner (ST) é caracterizada por uma monossomia total ou parcial do cromossomo sexual X. Há uma variabilidade muito grande nas apresentações fenotípicas, o que torna o seu diagnóstico uma tarefa difícil. A idade tardia ao diagnóstico pode comprometer os resultados do tratamento e trazer impactos psicológicos para as pacientes com ST. Desse modo, o objetivo deste estudo é descrever a idade ao diagnóstico na ST e quando disponível, quais os sinais clínicos que contribuíram para esse diagnóstico e sua relação com o cariótipo, bem como os desafios e implicações associados. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, realizada no PubMed, utilizando os termos “Turner Syndrome”, “Delayed Diagnosis” e “Early Diagnosis”. Em relação aos critérios de elegibilidade, foram inclusos artigos originais publicados em qualquer ano, no idioma inglês e que continham informações a respeito da idade ao diagnóstico da ST. Foram excluídos artigos de revisão, relato de caso ou editorial, aqueles publicados em outro idioma que não o inglês e os que não respondiam ao objetivo da pesquisa. Foram identificados 108 artigos e 21 inclusos após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Apenas sete artigos tinham como objetivo principal descrever a idade ao diagnóstico e três deles apresentavam essa informação no título. Oito estudos analisaram a idade ao diagnóstico entre indivíduos com diferentes cariótipos e relataram idade de diagnóstico precoce em pacientes 45,X. O diagnóstico foi realizado predominantemente na infância/adolescência devido principalmente a baixa estatura. A questão do tratamento hormonal foi apresentada muito sucintamente, com destaque para interferência do diagnóstico tardio na sua efetividade. A obtenção do diagnóstico precoce na ST é extremamente relevante pois permitiria que tais pacientes fossem submetidas a terapêutica com hormônio de crescimento e a reposição de hormônios sexuais em idade adequada.

Palavras-chave: Síndrome de Turner; Cariótipo; Diagnóstico; Terapia

#### Abstract:

Turner Syndrome (TS) is characterized by a total or partial monosomy of the X sex chromosome. There is a very large variability in phenotypic presentations, which makes its diagnosis a difficult task. Late age at diagnosis can compromise treatment results and have psychological impacts on patients with TS. Therefore, the objective of this study is to describe the age at diagnosis in TS and, when available, which clinical signs contributed to this diagnosis and their relationship with the karyotype, as well as the associated challenges and implications. This is a systematic review of the literature, carried out on PubMed, using the terms “Turner Syndrome”, “Delayed Diagnosis” and “Early Diagnosis”. Regarding eligibility criteria, original articles published in any year, in the English language, and which contained information regarding age at diagnosis of TS were included. Review articles, case reports or editorials, those published in a language other than English and those that did not respond to the research objective were excluded. 108 articles were identified and 21 were included after applying the inclusion and exclusion criteria. Only seven articles had the main objective of describing age at diagnosis and three of them presented this information in the title. Eight studies analyzed age

at diagnosis among individuals with different karyotypes and reported an early age at diagnosis in 45,X patients. The diagnosis was predominantly made in childhood/adolescence due mainly to short stature. The issue of hormonal treatment was presented very succinctly, highlighting the interference of late diagnosis in its effectiveness. Obtaining an early diagnosis in TS is extremely relevant as it would allow such patients to undergo growth hormone therapy and sex hormone replacement at an appropriate age.

Keywords: Turner Syndrome; Karyotype; Diagnosis; therapy

## Introdução

A Síndrome de Turner (ST) é caracterizada por uma monossomia total ou parcial do cromossomo sexual X e podem ser observados os seguintes cariótipos 45,X; mosaicos (exemplos: 45,X/46,XX; 45,X/47,XXX); a presença de alterações estruturais como o isocromossomo, deleção e cromossomo em anel. Ela está associada à baixa estatura, puberdade tardia, disgenesia ovariana, hipogonadismo hipergonadotrófico, infertilidade, malformações cardíacas congênitas, distúrbios endócrinos, osteoporose e doenças autoimunes<sup>1</sup>.

No Brasil, a Portaria Conjunta no. 15, de 9 de maio de 2018 aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas/PCDT da ST. Entre as condutas adotadas incluem-se tratamento cirúrgico das malformações associadas (principalmente cardíacas), terapia de reposição com estrógeno e progestágenos (devido à disgenesia gonadal), tratamento do hipotireoidismo e da doença renal (quando presente), uso de somatropina para promoção do crescimento e, aconselhamento genético<sup>2</sup>. A somatropina, forma biossintética do hormônio de crescimento, é um medicamento seguro com raros efeitos adversos, está disponível desde 1985 e tem sido utilizada no tratamento de diferentes causas de baixa estatura, inclusive na ST<sup>3,4</sup>.

Na ST, há uma variabilidade muito grande nas apresentações fenotípicas, o que torna o seu diagnóstico uma tarefa difícil. No entanto, um diagnóstico precoce poderia ser alcançado caso se compreendesse que o estereótipo da ST encontrado nos livros nem sempre corresponde à prática clínica<sup>5</sup>. O diagnóstico precoce permite o rastreio e manejo de comorbidades associadas à síndrome de modo a melhorar a qualidade de vida das pacientes. Para que o diagnóstico em um momento oportuno possa ocorrer, é necessário um maior reconhecimento dessa condição cromossômica por parte dos profissionais de saúde ou medidas de rastreio populacional, bem como maior acesso ao exame do cariótipo<sup>1,6</sup>. A idade tardia ao diagnóstico de ST pode comprometer os resultados do tratamento<sup>7,8</sup> e trazer impactos psicológicos para as pacientes<sup>9</sup>. Dois estudos conduzidos

---

no Brasil descreveram idade ao diagnóstico de ST superior a 12 anos<sup>7,10</sup>. Um deles em 178 pacientes mostrou que a média de idade ao diagnóstico foi 12,6 anos, sendo menor naquelas 45,X<sup>10</sup>. O outro relatou 15,9 anos e 40,7% tinham mais de 13 anos<sup>7</sup>.

A importância deste trabalho justifica-se pela ampla variabilidade de apresentações fenotípicas da ST, uma vez que essa diversidade de sinais clínicos pode trazer desafios para o diagnóstico. Assim, este estudo pode preencher uma lacuna ainda presente a respeito das adversidades relacionadas à ST e seu diagnóstico. De nosso conhecimento, não há publicado na literatura científica trabalho com esse enfoque.

Assim, o objetivo é descrever a idade ao diagnóstico na ST e quando disponível, quais os sinais clínicos que contribuíram para esse diagnóstico e sua relação com o cariótipo, bem como os desafios e implicações associados.

## **Métodos**

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura e, portanto, não houve a necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa para aprovação.

### Critérios de elegibilidade:

Em relação aos critérios de elegibilidade, foram inclusos artigos originais publicados em qualquer ano, visto que não houve delimitação de período, no idioma inglês e que continham informações a respeito da idade ao diagnóstico da ST. Os critérios de exclusão, por sua vez, foram artigos do tipo revisão, relato de caso ou editorial, aqueles publicados em outro idioma que não o inglês e artigos que não respondiam ao objetivo da pesquisa, ou seja, aqueles que não mencionavam a idade ao diagnóstico da ST ou que abordavam um tema divergente.

### Estratégia de busca:

A pesquisa foi realizada no PubMed em dezembro de 2022, utilizando os termos “Turner Syndrome”, “Delayed Diagnosis” e “Early Diagnosis”, os quais foram combinados empregando-se os operadores booleanos, de modo que “Delayed Diagnosis” foi combinado com “Early Diagnosis” utilizando-se o operador “OR” e o resultado dessa busca foi combinado com o termo “Turner Syndrome” por meio do operador “AND”, ou seja: “Turner Syndrome” AND (“Delayed Diagnosis” OR “Early Diagnosis”).

## Seleção dos artigos:

Os artigos encontrados foram analisados pelas duas autoras independentemente, que aplicaram os critérios de inclusão e exclusão citados previamente, com o intuito de selecionar aqueles que correspondiam ao objetivo dessa revisão. A partir da plataforma Rayyan foi possível realizar todo o processo inicial de seleção, com demarcação dos artigos excluídos e sinalização do motivo de exclusão com base nos marcadores disponibilizados na plataforma. Os resultados obtidos foram agrupados em tabelas.

## **Resultados**

Foram identificados 108 artigos na base de dados do PubMed/MEDLINE e a Figura 1 sumariza as etapas da busca eletrônica.

A Tabela 1 apresenta as características gerais dos 21 estudos inclusos nessa revisão quanto a primeiro autor e ano de publicação, título do artigo publicado e objetivos. A Tabela 2 descreve os principais resultados desses estudos com enfoque na idade ao diagnóstico.

## **Discussão**

Essa revisão teve por finalidade descrever a idade ao diagnóstico na ST e destacar a relevância do diagnóstico precoce pois permite a investigação da presença de anomalias congênitas, a instituição das medidas terapêuticas adequadas e a prevenção de neoplasias gonadais. De acordo com a literatura, mulheres com ST que apresentam material do cromossomo Y têm risco aumentado de desenvolver tumores gonadais, como gonadoblastoma e disgerminoma. Considerando que a frequência de gonadoblastoma é variável, a pesquisa dessas sequências poderia ser utilizada como um complemento ao diagnóstico citogenético. Dessa forma, o diagnóstico precoce da ST pode evitar, por meio da cirurgia profilática, o surgimento de neoplasias gonadais<sup>31</sup>.

Figura 1 – Fluxograma summarizando as etapas da busca eletrônica.

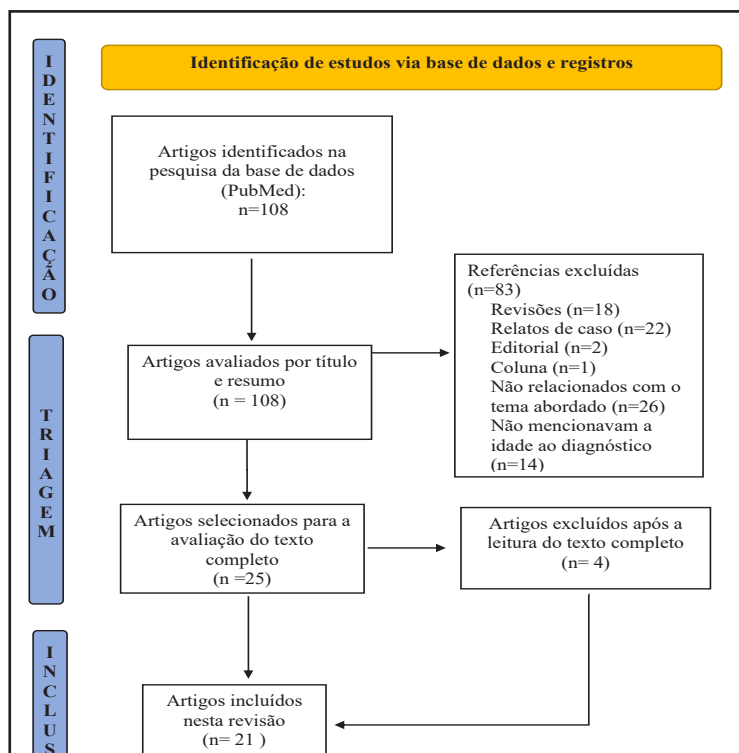


Tabela 1 – Caracterização dos 21 estudos inclusos nessa revisão quanto a autoria, ano de publicação, título e objetivos

(Continua)

Autor, ano	Título	Objetivos
Massa & Vanderschueren-Lodeweyckx, 1991 <sup>11</sup>	Age and Height at Diagnosis in Turner Syndrome: Influence of Parental Height	Estudar a idade e a altura ao diagnóstico, a influência da altura parental e a ocorrência de puberdade espontânea em 100 pacientes com Síndrome de Turner (ST)
Massa et al., 2005 <sup>12</sup>	Trends in age at diagnosis of Turner syndrome	Avaliar a idade ao diagnóstico em 242 pacientes com ST tratadas com hormônio de crescimento (GH) entre 1991 e 2002
Makishima et al., 2009 <sup>13</sup>	Otolaryngologic markers for the early diagnosis of Turner syndrome	Identificar e caracterizar marcadores otorrinolaringológicos para o diagnóstico precoce da ST
Carvalho et al., 2010 <sup>14</sup>	Cardiovascular and renal anomalies in turner syndrome	Analisar a frequência e os tipos de anomalias cardiovasculares, renais ou do sistema coletor em uma amostra de pacientes com ST e verificar a proporção dessas anomalias detectadas apenas após o diagnóstico ter sido estabelecido

Tabela 1 – Caracterização dos 21 estudos inclusos nessa revisão quanto a autoria, ano de publicação, título e objetivos.

(Continua)

Autor, ano	Título	Objetivos
Carpini et al., 2012 <sup>15</sup>	Spontaneous puberty in girls with early diagnosis of Turner syndrome	Verificar se a frequência de desenvolvimento puberal espontâneo entre meninas com ST diagnosticadas na infância é maior que em pacientes diagnosticadas tardiamente
Gutin et al., 2012 <sup>16</sup>	Trends in GH Use in a Turner Syndrome Natural History Study	Examinar o padrão demográfico e temporal do uso de tratamento com GH em 273 meninas e mulheres com ST com idade entre 7 e 40 anos
Saari et al., 2012 <sup>17</sup>	Screening of Turner Syndrome with Novel Auxological Criteria Facilitates Early Diagnosis	Desenvolver novos pontos de corte específicos para a população e por idade para esses três parâmetros de triagem e validar seu desempenho na triagem usando a ST como modelo
Eckhauser et al., 2015 <sup>18</sup>	Turner Syndrome in Girls Presenting with Coarctation of the Aorta	Avaliar a frequência de ST em uma coorte populacional estadual de meninas com coarctação da aorta
Hoxha et al., 2015 <sup>19</sup>	Turner syndrome in Albania and the efficacy of its treatment with growth hormone	Avaliar a ST na população albanesa, suas características clínicas, citológicas, genéticas e a eficácia do tratamento com GH
Ríos Orbañanos et al., 2015 <sup>20</sup>	Turner syndrome: From birth to adulthood	Descrever as características endócrinas e psicossociais de pacientes com ST acompanhados no setor
Wonkam et al., 2015 <sup>21</sup>	Features of Turner syndrome among a group of Cameroonian patients	Descrever as características da ST em um grupo de pacientes camaroneses
Saikia et al., 2017 <sup>22</sup>	Delayed Presentation of Turner Syndrome: Challenge to Optimal Management	Estudar a idade e o modo de apresentação da ST, comorbidades associadas e procurar qualquer correlação com o cariótipo
Apperley et al., 2018 <sup>23</sup>	Mode of clinical presentation and delayed diagnosis of Turner syndrome: a single Centre UK study	Determinar a idade e as características clínicas no momento da apresentação e identificar possíveis atrasos no diagnóstico da ST
Falhammar et al., 2018 <sup>24</sup>	Health status in 1040 adults with disorders of sex development (DSD): a European multicenter study	Descrever o status de saúde de toda a coorte, avaliando comorbidades, fatores de risco cardiovasculares e metabólicos, estilo de vida saudável e idade ao diagnóstico

Tabela 1 – Caracterização dos 21 estudos inclusos nessa revisão quanto a autoria, ano de publicação, título e objetivos.

(Conclusão)

Autor, ano	Título	Objetivos
Gawlik et al., 2018 <sup>25</sup>	Late-Onset Puberty Induction by Transdermal Estrogen in Turner Syndrome Girls- A Longitudinal Study	Avaliar a eficácia da indução da puberdade tardia por um regime de terapia de reposição de estrôgenio por via transdérmica em meninas com ST
Ouarezki et al., 2018 <sup>26</sup>	Measured parental height in Turner syndrome—a valuable but underused diagnostic tool	Examinar a prevalência e sensibilidade diagnóstica de medidas da altura parental em uma clínica de ST
Reimann et al., 2018 <sup>9</sup>	Psychosocial Characteristics of Women with a Delayed Diagnosis of Turner Syndrome	Caracterizar os perfis psicossociais das mulheres adultas diagnosticadas com ST antes (diagnóstico precoce) e após (diagnóstico tardio) os 13 anos
Berglund et al., 2019 <sup>27</sup>	Changes in the cohort composition of turner syndrome and severe non-diagnosis of Klinefelter, 47,XXX and 47,XYY syndrome: a nationwide cohort study	Investigar mudanças ao longo do tempo na incidência, prevalência e idade no momento do diagnóstico na ST, Síndromes de Klinefelter, Triplo X e Duplo Y
Kilinc et al., 2020 <sup>28</sup>	Associated clinical abnormalities among patients with Turner syndrome	Investigar as características clínicas e identificar anormalidades associadas em um grupo de pacientes com ST
Swauger et al., 2021 <sup>29</sup>	Age at and indication for diagnosis of Turner syndrome in the pediatric population	Descrever a idade e as características clínicas que levaram ao diagnóstico de ST em um grande centro de referência
Gambineri et al., 2022 <sup>30</sup>	New insights into the comorbid conditions of Turner syndrome: results from a long-term monocentric cohort study	Estimar a incidência de comorbidades ao longo da vida de pacientes com ST

GH: Hormônio de Crescimento; ST: Síndrome de Turner



Tabela 2 – Síntese dos 21 artigos quanto a país de origem, casuística investigada, cariótipos e principais resultados em relação à idade ao diagnóstico, sinais clínicos e relação com o cariótipo, quando disponível

(Continua)

Autor, ano	País onde o estudo foi realizado	Número de pacientes com ST analisadas (período)	Cariótipos (número de pacientes)	Principais resultados
Massa & Vanderschueren-Lodeweyckx, 1991 <sup>11</sup>	Bélgica	100 (1972 - 1988)	45,X (n=41) Mosaicismos ou anormalidades estruturais do X (n=59)	- 73 pacientes – motivo de encaminhamento – baixa estatura - Diagnóstico ao nascimento: 15 pacientes (13 com cariótipo 45,X e 2 não 45,X) - motivo: edema de mãos ou pés - Diagnóstico pós-natal: motivo: baixa estatura, majoritariamente entre 10 e 15 anos, sendo que 56% foram diagnosticadas após os 10 anos de idade - Média de idade ao diagnóstico: 12,9 anos (45,X) e 11,6 anos (outros cariótipos); pacientes diagnosticadas ao nascimento não foram consideradas - Puberdade espontânea: média de idade ao diagnóstico de 12,2 anos - Sem puberdade espontânea: média de idade ao diagnóstico de 9,7 anos - Correlação negativa: idade vs altura ao diagnóstico - Altura dos pais parece influenciar na estatura, mas não na idade ao diagnóstico <b>Informação disponível em Resultados e Discussão</b>
Massa et al., 2005 <sup>12</sup>	Bélgica	242 em tratamento com GH (1991 - 2002)	45,X (n=113) Mosaicismos ou anormalidades estruturais do X (n= 129)	- Média de idade ao diagnóstico: geral= 6,6 anos (período pré-natal a 18,3 anos), 45,X= 1,2 anos e outros cariótipos= 9,6 anos - 30% diagnosticadas antes de 1 ano (motivos: edema, dismorfismos ou cardiopatia), 48% entre 1 e 12 anos e 22% após os 12 anos (motivo: déficit de altura) - Média dos diagnósticos após 1 ano: 10,1 anos (independente de cariótipo), 9,7 anos (45,X) e 10,5 anos (outros cariótipos) <b>Informação disponível em Resultados e Discussão</b>
Carvalho et al., 2010 <sup>14</sup>	Brasil	130 (1989 - 2006)	45,X (n=56) Mosaicismos (n=64) Anomalias estruturais (n=10)	- Média de idade ao diagnóstico: 11,9 anos (0,1 a 32,2 anos) - 13 pacientes diagnosticadas durante o primeiro ano de vida; 41 entre 1,1 e 10 anos; 68 entre 10,1 e 20 anos e 8 após os 20 anos de idade <b>Informação disponível em Métodos</b>



Tabela 2 – Síntese dos 21 artigos quanto a país de origem, casuística investigada, cariótipos e principais resultados em relação à idade ao diagnóstico, sinais clínicos e relação com o cariótipo, quando disponível

(Continua)

Autor, ano	País onde o estudo foi realizado	Número de pacientes com ST analisadas (período)	Cariótipos (número de pacientes)	Principais resultados
Makishima et al., 2009 <sup>13</sup>	Estados Unidos	91 (não informado)	45,X (n=75) Monossomias parciais do X (n=16)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Média de idade ao diagnóstico: geral= 9,7 anos (0 a 38 anos), 45,X= 9,2 anos e monossomia parcial do X= 12 anos. Essa diferença não foi significativa</li> <li>- Com sinais craniofaciais externos (83 pacientes): média de idade ao diagnóstico de 9,4 anos</li> <li>- Sem sinais craniofaciais externos (8 pacientes): média de idade ao diagnóstico de 13,2 anos</li> <li>- A idade ao diagnóstico não foi significativamente diferente entre os grupos com ou sem sinais craniofaciais externos</li> </ul>
				<b>Informação disponível em Resultados</b>
Carpini et al., 2012 <sup>15</sup>	Brasil	<p>Amostra inicial: 157 (1988 - 2006)</p> <p>Amostra final: 33 (&lt; 10 anos ao diagnóstico)</p>	<p>Amostra inicial:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 45,X (n= 61)</li> <li>-Mosaicismos sem alterações estruturais (n=40)</li> <li>- Anomalias estruturais com ou sem mosaicismo (n= 56)</li> </ul> <p>Amostra final:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 45,X (n=12)</li> <li>-Mosaicismos e alterações estruturais (n=21)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amostra inicial: 157 pacientes</li> <li>- 68 diagnosticadas com 13 anos de idade ou mais (principal motivo: baixa estatura+atraso puberal e/ou amenorreia primária)</li> <li>- 32 entre 10 e 12,99 anos (principal motivo: baixa estatura)</li> <li>- 57 diagnosticadas antes dos 10 anos de idade (principal motivo: baixa estatura)</li> <li>- Amostra final: 33 pacientes (idade ao diagnóstico de 0,1 a 9,87 anos) e 14 delas diagnosticadas após 5 anos de idade</li> </ul>
				<b>Informação disponível em Métodos</b>
Saari et al., 2012 <sup>17</sup>	Finlândia	124 (não informado)	45,X (n=60) Mosaicismos ou anormalidades estruturais do X (n=64)	<p>Idade ao diagnóstico: variou de 0 a 17 anos (mediana=3,6)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 45,X: variou de 0 a 17 anos (mediana=0)</li> <li>- Outros cariótipos: variou de 0 a 15,9 anos (mediana=5,3)</li> </ul>
				<b>Informação disponível em Métodos (tabela com características das 124 pacientes ST)</b>

Tabela 2 – Síntese dos 21 artigos quanto a país de origem, casuística investigada, cariótipos e principais resultados em relação à idade ao diagnóstico, sinais clínicos e relação com o cariótipo, quando disponível

(Continua)

Autor, ano	País onde o estudo foi realizado	Número de pacientes com ST analisadas (período)	Cariótipos (número de pacientes)	Principais resultados
Gutin et al., 2012 <sup>16</sup>	Estados Unidos	273 (2001- 2011)	Não informado	<p>- Média de idade ao diagnóstico 13,6 anos (pacientes não tratadas com GH) e 6,3 anos (pacientes tratadas com GH)</p> <p>7,2 anos (idades 7 a 17 anos) e 9,1 anos (idades 18 a 40 anos)</p> <p>Diagnóstico tardio – principal motivo das pacientes adultas não terem realizado o tratamento com GH</p> <p><b>Informação disponível como caracterização das pacientes do estudo</b></p>
Eckhauser et al., 2015 <sup>18</sup>	Estados Unidos	21 (1997 - 2011)	45,X (n= 14) Mosaicismos ou anormalidades estruturais do X (n=7)	<p>- Foram avaliadas 167 pacientes com coarctação de aorta e 21 delas (12,6%) tiveram o diagnóstico de ST confirmado pelo exame do cariótipo nos primeiros 4 meses de vida</p> <p>- Média de idade ao diagnóstico: 1,25 meses (variou de 1 a 4 meses de idade)</p> <p>- 5 (24%) foram diagnosticadas no pré-natal</p> <p>- Explicação para diagnóstico precoce: apresentação clínica de doença cardíaca clinicamente sintomática antes do aparecimento da baixa estatura ou atraso puberal</p> <p><b>Informação disponível em Resultados e Discussão</b></p>
Hoxha et al., 2015 <sup>19</sup>	Albânia	59 (1993 - 2013)	45,X (n= 34) Mosaicismos ou anormalidades estruturais do X (n=25)	<p>- Média de idade ao diagnóstico 59 pacientes: 13,74 anos (5 a 23 anos)</p> <p>25 pacientes em tratamento com GH: 12,12 anos</p> <p>27 pacientes que não realizaram tratamento com GH: 14,63 anos</p> <p><b>Informação disponível em Resultados</b></p>
Ríos Orbañanos et al., 2015 <sup>20</sup>	Espanha	45 (1975 - 2015)	45,X (n = 8) Mosaicismos ou anormalidades estruturais do X (n= 36) Não informado (n= 1)	<p>- Média de idade ao diagnóstico: 4,71 anos</p> <p>- 6 pacientes com diagnóstico pré-natal</p> <p>- Principal motivo de encaminhamento: baixa estatura (54%)</p> <p><b>Informação disponível em Resultados</b></p>

Tabela 2 – Síntese dos 21 artigos quanto a país de origem, casuística investigada, cariótipos e principais resultados em relação à idade ao diagnóstico, sinais clínicos e relação com o cariótipo, quando disponível

(Continua)

Autor, ano	País onde o estudo foi realizado	Número de pacientes com ST analisadas (período)	Cariótipos (número de pacientes)	Principais resultados
Wonkam et al., 2015 <sup>21</sup>	Camarões	11 (2007 - 2008)	45,X (n=7) Mosaicismos ou anormalidades estruturais do X (n=4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 14 pacientes foram analisadas, sendo que 11 delas tiveram o diagnóstico de ST confirmado pela análise citogenética</li> <li>- Média de idade ao diagnóstico: 18,4 anos (9 a 24 anos)</li> <li>- Motivos para encaminhamento: puberdade tardia (10 pacientes) e baixa estatura (1 paciente)</li> </ul>
				<b>Informação disponível em Resultados</b>
Apperley et al., 2018 <sup>23</sup>	Reino Unido	67 (não informado)	45,X (n= 9) Mosaicismos ou anormalidades estruturais do X (n=35) Não informado (n=23)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 67 pacientes - média de idade ao diagnóstico: 5,89 anos</li> <li>- Diagnóstico pré-natal: 7 pacientes (10%) – 29% devido à idade materna elevada</li> <li>- Diagnósticos do nascimento a 1 ano de idade: 11 pacientes (16%); média de idade ao diagnóstico: 0,31 anos (0 a 0,8 anos); principais motivos: linfedema e características dismórficas</li> <li>- Diagnóstico de 1 a 12 anos de idade: 36 pacientes (54%); média de idade ao diagnóstico: 5,35 anos (1,5 a 11,8 anos); principal motivo: baixa estatura</li> <li>- Diagnóstico na adolescência (12 a 18 anos): 13 pacientes (20%); média de idade ao diagnóstico: 15,3 anos (12,2 a 17,9 anos); principais motivos: baixa estatura e atraso puberal</li> <li>Não houve diferença na idade média do diagnóstico entre as meninas com cariótipo clássico (45,X) e os outros cariótipos - a idade média de diagnóstico para ambos os grupos foi de 5,3 anos</li> </ul>
				<b>Informação disponível em Resultados e Discussão</b>

Tabela 2 – Síntese dos 21 artigos quanto a país de origem, casuística investigada, cariótipos e principais resultados em relação à idade ao diagnóstico, sinais clínicos e relação com o cariótipo, quando disponível

(Continua)

Autor, ano	País onde o estudo foi realizado	Número de pacientes com ST analisadas (período)	Cariótipos (número de pacientes)	Principais resultados
Falhammar et al., 2018 <sup>24</sup>	estudo multicêntrico europeu	301 (não informado)	45,X (n= 150) Mosaicismos ou anormalidades estruturais do X (n=137) Outros cariótipos/ desconhecido (n=14)	- 1040 indivíduos com distúrbios do desenvolvimento sexual e desses 301 com ST - Média de idade ao diagnóstico das pacientes com ST: 10 anos (0 a 56 anos) <b>Informação disponível em Resultados (tabela)</b>
Gawlik et al., 2018 <sup>25</sup>	Polônia	49 (1997- 2017)	45,X (n= 31) Outros cariótipos – não 45,X (n = 18)	- Média de idade ao diagnóstico ou no momento da primeira visita ao centro de estudo: 9,8 anos (0,4 a 17,6 anos) - 45,X: 9,4 anos (0,4 a 16,7 anos) - Outros cariótipos – não 45,X: 10,5 anos (4,6 a 17,6 anos) <b>Informação disponível em Resultados</b>
Ouarezki et al., 2018 <sup>26</sup>	Escócia	172 (1989-2013)	45,X (n= 69) Mosaicos (n= 72) Outros cariótipos (n=31)	- Período de diagnóstico: Pré-natal por amniocentese: 10 pacientes (5,8%); recém-nascido ou infância: 62 pacientes (36%); de 1 a <5 anos: 15 pacientes (8,7%); entre 5 e 10 anos: 33 pacientes (19,1%); entre 10 e 15 anos: 43 pacientes (25%); entre 15 e 20 anos: 6 pacientes (3,4%); > 20 anos: 1 paciente; desconhecido: 2 pacientes <b>Informação disponível em Resultados</b>
Saikia et al., 2017 <sup>22</sup>	Índia	17 (2012 - 2017)	45,X (n= 10) Mosaicismos ou anormalidades estruturais do X (n=7)	- Média de idade ao diagnóstico: 19,4 anos (14 a 42 anos) - Mediana da idade ao diagnóstico: 18 anos - Motivos para procura médica: amenorreia primária (76,5% das pacientes), baixa estatura e diabetes mellitus, cada uma dessas duas com mesma frequência (11,8%) <b>Informação disponível em Resultados e Discussão</b>

Tabela 2 – Síntese dos 21 artigos quanto a país de origem, casuística investigada, cariótipos e principais resultados em relação à idade ao diagnóstico, sinais clínicos e relação com o cariótipo, quando disponível

(Continua)

Autor, ano	País onde o estudo foi realizado	Número de pacientes com ST analisadas (período)	Cariótipos (número de pacientes)	Principais resultados
Reimann et al., 2018 <sup>9</sup>	Estados Unidos	110 (2008-2012)	45,X (n= 77) Outros cariótipos – não 45,X (n=33)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mediana de idade ao diagnóstico: 12 anos (0 a 43 anos)</li> <li>- Diagnóstico precoce (&lt; 13 anos): 58 pacientes (53%) à mediana de idade ao diagnóstico: 1,5 anos</li> <li>- Diagnóstico tardio (≥ 13 anos): 52 pacientes (47%) à mediana de idade ao diagnóstico: 16,25 anos</li> <li>- Mulheres com diagnóstico tardio - mais propensas a apresentarem sintomas depressivos moderados a severos, maior uso de álcool e outras substâncias e menos probabilidade de se perceberem como mulheres competentes</li> <li>- Mais mulheres com diagnóstico precoce fizeram uso de GH (50%) em comparação com aquelas com diagnóstico tardio (19,2%)</li> </ul> <p><b>Informação disponível em Resultados e Discussão</b></p>
Berglund et al., 2019 <sup>27</sup>	Dinamarca	1156 (1961-2014)	45,X (n= 422) Outros cariótipos – não 45,X (n=734)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Média de idade ao diagnóstico: geral - 15,1 anos (0 a 85,4 anos)</li> <li>- Idade ao diagnóstico de acordo com o cariótipo: 45,X - 11,4 anos e outros cariótipos - 19 anos</li> </ul> <p><b>Informação disponível em Resultados e Discussão</b></p>
Kilinc et al., 2020 <sup>28</sup>	Turquia	37 (não informado)	45,X (n= 21) Mosaicismo e outras anormalidades cromossômicas (n=16)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Média de idade ao diagnóstico: 9,3 anos</li> <li>- Diagnóstico por faixa etária à 0 a 1 ano: 8%; 1 a 10 anos: 35%; 10 a 18 anos: 57%</li> <li>- Sinais clínicos que permitiram o diagnóstico à 0 a 1 ano: linfedema; &gt; 10 anos: baixa estatura e frequentemente atraso puberal</li> </ul> <p><b>Informação disponível em Resultados e Discussão</b></p>

Tabela 2 – Síntese dos 21 artigos quanto a país de origem, casuística investigada, cariótipos e principais resultados em relação à idade ao diagnóstico, sinais clínicos e relação com o cariótipo, quando disponível

(Conclusão)

Autor, ano	País onde o estudo foi realizado	Número de pacientes com ST analisadas (período)	Cariótipos (número de pacientes)	Principais resultados
Swauger et al., 2021 <sup>29</sup>	Estados Unidos	239 (1997-2016)	45,X (n= 127) Outros cariótipos – não 45,X (n = 114)	- Mediana de idade ao diagnóstico: 1,5 anos (período pré-natal aos 18 anos) - Mediana de idade ao diagnóstico excluindo as pacientes diagnosticadas no período pré-natal ou neonatal: 7 anos - Mediana de idade ao diagnóstico excluindo as pacientes diagnosticadas com até 1 ano de idade: 9,3 anos - Diagnóstico por faixa etária à pré-natal (9,6%), neonatal/infância (36,8%) – 0 a < 1 ano; 1 a < 11 anos: 33,1% e 11 a 18 anos: 20,5% - Indicações para o diagnóstico à pré-natal: testagem não especificada – 57%; 0 a < 1 ano: linfedema – 21%; 1 a < 11 anos: baixa estatura – 72%; 11 a 18 anos: baixa estatura (45%) e baixa estatura e atraso puberal (22%) Idade ao diagnóstico de acordo com o cariótipo: - 45,X,- 66% diagnosticadas antes dos 2 anos, com idade mediana de 1,2 anos - pacientes com isocromossomo do braço longo do X [i(X)q] – diagnóstico mais tardio em relação aos outros cariótipos, com idade mediana de 9 anos
				<b>Informação disponível em Resultados e Discussão</b>
Gambineri et al., 2022 <sup>30</sup>	Itália	160 (1967-2010)	45,X (n= 58) Outros cariótipos – não 45,X (n = 102)	- Idade ao diagnóstico à <18 anos: 90,6%; 18 a 24 anos: 5,6% e 25 anos ou mais: 3,8% <b>Informação disponível em Métodos (tabela)</b>

GH = hormônio de crescimento; ST = Síndrome de Turner

---

Um estudo retrospectivo conduzido no Brasil com 178 pacientes com ST relatou que o diagnóstico dessa condição é, em geral, desnecessariamente atrasado. Somente 11% das pacientes foram diagnosticadas na fase de lactância (até um ano de vida) e o restante (n=158) teve o diagnóstico com idade média de 13,9 anos, apesar da maioria apresentar déficit de crescimento e características típicas da ST<sup>10</sup>. Essa mesma pesquisa mostrou que dentre as pacientes diagnosticadas na infância, cerca de 15,5% já apresentavam linfedema congênito ao nascimento, do mesmo modo que 29% exibiram pescoço alado ao nascer e foram diagnosticadas apenas na adolescência, demonstrando um atraso importante na detecção de sinais e estigmas precoces da síndrome<sup>10</sup>. Outra pesquisa brasileira<sup>32</sup> relatou que dentre as 29 pacientes analisadas, nenhuma possuía mais do que quatro dentre os nove sinais selecionados como mais evidentes ou característicos da ST, o que demonstra que quadros clínicos típicos, como os descritos comumente em livros textos, não são observados de rotina na prática médica<sup>32</sup>.

No presente estudo, a busca foi realizada na base de dados PubMed/MEDLINE, considerada mais abrangente, especialmente para temáticas envolvendo a área da saúde, permitindo, assim, a identificação de uma maior quantidade de artigos científicos sobre o assunto pesquisado.

Dos 21 artigos incluídos, apenas sete deles<sup>11,12,22-24,27,29</sup> (33,3%) tinham como objetivo de fato descrever a idade ao diagnóstico da ST. Apenas três dos sete estudos (42,8%) mencionaram a idade ao diagnóstico no título do artigo<sup>11,12,29</sup> (Tabela 1). Em cinco artigos<sup>14-17,30</sup> a idade ao diagnóstico foi expressa apenas no capítulo Métodos e/ou como caracterização da amostra de pacientes com ST. Nos demais artigos a idade ao diagnóstico foi citada em Resultados e Discussão, embora muitas vezes de forma sucinta, não correspondendo ao objetivo principal na grande maioria dos estudos (Tabela 2).

Ainda no que diz respeito à idade ao diagnóstico, alguns fatores podem contribuir para um diagnóstico mais precoce, como parece ser o caso do cariótipo. Dentre os 21 estudos, oito deles<sup>11-13,17,23,25,27,29</sup> analisaram de maneira comparativa a idade ao diagnóstico entre os indivíduos de diferentes cariótipos, sete<sup>11-13,17,25,27,29</sup> demonstraram divergência em relação à idade ao diagnóstico entre pacientes 45,X e aquelas com outros cariótipos, enquanto apenas um<sup>23</sup> não identificou essa diferença. É possível perceber que as pacientes 45,X apresentaram, na maioria das vezes, um diagnóstico precoce em relação



aquelas com outros cariótipos (mosaicismos e anormalidades estruturais do X), exceto para apenas um estudo<sup>11</sup>.

Nesse sentido, uma possível explicação para o diagnóstico mais precoce nas pacientes 45,X pode ser a presença de um fenótipo mais característico, com presença de maior número de comorbidades, que podem favorecer a detecção dessas pacientes. Dois estudos conduzidos no Brasil mostraram resultados divergentes quanto à associação cariótipo-fenótipo<sup>7,33</sup>. Em um deles as pacientes com cariótipo 45,X exibiram uma tendência para fenótipo mais severo quando comparada com aquelas com mosaicismo<sup>33</sup>. No outro não foi encontrado diferença entre as pacientes 45,X e aquelas com mosaicismo ou outras alterações estruturais no que diz respeito à baixa estatura, ao número de características dismórficas e às regiões anatômicas acometidas<sup>7</sup>. Outra pesquisa conduzida no Reino Unido encontrou resultados que demonstraram diferenças clínicas entre as mulheres com cariótipo 45,X/46,XX e aquelas 45,X, de modo que essas últimas exibiram o fenótipo característico da síndrome, incluindo baixa estatura e amenorreia primária, enquanto que as pacientes com mosaicismo se mostraram menos baixas e não apresentaram complicações cardiovasculares ou alterações na vida reprodutiva<sup>34</sup>. Pesquisa publicada recentemente também mostrou diferença em relação ao quadro clínico em pacientes 45,X; em comparação com aquelas que exibiram alterações estruturais e mosaicismo, sendo que o primeiro grupo mostrou fenótipo clássico e o último poucas características e comorbidades associadas<sup>35</sup>.

Ainda nesse contexto, outro estudo conduzido no Brasil demonstrou que as pacientes 45,X apresentavam mais estigmas da síndrome e foram diagnosticadas em uma idade significativamente mais nova que àquelas que possuíam outros cariótipos, de modo que, dentre as pacientes diagnosticadas antes dos 5 anos de idade, 70,6% eram 45,X<sup>10</sup>. Esse mesmo estudo avaliou a associação do cariótipo com a idade ao diagnóstico e mostrou que a média de idade ao diagnóstico foram 10,62 anos; 15,25 anos e 13,53 anos para pacientes 45,X, com isocromossomo e no grupo mosaico/outras cariótipos, respectivamente<sup>10</sup>. Estudo da Tunísia relatou idade média ao diagnóstico de 10,96 anos para pacientes 45,X e 15,10 anos para aquelas com outros cariótipos<sup>36</sup>.

Em uma análise detalhada da Tabela 2 é possível ainda perceber que o principal motivo de encaminhamento e diagnóstico da ST foi a baixa estatura, de modo que seis

estudos (28,6%) demonstraram essa correlação<sup>11,12,15,20,23,29</sup>. Outro motivo de importância para o encaminhamento e diagnóstico foi a puberdade tardia/amenorreia primária, identificada como principal causa em dois artigos<sup>21,22</sup> (9,5%). Ainda, em um dos estudos (4,8%), o atraso puberal e baixa estatura, quando presentes concomitantemente, foram responsáveis pela maioria dos encaminhamentos das pacientes analisadas<sup>28</sup>. Entretanto, a maior parte dos artigos (n=12; 57,1%) não especificou as razões para encaminhamento e testagem<sup>9,13,14,16-19,24-27,30</sup>.

De acordo com revisão publicada em 2019, a maioria das pacientes com ST exibiram baixa estatura (95–100%) e 90-95% delas apresentaram sintomas primários ou secundários de hipogonadismo hipergonadotrófico, sendo que em ambos os casos há tratamento hormonal disponível<sup>1</sup>. Outra pesquisa original conduzida na região centro oeste do Brasil mostrou que independentemente do cariótipo, 100% (n=42) das pacientes com ST exibiram baixa estatura<sup>37</sup>. A baixa estatura também foi a principal característica clínica associada à ST, presente em 90% das pacientes da Colômbia investigadas<sup>35</sup>. Problemas de crescimento e desenvolvimento precoces que incluem falha no crescimento, atraso no desenvolvimento e estatura baixa são indicações clínicas para a análise cromossômica<sup>38</sup>. Assim, em casos de mulheres com baixa estatura proporcional e amenorreia primária deve-se considerar a possibilidade de ST<sup>39</sup>.

Deste modo, a presença de baixa estatura de origem indefinida em meninas é indicativo para realização do exame do cariótipo para confirmar ou excluir a hipótese diagnóstica de ST. Segundo o PCDT, a baixa estatura é o achado mais consistente na ST, há retardo leve do crescimento na fase intrauterina, redução progressiva da velocidade de crescimento durante a infância e uma marcada ausência de crescimento na fase puberal<sup>2</sup>.

O diagnóstico ao nascimento até um ano de idade foi pouco comum e devido principalmente a presença de linfedema de mãos/pés<sup>11,12,23,28,29</sup>. Um estudo recente<sup>40</sup> conclui que o linfedema na ST ocorre frequentemente no primeiro ano de vida, é menos prevalente em crianças mais velhas e adolescentes e está significativamente associada ao cariótipo 45,X, presença de pescoço alado, alterações nas unhas, anomalias cardíacas congênitas e anomalias renais.

Alguns estudos relataram diagnóstico no pré-natal<sup>18,20,23,26,29</sup> e em idade superior a 18 anos<sup>14,21,22,26,30</sup>, com frequências bastante variáveis. De acordo com pesquisa recente, os

motivos para diagnóstico no pré-natal e idade adulta foram idade materna avançada e insuficiência ovariana, respectivamente<sup>36</sup>.

Em suma, os dados apresentados na Tabela 2 evidenciaram que geralmente o diagnóstico de ST ocorreu predominantemente na infância/adolescência. Estudos conduzidos na Colômbia e na Tunísia, encontraram resultados semelhantes quanto a idade ao diagnóstico, com médias de 8,5 anos<sup>35</sup> e 13 anos<sup>36</sup>, respectivamente.

De acordo com o Estatuto da Criança e do Adolescente/ECA<sup>41</sup>, a infância é definida como a fase que perdura até os 12 anos de idade e a adolescência, dos 12 aos 18 anos. Estudo publicado em 2010<sup>6</sup> mostrou que a média de idade ao diagnóstico de ST foi 12 anos, corroborando dados da presente revisão. Dos casos de ST com idades de 0 a 18 anos (n = 138), 14 (10,1%) foram diagnosticadas entre 0 e 1 ano, 67 (48,6%) entre 1 e 12 anos (a maior parte entre os 7 e 12 anos) e 57 (41,3%) entre os 12 e 18 anos. Os autores concluem que a presença de sinais puberais espontâneos e/ou de *deficit* de crescimento menos acentuado em alguns pacientes com ST pode contribuir para o atraso na suspeita clínica<sup>6</sup>. Outro trabalho publicado pelo mesmo grupo de pesquisadores<sup>5</sup> referiu que a baixa estatura foi o principal motivo de suspeita clínica entre as 186 pacientes com ST, com frequências de 74,2% de baixa estatura, hipogonadismo e dismorfias/malformações; 40,9% de baixa estatura isolada e 23,7% de baixa estatura, atraso puberal e (ou) amenorreia primária. Quanto a idade ao diagnóstico, 10,2% foram diagnosticadas na faixa etária de 0-2 anos; 47,3% dos 2-13 anos e 42,5% com idade superior a 13 anos<sup>5</sup>.

Os dados de um estudo retrospectivo<sup>36</sup> em 175 pacientes com ST de 14 centros da Tunísia evidenciaram o diagnóstico predominante na infância/adolescência devido principalmente à baixa estatura (Tabela 3), corroborando dados da presente revisão.

Em relação aos desafios associados à ST, merece destaque o diagnóstico precoce. Ele é imprescindível tanto para possibilitar o acompanhamento de comorbidades clínicas, como também para assegurar a instituição de terapias com hormônio de crescimento, estrógeno-progesterona e apoio psicológico para as pacientes. Nessa revisão, apenas três estudos referiram idade ao diagnóstico em pacientes com ST em tratamento com hormônio de crescimento (GH)<sup>9,16,19</sup> e dois deles<sup>9,16</sup> citaram o diagnóstico tardio como barreira ao tratamento com GH. Um estudo publicado em 2017 relatou que nenhuma das 17 pacientes com ST recebeu GH devido a idade tardia ao diagnóstico e questões financeiras,

evidenciando assim o impacto do diagnóstico tardio<sup>22</sup>. Uma revisão sistemática recente incluiu nove estudos, publicados entre 2010 e 2021, e mostrou os seguintes resultados: a idade cronológica no início do GH variou de 4,4 anos a 13,2 anos; o cariótipo não apresentou valor preditivo no prognóstico de estatura e não afetou o resultado da administração de GH ou o ganho de estatura em meninas com ST e ainda sugere iniciar a terapia com GH o mais rápido possível<sup>42</sup>.

O impacto do atraso diagnóstico no tratamento hormonal é enfatizado também em um outro estudo conduzido no Brasil, que mostrou que 33 pacientes tinham indicação para uso de GH, no entanto, apenas 6% usaram devido ao diagnóstico ter ocorrido principalmente após os 13 anos de idade<sup>7</sup>. De acordo com o PCDT para ST<sup>2</sup>, o principal fator preditivo de melhor resposta ao GH é o início do tratamento em uma idade precoce, no entanto, não há uma definição de qual seria a idade ideal para iniciá-lo<sup>2</sup>.

Tabela 3 – Dados sobre os estágios de desenvolvimento na qual as pacientes com ST foram diagnosticadas, bem como número de pacientes, idade média ao diagnóstico e os principais motivos para a investigação genética

<b>Estágios do desenvolvimento</b>	<b>Número de pacientes (frequência)</b>	<b>Idade média do diagnóstico</b>	<b>Principal motivo para investigação</b>
Período pré-natal	4 (2,7%)	-	Idade materna avançada
Período neonatal (1 a 28 dias de vida)	4 (2,7%)	-	Linfedema e características dismórficas
Anos iniciais (>28 dias a < 2 anos)	10 (6,7%)	-	Linfedema e características dismórficas
Infância (2 - 12 anos)	53 (35,6%)	7,6 ± 2,5 anos	Baixa estatura – 35 (66%)
Adolescência (13 – 18 anos)	43 (28,8%)	14 ± 1,5 anos	Baixa estatura – 28 (65%) Puberdade atrasada – 14 (32,5%) Baixa estatura + puberdade atrasada – 11 casos
Idade adulta (> 18 anos)	35 (23,5%)	26 ± 7,7 anos	Insuficiência ovariana – 20 (57%) Baixa estatura – 11 (31%)
Total de pacientes	149* (100%)		

\* informação disponível para 149 do total de 175 pacientes com ST investigadas

Outro resultado preocupante foi que apenas 43% fizeram uso de estrógeno, o que pode contribuir para o desenvolvimento da osteoporose<sup>7</sup>. Segundo informações do PCDT a indução puberal na ST é usualmente iniciada entre os 11 e 12 anos de idade com doses baixas de estrogênios e essa terapia diminui a resposta à somatropina, portanto ela ser definida de modo a evitar o efeito negativo sobre o crescimento e a proporcionar a indução da puberdade em idade adequada<sup>2</sup>. A terapêutica com estrogênios, diferente do tratamento com somatropina, deve ser mantida na vida adulta para garantia da aquisição de massa óssea<sup>2</sup>.

Um estudo prévio<sup>32</sup> analisou as diversas variáveis que poderiam impactar a idade ao diagnóstico da ST em 29 pacientes, sendo que 18 foram diagnosticadas antes dos 13 anos e 11 tiveram o diagnóstico com idade igual ou superior a 13 anos de idade. A média de idade ao diagnóstico foi de 11,8 anos, corroborando os dados apresentados nessa revisão. A presença de comorbidades (doenças cardiovasculares, hipotireoidismo primário, infecções do trato urinário e malformações de vias urinárias) esteve associada com o diagnóstico mais precoce, enquanto que déficit de crescimento menos evidente, dificuldade dos médicos em reconhecer anomalias sugestivas dessa síndrome e determinantes socioeconômicos (como baixa renda familiar e pouco acesso aos serviços de saúde) contribuíram para o atraso no diagnóstico. Os autores ainda relataram que é possível que o atraso no diagnóstico de algumas pacientes se deva à variabilidade fenotípica, de modo que aquelas sem dismorfismos evidentes sejam diagnosticadas mais tarde.

Assim, a variabilidade fenotípica da ST (não apenas em relação ao quadro dismórfico, mas também ao crescimento e função gonadal) torna seu diagnóstico uma tarefa difícil. Nesse sentido, a prática clínica mostra que o estereótipo encontrado nos livros didáticos deve ser abandonado, visando a aquisição de um diagnóstico precoce em relação a essa condição cromossômica<sup>5</sup>. A obtenção do diagnóstico precoce na ST é extremamente relevante pois permitiria que tais pacientes fossem submetidas a terapêutica com GH e a reposição de hormônios sexuais em idade adequada.

## Referências

1. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(10):601-14. doi: 10.1038/s41574-019-0224-4.

- 
2. Comissão Nacional De Incorporação De Tecnologias No Sistema Único De Saúde (Conitec). Protocolos Clínicos E Diretrizes Terapêuticas (Pcdt). Available From: [Http://Conitec.Gov.Br/Index.Php/Protocolos-E-Diretrizes](http://Conitec.Gov.Br/Index.Php/Protocolos-E-Diretrizes)
  3. Subramonian A, Horton J. Somatropin for Turner Syndrome: CADTH Health Technology Review [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023 Aug. Report No.: RC1493.
  4. Castro-Feijóo L, Rodríguez PC, Pérez RT, Meleiro JMI. GH de larga acción. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2024;15,2.
  5. Carvalho AB, Lemos-Marini SHV, Guerra-Junior G, Maciel-Guerra AT. Clinical and cytogenetic features of 516 patients with suspected Turner syndrome - a single-center experience. J Pediatr Endocrinol Metab. 2018;31(2):167-73. doi: 10.1515/jpem-2017-0273.
  6. Carvalho AB, Guerra-Junior G, Baptista MT, Marques-de-Faria AP, Lemos-Marini SH, Maciel-Guerra AT. Turner syndrome: a pediatric diagnosis frequently made by non-pediatricians. J Pediatr (Rio J). 2010;86(2):121-5. doi: 10.2223/JPED.1985.
  7. Nunes MR, Pereira TG, Correia HVD, Canabarro ST, Vanz AP, Zen PRG, *et al*. Clinical and cytogenetic characteristics of patients diagnosed with Turner syndrome in a clinical genetics service: cross-sectional retrospective study. Sao Paulo Med J. 2021;139(5):435-42. doi: 10.1590/1516-3180.2020.0470.R2.110321.
  8. Oletić L, Šepec MP, Sabolić LL, Stipančić G. Turner Syndrome: for successful treatment it is necessary to diagnose it early. Minerva Endocrinol (Torino). 2021;46(1):99-106. doi: 10.23736/S2724-6507.20.03145-4.
  9. Reimann GE, Bernad Perman MM, Ho PS, Parks RA, Comis LE. Psychosocial Characteristics of Women with a Delayed Diagnosis of Turner Syndrome. J Pediatr. 2018;199:206-11. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.03.058.

10. Jung M de P, Amaral JL do, Fontes RG, Costa AT da, Wuillaume SM, Cardoso MHC de A. Diagnóstico da Síndrome de Turner: a experiência do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia - Rio de Janeiro, de 1970 a 2008. *Rev Bras Saude Mater Infant* [Internet]. 2010;10(1):117-24. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1519-38292010000100012>
11. Massa GG, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Age and height at diagnosis in Turner syndrome: influence of parental height. *Pediatrics*. 1991;88(6):1148-52.
12. Massa G, Verlinde F, De Schepper J, Thomas M, Bourguignon JP, Craen M, *et al*. Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Arch Dis Child*. 2005;90(3):267-8. doi: 10.1136/adc.2004.049817.
13. Makishima T, King K, Brewer CC, Zalewski CK, Butman J, Bakalov VK, *et al*. Otolaryngologic markers for the early diagnosis of Turner syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(11):1564-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.08.005.
14. Carvalho AB, Guerra Júnior G, Baptista MT, de Faria AP, Marini SH, Guerra AT. Cardiovascular and renal anomalies in Turner syndrome. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2010;56(6):655-9. doi: 10.1590/s0104-42302010000600012.
15. Carpini S, Carvalho AB, Guerra-Júnior G, Baptista MT, Lemos-Marini SH, Maciel-Guerra AT. Spontaneous puberty in girls with early diagnosis of Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56(9):653-7. doi: 10.1590/s0004-27302012000900009.
16. Gutin L, Collier S, Bakalov VK, Bondy C. Trends in GH use in a Turner syndrome natural history study. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2012;9 Suppl 2(Suppl 2):725-7.
17. Saari A, Sankilampi U, Hannila ML, Saha MT, Mäkitie O, Dunkel L. Screening of turner syndrome with novel auxological criteria facilitates early diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):E2125-32. doi: 10.1210/jc.2012-1739.
18. Eckhauser A, South ST, Meyers L, Bleyl SB, Botto LD. Turner Syndrome in Girls Presenting with Coarctation of the Aorta. *J Pediatr*. 2015;167(5):1062-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.08.002.



- 
19. Hoxha P, Babameto-Laku A, Vyshka G, Gjoka K, Minxuri D, Myrtaj E, *et al.* Turner syndrome in Albania and the efficacy of its treatment with growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(11-12):1227-34. doi: 10.1515/jpem-2014-0350.
20. Ríos Orbañanos I, Vela Desojo A, Martinez-Indart L, Grau Bolado G, Rodriguez Estevez A, Rica Echevarria I. Turner syndrome: From birth to adulthood. *Endocrinol Nutr.* 2015;62(10):499-506. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2015.06.010.
21. Wonkam A, Veigne SW, Abass A, Ngo Um S, Noubiap JJ, Mbanya JC, *et al.* Features of Turner syndrome among a group of Cameroonian patients. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;129(3):264-6. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.11.025.
22. Saikia UK, Sarma D, Yadav Y. Delayed Presentation of Turner Syndrome: Challenge to Optimal Management. *J Hum Reprod Sci.* 2017;10(4):297-301. doi: 10.4103/jhrs.JHRS\_114\_17.
23. Apperley L, Das U, Ramakrishnan R, Dharmaraj P, Blair J, Didi M, *et al.* Mode of clinical presentation and delayed diagnosis of Turner syndrome: a single Centre UK study. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2018;2018:4. doi: 10.1186/s13633-018-0058-1.
24. Falhammar H, Claahsen-van der Grinten H, Reisch N, Slowikowska-Hilczek J, Nordenström A, Roehle R, *et al.* Health status in 1040 adults with disorders of sex development (DSD): a European multicenter study. *Endocr Connect.* 2018;7(3):466-78. doi: 10.1530/EC-18-0031.
25. Gawlik AM, Hankus M, Szeliga K, Antosz A, Gawlik T, Soltysik K, *et al.* Late-Onset Puberty Induction by Transdermal Estrogen in Turner Syndrome Girls-A Longitudinal Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:23. doi: 10.3389/fendo.2018.00023.
26. Ouarezki Y, Cizmecioglu FM, Mansour C, Jones JH, Gault EJ, Mason A, *et al.* Measured parental height in Turner syndrome-a valuable but underused diagnostic tool. *Eur J Pediatr.* 2018;177(2):171-9. doi: 10.1007/s00431-017-3045-2.

27. Berglund A, Viuff MH, Skakkebaek A, Chang S, Stochholm K, Gravholt CH. Changes in the cohort composition of turner syndrome and severe non-diagnosis of Klinefelter, 47,XXX and 47,XYY syndrome: a nationwide cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):16. doi: 10.1186/s13023-018-0976-2.
28. Kilinc S, Yildiz M, Guven A. Associated clinical abnormalities among patients with Turner syndrome. *North Clin Istanbul*. 2020;7(3):226-30. doi: 10.14744/nci.2019.84758.
29. Swauger S, Backeljauw P, Hornung L, Shafer J, Casnellie L, Gutmark-Little I. Age at and indication for diagnosis of Turner syndrome in the pediatric population. *Am J Med Genet A*. 2021;185(11):3411-7. doi: 10.1002/ajmg.a.62459.
30. Gambineri A, Scarano E, Rucci P, Perri A, Tamburrino F, Altieri P, *et al*. New insights into the comorbid conditions of Turner syndrome: results from a long-term monocentric cohort study. *J Endocrinol Invest*. 2022;45(12):2247-56. doi: 10.1007/s40618-022-01853-z.
31. de Marqui AB, da Silva-Grecco RL, Balarin MA. Prevalência de sequências do Y e de gonadoblastoma em síndrome de Turner [Prevalence of Y-chromosome sequences and gonadoblastoma in Turner syndrome]. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(1):114-21. doi: 10.1016/j.rpped.2015.06.007.
32. Miguel Neto J, Marini SHVL, Faria APM, Guerra Júnior G, Guerra ATM. Fatores associados a atraso no diagnóstico da síndrome de Turner. *Rev Paul Pediatr*. 2011;29(1):67-72.
33. Bispo AV, Dos Santos LO, Burégio-Frota P, Galdino MB, Duarte AR, Leal GF, *et al*. Effect of chromosome constitution variations on the expression of Turner phenotype. *Genet Mol Res*. 2013;12(4):4243-50. doi: 10.4238/2013.March.13.13.
34. Tuke MA, Ruth KS, Wood AR, Beaumont RN, Tyrrell J, Jones SE, *et al*. Mosaic Turner syndrome shows reduced penetrance in an adult population study. *Genet Med*. 2019;21(4):877-86. doi: 10.1038/s41436-018-0271-6.

- 
35. Guzmán-Arias EC, Grajales-Restrepo DA, Zuluaga-Espinosa NA, Lopera-Cañaveral MV, Niño-Serna LF. Caracterización de una cohorte de pacientes pediátricas con Síndrome de Turner [Clinical characterization of girls with Turner syndrome]. *Andes Pediatr.* 2023;94(5):606-15. Spanish. doi: 10.32641/andespediatr.v94i5.4617.
36. Essaddam L, Zitouni O, Kraoua L, Trabelsi M, Sassi H, Kmiha S, *et al.* S. Turner syndrome: results of the first Tunisian study group on Turner syndrome (TuSGOT). *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2023;36(6):577-83. doi: 10.1515/jpem-2022-0360.
37. de Araújo C, Galera BB, Galera MF, de Medeiros SF. Características clínicas e citogenéticas da síndrome de Turner na região Centro-Oeste do Brasil [Clinical and cytogenetic aspects of the Turner syndrome in the Brazilian Western region]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010;32(8):381-5. Portuguese. doi: 10.1590/s0100-72032010000800004.
38. McInnes RR, Willard HF, Nussbaum R. Thompson & Thompson *Genética médica*. Elsevier. 8ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
39. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. *Genética médica*. 5ª ed., Rio de Janeiro, Editora Elsevier, 2017.
40. Ikomi C, Blatt J, Ghofrani S, Zhang R, Ross J, Law JR. Lymphedema in Turner syndrome: correlations with phenotype and karyotype. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2024;37(9):789-95. doi: 10.1515/jpem-2024-0174.
41. Brasil. Lei n.8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. 1990. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Leis/L8069.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L8069.htm)
42. Aversa T, Li Pomi A, Pepe G, Corica D, Messina MF, Coco R, *et al.* Growth Hormone Treatment to Final Height in Turner Syndrome: Systematic Review. *Clin Ther.* 2024;46(2):146-53. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.12.004.