

Gabrielle Aparecida Lopes Reis

**Impacto, a curto prazo, do tratamento com Hormônio De
Crescimento nas alterações esqueléticas de mãos e
punhos em pacientes com Síndrome de Turner**

Dissertação apresentada ao Curso de
Pós-Graduação da Faculdade de
Ciências Médicas da Santa Casa de
São Paulo, para obtenção do título de
Mestre em Medicina.

São Paulo
2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Gabrielle Aparecida Lopes Reis

**Impacto, a curto prazo, do tratamento com Hormônio De
Crescimento nas alterações esqueléticas de mãos e
punhos em pacientes com Síndrome de Turner**

Dissertação apresentada ao Curso de
Pós-Graduação da Faculdade de
Ciências Médicas da Santa Casa de
São Paulo, para obtenção do título de
Mestre em Saúde Coletiva.

Área de Concentração: Pediatria

Orientador: Profa. Dra. Cristiane Kochi

**São Paulo
2010**

FICHA CATALOGRÁFICA

**Preparada pela Biblioteca Central da
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**

Reis, Gabrielle Aparecida Lopes

Impacto do tratamento com hormônio de crescimento nas
alterações esqueléticas em pacientes com síndrome de Turner./
Gabrielle Aparecida Lopes Reis. São Paulo, 2010.

Tese de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa
de São Paulo – Curso de Pós-Graduação em Medicina.

Área de Concentração: Pediatria

Orientador: Cristiane Kochi

1. Síndrome de Turner 2. Articulação metacarpofalângica
3. Hormônio do crescimento 4. Deformidades congênitas da mão 5.
Osso e ossos 6. Epífises

BC-FCMSCSP/66-10

Dedicatória

A minha filha Ana Luiza, que nasceu durante o curso e é a luz da minha vida.

A meus pais, Francisco e Eliane, cujo apoio e estímulo foram imprescindíveis para que eu pudesse concluir mais esta etapa da minha vida acadêmica.

A meu marido, Raphael que, diante dos momentos de desânimo e de cansaço, soube ter paciência e carinho.

A Deus, acima de tudo, por ter-me dado forças, garra e perseverança para vencer mais este desafio.

... Feliz o homem que acha a sabedoria, e o homem que adquire conhecimento; porque melhor é o lucro que ela dá do que o da prata, e melhor a sua renda do que o ouro mais fino. Mais preciosa é do que as pérolas, e tudo o que podes desejar não é comparável a ela. O alongar-se da vida está na sua mão direita, na sua esquerda riquezas e honra. Os seus caminhos são caminhos deliciosos, e todas as suas veredas paz...

Provérbios 3.13-17.

Agradecimentos

À **Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo** e a **Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo**, e a todos os professores do curso de Mestrado pela competência, pela qualidade do curso e por todo o conhecimento proporcionado.

À **CAPES** pela iniciativa de investir no aprimoramento intelectual para a comunidade universitária.

À minha orientadora, Professora Doutora **Cristiane Kochi**, pela conduta segura e brilhante no acompanhamento deste trabalho.

À Dra. **Nara Evangelista** pela disponibilidade e ajuda na avaliação das radiografias.

Ao amigo **Christian Moni** pela paciência e disponibilidade em me ajudar no que fosse necessário.

Abreviaturas e Símbolos:

ST: síndrome de Turner

GH: hormônio de crescimento

DGH: deficiência de hormônio de crescimento

SLW: síndrome de Leri-Weill

CEA: crista ectodérmica apical

MCPP: perfil metacarpo falangiano

TH: estatura-alvo

D1: primeira falange distal

D2: segunda falange distal

D3: terceira falange distal

D4: quarta falange distal

D5: quinta falange distal

M2: segunda falange média

M3: terceira falange média

M4: quarta falange média

M5: quinta falange média

P1: primeira falange proximal

P2: segunda falange proximal

P3: terceira falange proximal

P4: quarta falange proximal

P5: quinta falange proximal

MT1: primeiro metacarpo

MT2: segundo metacarpo

MT3: terceiro metacarpo

MT4: quarto metacarpo

MT5: quinto metacarpo

IO: idade óssea

zE: escore z de estatura

Sumário

1. INTRODUÇÃO	01
2. REVISÃO DE LITERATURA	02
2.1 GENE RELACIONADO AO CRESCIMENTO NA ST: gene <i>SHOX</i>	06
2.2 EMBRIOLOGIA DO MEMBRO SUPERIOR.....	10
2.3 CRESCIMENTO ÓSSEO.....	13
2.4 ALTERAÇÕES ESQUELÉTICAS NA ST.....	20
3. OBJETIVOS	29
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	30
5. RESULTADOS	36
6. DISCUSSÃO	41
8. ANEXO.....	47
8.1 TCLE.....	48
8.2 TABELAS.....	50
8.2.1. TABELA DOS DADOS RECOLHIDOS DOS PACIENTES	50
8.2.2. MEDIDAS REALIZADAS NOS RAIOS X PRÉ TRATAMENTO COM GH	51
8.2.3. MEDIDAS REALIZADAS NOS RAIOS X PÓS TRATAMENTO COM GH	53
8.2.4. MEDIDAS REALIZADAS NOS RAIOS X PRÉ TRATAMENTO COM E2	55
8.2.5. MEDIDAS REALIZADAS NOS RAIOS X PÓS TRATAMENTO COM E2	57
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59
FONTES CONSULTADAS.....	62
RESUMO.....	63
ABSTRACT.....	65
LISTA DE FIGURAS	67
LISTA DE TABELAS.....	68

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Turner (ST) é uma das alterações cromossômicas mais frequentes. Dentre suas características clínicas mais prevalentes está a baixa estatura (LIPPE, 1996), apresentando estatura final entre 142 e 147cm, variando de acordo com a altura dos pais e o grau de disgenesia gonadal. Dentre as outras anomalias congênitas e adquiridas que podem estar presentes na síndrome de Turner, destacamos as alterações esqueléticas como cúbito valgo, IV e/ou V metacarpos curtos, deformidade de Madelung, escoliose e alterações dos ossos do carpo e do tarso. No entanto, essas anormalidades esqueléticas podem estar presentes tanto na população geral, quanto em outras síndromes ou displasias (LIPPE, 1996).

A análise do padrão metacarpo-falangiano é um método radiológico introduzido por Poznanski (1972) para auxílio diagnóstico das displasias esqueléticas. O método parece ser particularmente útil nas situações em que o quadro clínico e/ou radiológico apresentam alterações inespecíficas.

Como já descrito por vários autores, o padrão metacarpo-falangiano é característico de cada síndrome. Além disso, como as alterações esqueléticas potencialmente poderiam interferir na resposta ao tratamento com GH, nosso objetivo foi o impacto do uso do hormônio de crescimento (GH) nas alterações esqueléticas de mãos e punhos de meninas com ST.

2

REVISÃO DE LITERATURA

2. REVISÃO DE LITERATURA

A Síndrome de Turner (ST) foi descrita em 1938 por Henri Turner, ao analisar pacientes com quadro de infantilismo sexual e amenorréia primária, baixa estatura, pescoço alado e cúbito valgo (ELSHEIKH et al, 2002). A ST é uma das anormalidades cromossômicas mais frequentes, tendo sua prevalência, em torno de 1:2500 meninas nascidas vivas (LIPPE, 1991). Foi estimado que 99% dos fetos 45,X não sobrevivem além de 28 semanas de gestação, e 15% dos abortamentos no primeiro trimestre possuem um cariótipo 45,X. Os fatores de risco envolvidos na concepção de uma criança com ST ainda não são conhecidos e, em geral, a ST não se correlaciona à idade materna avançada (JACOBS et al, 1997).

O quadro clínico da ST caracteriza-se por baixa estatura, micrognatia, palato arqueado, pescoço curto, pescoço alado (pterígio coli), baixa implantação de cabelos, nevus pigmentados, quarto metacarpo curto, edema de mãos e pés, cúbito valgo, alterações renais, hipogonadismo hipergonadotrófico, tireoidite, cardiopatia, tórax “em escudo” e tendência à formação de quelóide (GRAVHOLT, 2004).

A incidência de baixa estatura na ST é de quase 100% e as anormalidades esqueléticas como metacarpos curtos, cúbito valgo, palato ogival, micrognatia e pescoço curto estão presentes em 35-60% (KOSHO et al, 1999). A baixa estatura na ST é caracterizada por restrição de crescimento intrauterino desproporcionado, assim como falência de crescimento durante a infância e ausência do estirão puberal, acarretando a estatura adulta reduzida (CLEMENT-JONES et al, 2000). Meninas com ST alcançam uma estatura adulta média que é aproximadamente 20 cm menor que a população de referência. A baixa estatura é um achado comum a

todos os cariótipos de ST, e as correlações fenótipo-genótipo não estão completamente estabelecidas (KHATCHADOURIAN et al, 2008).

O pescoço curto com implantação baixa de cabelos na nuca é consequência da hipoplasia das vértebras cervicais e do linfedema. As vértebras restantes podem sofrer processos que resultam em escoliose de coluna. O tórax “em escudo” mostra um aparente hipertelorismo mamário (ELSHEIKH, 2002).

A monossomia do cromossomo X (45,X) é o cariótipo mais frequente de ST (cerca de 55% dos casos), mas diferentes cariótipos podem estar associados à ST: mosaicismos, aberrações estruturais como, 46,Xi(Xq) (isocromossomo do braço longo do X); 46,X, del(X) (deleção parcial do X); 46,X, r(X) (X em anel) entre outros, sendo que, nestes casos, o fenótipo é muito variável (ZINN & ROSS, 2001).

Estas constituições cromossômicas anormais do cromossomo X fazem com que a maioria das características fenotípicas da ST seja resultante de dosagem reduzida dos genes ligados ao cromossomo X (haploinsuficiência), especialmente os localizados no braço curto. Existe uma dosagem de expressão gênica reduzida nas células 45,X em relação às células 46,XX, pois os genes relacionados às características fenotípicas da ST escapam da inativação por metilação e, portanto, devem ter os dois alelos ativos (ZINN & ROSS, 2001).

Os prováveis mecanismos que levariam ao cariótipo 45,X seriam dois: 1. geração de gametas nulissômicos para o cromossomo sexual, devido à não-disjunção meiótica, seguida por fertilização com gametas normais. Assumindo-se que a

probabilidade de gerar gametas nulissômicos é igual tanto na meiose paterna quanto na meiose materna, a origem do cromossomo X em pacientes 45,X seria de dois terços de origem materna e um terço de origem paterna, uma vez que o conceito 45,Y não é viável. Embora essa hipótese pareça explicar a dominância da origem materna, esse modelo implicaria que a idade materna teria algum papel, pelo menos nas pacientes em que o cromossomo X fosse de origem paterna. Outros estudos refutam essa hipótese. 2. Outro mecanismo possível seria a perda mitótica de um dos cromossomos sexuais de cariótipos inicialmente não mosaicos. Cromossomos X estruturalmente anormais são preferencialmente inativados e tendem a ser perdidos durante as divisões celulares mitóticas subsequentes, levando à geração de células 45,X (HASSOLD et al, 1988). Uematsu et al (2002) constataram que a origem materna do cromossomo X é tão frequente em cariótipos 45,X quanto em outros cariótipos da ST, e sugerem que as pacientes 45,X “puras” sejam, na verdade, mosaicos e que a maioria dos casos de ST é causada por erros meióticos paternos que geram cromossomos sexuais anormais, levando à dominância da origem materna nessas células.

A gravidade do fenótipo clínico em cada paciente parece correlacionar-se com a proporção de células que têm cariótipo 45,X clássico (HASSOLD et al, 1988). Uma minoria de pacientes apresenta evidência citogenética de linhagem de células contendo o cromossomo Y, embora não apresente sinais de virilização. No cariótipo, pequenos marcadores podem ser na realidade derivados do Y, podendo indicar a presença de fragmentos do Y no cariótipo. A presença desse material chama atenção para o risco de aparecimento de gonadoblastoma (LAU, 1999).

2.1 GENE RELACIONADO AO CRESCIMENTO NA ST: gene *SHOX*

O crescimento é um complexo processo multifatorial influenciado por fatores ambientais e nos quais muitos genes estão envolvidos. Alterações cromossômicas, deleções em larga escala e perda de cromossomos inteiros (aneuploidia) podem contribuir para a baixa estatura. Os cromossomos sexuais humanos parecem apresentar papel chave na determinação da estatura. Alguns genes localizados nestes cromossomos têm papel bem definido na determinação da estatura final, portanto, a perda completa ou parcial do cromossomo X está diretamente implicada no desenvolvimento de baixa estatura junto com um número de outras anormalidades esqueléticas e estigmas somáticos observados na ST. A região pseudoautossômica- PAR1, localizada no braço curto dos cromossomos X e Y, é uma região candidata para a presença do *locus* chave envolvido na determinação do crescimento linear. Esta proposta veio das correlações genótipo-fenótico e foi sugerida pela evidência que mostrou que os genes que residem nesta região escapam à inativação do X – processo pelo qual uma cópia do cromossomo X é geneticamente silenciada. Portanto, os genes nesta região são necessários em duas cópias ativas para função correta (OGATA et al, 2001).

Nessa região está localizado o gene *SHOX* (*short stature homeobox-containing gene*), que tem sido sugerido como o gene candidato responsável pela baixa estatura na ST, e parece estar relacionado a outras características clínicas como palato em ogiva, micrognatia e otite média de repetição, assim como as alterações esqueléticas (KOSHO et al, 1999).

O *SHOX* pertence à família de reguladores transcricionais, sendo os genes *homeobox* os maiores controladores dos processos de desenvolvimento. O RNAm e

a proteína *SHOX* são encontrados em todas as zonas das placas de crescimento no feto e na criança (RAPOLD et al, 2002).

O *SHOX* está no DNA genômico e é composto de sete éxons, um dos quais não é codificado – o exon 1. O primeiro exon codificado - exon 2 - contém o códon de iniciação ATG e reside dentro de uma ilha CpG, sendo que a sequência homeobox está localizada nos exons 3 e 4. O gene *SHOX* sofre *splicing* alternativo, originando duas isoformas - *SHOXa* e *SHOXb* de 292 e 225 aminoácidos, respectivamente, com sequências N-terminal idênticas, mas diferem na C-terminal. Portanto, com homologia dos exons de 1-5, mas diferem no exon 6. As duas isoformas apresentam diferentes padrões de expressão, ambas são expressas em maiores níveis nos fibroblastos da medula óssea, sendo que o *SHOXa* tem expressão mais generalizada e a isoforma *SHOXb* é mais restrita e encontrada no músculo esquelético e nos fibroblastos da medula óssea, o que fornece evidência adicional para seu papel no crescimento linear. Tem sido sugerido que *SHOXb* possa atuar como um modulador da atividade do *SHOXa* (OGATA et al, 2001).

Estudos de hibridização *in situ* da expressão do gene *SHOX* durante a embriogênese humana têm mostrado que sua expressão ocorre nas regiões médias dos membros (rádio, ulna, cotovelo, punho, tíbia, fíbula, joelho e tornozelo). Este padrão de expressão está de acordo com o fenótipo de baixa estatura e distúrbios esqueléticos típicos em pacientes com defeitos do gene *SHOX* ou com ST (RAO, 1997).

Em indivíduos normais, o gene *SHOX* é encontrado em duas cópias – como cópias homólogas em ambos os cromossomos X e Y em humanos. A expressão de ambas estas cópias é essencial para um nível “normal” de atividade do *SHOX*,

portanto, ele escapa à inativação. Um defeito em uma única cópia do *SHOX* por qualquer mutação pontual, deleção ou rearranjo cromossômico resulta em uma menor “dose” de expressão do produto do gene *SHOX*, uma condição conhecida como haploinsuficiência (RAO, 2001).

A falência de crescimento em pacientes com haploinsuficiência do *SHOX* pode ser evidente no útero. Nesta consideração, é notório que, na ST 45,X, a média do escore z ao nascimento é de $-1,01$ para o comprimento e de $-1,20$ para o peso. É possível que a haploinsuficiência do *SHOX* seja responsável pela maior redução do comprimento de nascimento e aproximadamente metade da redução do peso de nascimento na ST 45,X. A haploinsuficiência do *SHOX* permite estatura normal em pacientes com potencial estatural genético alto (KOSHO et al, 1999).

A haploinsuficiência do gene *SHOX* não causa somente baixa estatura, mas causa também anormalidades esqueléticas como IV metacarpo curto, cúbito valgo, deformidade de Madelung e mesomelia (KOSHO et al, 1999), mas é pouco provável que esteja relacionado com outros defeitos sistêmicos como disgenesia gonadal, defeitos cardiovasculares, linfáticos ou renais. A prevalência de anormalidades esqueléticas na haploinsuficiência do *SHOX* mostra um aumento com a idade (RAPOLD et al, 2002). Acredita-se que esteja envolvida também nas características esqueléticas da ST na região faciocervical, mas não deve ser o principal fator. Pode ser que o higroma cístico e o edema facial exerçam um efeito deformativo no desenvolvimento do tecido esquelético, contribuindo para o seu desenvolvimento (KOSHO et al, 1999). O que reforça o envolvimento do *SHOX* nestas anormalidades é a presença destas características esqueléticas dismórficas da Síndrome de Turner em pacientes com mutações nonsense do *SHOX*

(CLEMENT-JONES et al, 2000). Entretanto, alguns autores questionam sua influência como único gene envolvido no retardo de crescimento e das anormalidades esqueléticas da ST e sugerem que sejam devido à aneuploidia ou a algumas formas de desbalanço cromossômico (LAURENCIKAS et al, 2006).

A principal expressão do *SHOX* está na porção medial do braço, em particular o cotovelo e o joelho, podendo explicar o encurvamento e o encurtamento do antebraço e da porção inferior dos membros inferiores, bem como o característico cúbito e geno valgus em algumas meninas com ST. A expressão do *SHOX* no rádio e ulna distais e no punho podem explicar a deformidade de *Madelung* e o metacarpo curto nestas pacientes (CLEMENT-JONES et al, 2000).

O *SHOX* também se expressa no primeiro e segundo arcos faríngeos, sendo responsável por outras características da ST, como palato arqueado, micrognatia e surdez neurossensorial, confirmando o papel proposto do *SHOX* na morfologia e no crescimento de certos ossos ou estruturas derivadas do mesoderma (CLEMENT-JONES et al, 2000).

A expressão do *SHOX* não foi detectada durante a organogênese cardíaca ou renal, ou durante a angiogênese, sugerindo que o *SHOX* não exerça efeito no desenvolvimento das características somáticas não esqueléticas no fenótipo da ST (CLEMENT-JONES et al, 2000).

2.2 EMBRIOLOGIA DO MEMBRO SUPERIOR

Os primórdios dos membros superiores se formam na altura do terceiro par de somitos cervicais até o segundo par de somitos torácicos (WOLPERT, 1976).

Ao final da quarta semana de desenvolvimento os brotos dos membros tornam-se visíveis como excrescências da parede corporal ventrolateral. Eles consistem inicialmente de uma região central mesenquimal, derivada da camada somática do mesoderma da placa lateral (ou mesoderma lateral), que vai formar os ossos e tecidos conjuntivos do membro, recoberta por uma camada de ectoderma cuboide. O ectoderma na borda distal do membro se espessa e forma a crista ectodérmica apical (CEA). Com o crescimento do membro, células mais distantes da influência da CEA começam a se diferenciar em cartilagem e músculo. O desenvolvimento do membro se dá, pois, em direção próximo-distal (WOLPERT, 1976).

Em embriões de seis semanas a parte terminal dos brotos dos membros se torna achatada formando as palmas das mãos e está separada do segmento proximal por uma constrição circular. Posteriormente uma segunda constrição divide a parte proximal em dois segmentos e podem ser reconhecidas as partes principais das extremidades (FRIAS et al, 1977).

O intervalo entre os raios digitais é preenchido inicialmente por tecido mesenquimal frouxo. À medida que os dedos se desenvolvem, essas teias mesenquimais se degeneram, juntamente com o ectoderma subjacente, para criar

os sulcos interdigitais. Os dedos das mãos são formados quando a morte celular na CEA separa esta crista em cinco partes. A formação adicional dos dedos depende do seu crescimento continuado sob a influência dos cinco segmentos do ectoderma da crista, da condensação do mesênquima para formar os raios cartilagosos digitais e da morte do tecido interveniente entre os raios (FRIAS et al, 1977).

Na sétima semana de gestação, o membro superior descreve uma rotação lateral de 90°, de modo que os músculos extensores se situam na superfície lateral e posterior e os polegares lateralmente. O polegar ocupa uma posição rostral dentro da placa do membro. Durante o período que vai da sétima à nona semana os membros sofrem uma rotação ao nível dos cotovelos, para formar a configuração do adulto. Os membros superiores rodam dorsalmente, levando o olécrano para trás e o polegar para o lado (FRIAS et al, 1977).

Enquanto está sendo estabelecida a forma externa, o mesênquima dos brotos começa a se condensar e essas células se diferenciam em condrócitos. Por volta da sexta semana do desenvolvimento são formados por esses condrócitos os primeiros moldes de cartilagem hialina, renunciando os ossos das extremidades. As articulações se formam em condensações cartilagosas com a parada da condrogênese e a indução de uma interzona articular. As células nessa região aumentam em número e densidade e depois se forma uma cavidade articular por morte celular. As células circunvizinhas se diferenciam em uma cápsula articular (FRIAS et al, 1977).

Na extremidade de um osso longo, a ossificação começa sobre uma base cartilaginosa, em um momento da sétima semana de desenvolvimento. O modelo

cartilagenoso, na região da diáfise, sofre a invasão de um broto vascular que erode esse tecido e origina o centro primário de ossificação. Na epífise encontra-se a cartilagem denominada “em repouso”. As células cartilagenosas proliferam em direção à diáfise (zona de crescimento ativo ou zona de cartilagem em proliferação), em seguida sofrem hipertrofia (zona hipertrófica) e depois terminam por morrerem, imersas em meio à matriz cartilaginosa, agora altamente impregnada pelos depósitos de cálcio (zona de calcificação). A invasão do mesênquima vascularizado é acompanhada de osteoclastos, células que realizam a reabsorção óssea e fusão das lacunas, em cujo interior já não existem condrócitos. Na periferia da diáfise, forma-se tecido ósseo derivado do perióstio (osso subperióstio) (WOLPERT, 1976).

A metáfise e a porção óssea do disco de crescimento são bem supridas com sangue, porém somente a porção mais superior de colunas celulares (zona proliferativa) é vascularizada. A zona hipertrófica é avascular; as células são pobremente oxigenadas e nutridas, e as células da parte mais inferior degeneram e morrem. Esses fenômenos vasculares têm significado fisiológico profundo. O sangue está presente onde é acrescentada nova cartilagem para o crescimento em comprimento do osso no extremo epifisário do disco onde o osso se forma na extremidade diafisária. Existe ausência de sangue no local em que a cartilagem necessita ser eliminada (WOLPERT, 1976).

Ao nascimento, a diáfise óssea em geral já está totalmente ossificada, mas as duas extremidades, as epífises, ainda são cartilagenosas. Logo depois surgem, nas epífises, centros de ossificação. Uma placa cartilaginosa permanece temporariamente entre os centros de ossificação na diáfise e na epífise. Esta placa

epifisária é importante no crescimento em comprimento dos ossos. A ossificação endocondral se dá de ambos os lados da placa. Quando o osso chega a seu comprimento total, as placas epifisárias desaparecem e as epífises se unem à diáfise óssea (FRIAS et al, 1977).

Nos ossos longos encontra-se uma placa epifisária em cada extremidade; em ossos menores, como as falanges, ela é encontrada em apenas numa extremidade (FRIAS et al, 1977).

A ossificação do carpo inicia-se durante o primeiro ano pós-natal. Os discos epifisários de crescimento persistem durante os anos da adolescência. Uma vez que eles ossificam, o crescimento em comprimento dos ossos e a estatura de um indivíduo não podem ocorrer por mais tempo (FRIAS et al, 1977).

2.3 CRESCIMENTO ÓSSEO

O crescimento ósseo longitudinal na placa de crescimento é determinado por uma rede complexa de sinais endócrinos. A maioria desses sinais regula a função da placa de crescimento agindo localmente nos condrócitos desta placa e também indiretamente na modulação de outros sinais endócrinos na rede. Alguns dos efeitos locais dos hormônios são mediados por alterações nos fatores parácrinos que controlam a proliferação e diferenciação de condrócito (NILSSON et al, 2005).

Com o aumento da idade, a placa de crescimento passa por alterações

estruturais e funcionais. A proporção de crescimento ósseo longitudinal diminui, em grande parte, por causa de uma redução na proliferação de condrócitos. Essas alterações senescentes funcionais são acompanhadas por alterações senescentes estruturais (declínio gradual da altura da placa de crescimento generalizado, da altura da zona proliferativa, da altura da zona hipertrófica, da dimensão dos condrócitos hipertróficos e da densidade da coluna) (WEISE et al, 2001).

O crescimento longitudinal do osso ocorre na placa de crescimento pela ossificação endocondral. Dentro da placa de crescimento, a proliferação e hipertrofia do condrócito, bem como a secreção da matriz cartilaginosa resultam na condrogênese. A cartilagem recentemente formada é invadida por vasos sanguíneos e células ósseas que remodelam a cartilagem recém formada em tecido ósseo. Este processo de crescimento ósseo longitudinal é determinado por uma rede complexa de sinais endócrinos, incluindo hormônio de crescimento, IGF1, glicocorticóide, hormônio tireoidiano, estrogênio, androgênio, vitamina D e leptina. Muitos destes sinais regulam a função da placa de crescimento, agindo tanto pela ação localizada sobre os condrócitos da placa de crescimento, quanto também, indiretamente, pela modulação de outros sinais endócrinos na rede. Alguns dos efeitos locais dos hormônios são mediados por alterações nos fatores parácrinos que controlam a proliferação e diferenciação do condrócito. Muitos distúrbios de crescimento esquelético humano são causados por anormalidades na regulação endócrina da placa de crescimento (NILSSON et al, 2005).

O crescimento ósseo longitudinal ocorre na placa de crescimento por um processo chamado ossificação endocondral no qual a cartilagem primeiramente

é formada e depois remodelada em tecido ósseo. A placa de crescimento consiste em três camadas principais: a zona de repouso, zona proliferativa e zona hipertrófica. Proliferação e hipertrofia do condrócito e secreção da matriz extracelular resultam na condrogênese. A cartilagem recém formada é invadida por vasos sanguíneos e precursores de célula óssea, que remodelam a cartilagem da zona hipertrófica em osso. O resultado final é que o novo tecido ósseo é progressivamente criado no fundo da placa de crescimento, resultando no alongamento ósseo (NILSSON et al, 2005).

A placa de crescimento contém um tipo de célula, o condrócito, em diferentes estágios de diferenciação. *Condrócitos da zona de repouso* replicam em uma proporção lenta e agem como as células-tronco que repõem o reservatório de condrócitos proliferativos. *Condrócitos da zona proliferativa* replicam em uma proporção rápida, e as células filhas resultantes se alinham ao longo do eixo do osso. Como resultado, clones de condrócitos são organizados em colunas paralelas a este eixo, um processo crítico para a formação de ossos com uma forma alongada (NILSSON et al, 2005).

Em um determinado ponto, as células param de se dividir e finalmente se diferenciam em condrócitos hipertróficos. Durante o processo hipertrófico, os condrócitos aumentam sua altura, aproximadamente, de 6 a 10 vezes e, dessa forma, a diferencial hipertrófica desempenha uma importante contribuição ao crescimento longitudinal. Os condrócitos hipertróficos calcificam a matriz extracelular circundante e produzem fatores que atraem a invasão de células

ósseas e vasos sanguíneos, incluindo fator de crescimento endotelial vascular. Condrócitos hipertróficos sofrem apoptose logo antes dos vasos sanguíneos invadirem a lacuna do condrócito (NILSSON et al, 2005).

A proporção da proliferação do condrócito da placa de crescimento e, conseqüentemente, a proporção do crescimento ósseo longitudinal caem progressivamente com a idade. A redução na função da placa de crescimento parece ser devida a um mecanismo intrínseco à placa de crescimento, ao invés de um mecanismo hormonal ou outro mecanismo sistêmico (NILSSON et al, 2005).

Evidências recentes sugerem que este declínio ocorre porque as células-tronco, na zona de repouso, possuem uma capacidade proliferativa finita que é gradualmente esgotada. Em alguns mamíferos, incluindo os humanos, a cartilagem da placa de crescimento é completamente substituída por osso no momento da maturidade sexual. Este evento, denominado fusão epifiseal, parece ser disparado quando a capacidade proliferativa dos condrócitos da placa de crescimento é finalmente esgotada (NILSSON et al, 2005).

O crescimento ósseo longitudinal é rigidamente determinado pelos controles endócrinos complexos de modo que o crescimento ideal ocorre somente em um indivíduo saudável e bem nutrido. Se o indivíduo for doente ou desnutrido, os níveis de IGF-I são reduzidos, os níveis de glicocorticóide podem aumentar e os níveis de hormônio tireoidiano podem reduzir causando a desaceleração do

crescimento linear. De fato, quando tal ocorre, o crescimento é primariamente retardado e não irreversivelmente perdido (NILSSON et al, 2005).

O efeito do GH sobre o crescimento linear é mediado por IGF-I derivado do fígado. Também pode estimular o crescimento ósseo longitudinal através de uma ação local sobre a placa de crescimento. Parte da ação local do GH sobre a placa de crescimento pode ser mediada pelo aumento da produção local de IGF-I, que então age em um modelo parácrino/autócrino para aumentar a condrogênese. Além disso, o GH também pode ter um efeito sobre a placa de crescimento que é independente tanto do IGF-I endócrino quanto parácrino. Há a hipótese de que o GH aja localmente na placa de crescimento para recrutar condrócitos em repouso em um estado proliferativo, bem como estimular a produção local de IGF-I que, então, estimula a proliferação de condrócitos da zona proliferativa. Entretanto, experimentos de marcação *in vivo* detalhados sugerem que IGF-I, como GH, pode estimular a proliferação dos condrócitos da zona de repouso e hipertrofia de condrócito (NILSSON et al, 2005).

O hormônio da tireóide é necessário para o crescimento e maturação esquelética. O hipotireoidismo retarda o crescimento ósseo longitudinal e a ossificação endocondral, enquanto o hipertireoidismo acelera ambos os processos. Em animais hipotireoideos, existe uma redução nas alturas das zonas hipertróficas e proliferativas e uma redução na proliferação de condrócitos, hipertrofia de condrócitos e invasão de célula vascular/óssea. Além disso, a organização colunar normal da placa de crescimento é interrompida. Além desta ação local sobre a placa de crescimento, o hormônio tireoidiano pode possuir efeitos indiretos sobre a placa de crescimento, mediado pelo GH e

IGF-I. Em humanos hipotireoideos, os níveis GH e IGF-I são reduzidos (NILSSON et al, 2005).

A exposição prematura ao estrogênio, como na puberdade precoce, acelera a maturação esquelética, causando, dessa forma, fusão epifiseal prematura e estatura final reduzida. Inversamente, a falta de estrogênio, como no hipogonadismo, resulta fusão retardada e alta estatura (NILSSON et al, 2005).

Evidências indiretas sugerem que a fusão epifiseal ocorre quando a capacidade proliferativa dos condrócitos da placa de crescimento é esgotada, e que o estrogênio age pelo avanço da senescência da placa de crescimento, causando esgotamento proliferativo precoce e, dessa forma, fusão precoce. Este conceito explicaria por que a exposição ao estrogênio não induz a fusão rapidamente, mas frequentemente age por anos antes de a fusão ocorrer, particularmente em crianças jovens (NILSSON et al, 2005).

Durante a puberdade, esteroides sexuais induzem o estirão de crescimento puberal. Essa aceleração no crescimento pode ser primariamente induzida pelo estrogênio (NILSSON et al, 2005).

O estirão de crescimento puberal também possui uma melhor correlação temporal com o aumento dos níveis de estrogênio, do que com o aumento em níveis de androgênios. Grande parte da aceleração do crescimento parece ser mediada por estimulação estrogênio-induzida do eixo GH-IGF-I. Além de seu efeito no eixo GH-IGF-placa de crescimento, o estrogênio também pode agir diretamente sobre a placa de crescimento (NILSSON et al, 2005).

A placa de crescimento é reabsorvida no momento da maturação sexual. Este processo de fusão epifiseal conclui o crescimento ósseo longitudinal. O estrogênio é essencial para a fusão epifiseal tanto em homens quanto em mulheres jovens (WEISE et al, 2001).

O mecanismo pelo qual o estrogênio promove a fusão epifiseal não é conhecido. Estudos anteriores sugerem que o estrogênio acelera a ossificação da placa de crescimento pela estimulação vascular e invasão de célula óssea da cartilagem da placa de crescimento, causando o avanço da ossificação para além da zona hipertrófica dentro das zonas proliferativas e de repouso. Seria esperada, por este mecanismo proposto da ação de estrogênio, a indução imediata da fusão epifiseal, uma predição que não coincide com a experiência clínica. Em crianças, a fusão epifiseal somente ocorre após anos de exposição ao estrogênio. A hipótese de ossificação acelerada não explica com facilidade esta ação retardada (WEISE et al, 2001).

Com a idade, há um declínio progressivo do crescimento ósseo longitudinal devido, em parte, a um declínio da taxa de proliferação de condrócitos. Esta perda de função progressiva foi acompanhada por um declínio gradual na altura da placa de crescimento, no número de tamanho de condrócitos presentes na placa de crescimento e na densidade da coluna. Algumas das alterações estruturais observadas, tais como a quantidade de condrócitos proliferativos e hipertróficos, podem ser secundárias em relação ao declínio na proliferação de condrócitos. O declínio senescente na taxa de crescimento parece não ser devido a mecanismo

hormonal ou a outro mecanismo sistêmico mas, mais exatamente, a um mecanismo intrínseco à placa de crescimento. Evidência indireta sugere que os condrócitos da placa de crescimento possuem uma capacidade proliferativa finita que é gradualmente esgotada, causando o retardo do crescimento e, com o passar do tempo, sua interrupção (WEISE et al, 2001).

A fusão epifiseal parece ser um evento abrupto. Normalmente foi observado nas placas de crescimento, ou sua completa fusão, sem colunas de condrócitos restantes, ou completamente não fundida com as colunas bem mantidas, sugerindo que a fusão é um processo rápido no qual todos os condrócitos restantes são rapidamente substituídos por células vasculares e ósseas (WEISE et al, 2001).

A senescência é uma função do número de replicações que as células-tronco sofreram. As células-tronco podem ter um potencial proliferativo finito (e, dessa forma, não são células-tronco verdadeiras) que é gradualmente esgotado, causando a desaceleração do crescimento com a idade. Então, o estrogênio pode agir pela aceleração da senescência replicativa da célula tronco, causando esgotamento precoce de seu potencial proliferativo. (WEISE et al, 2001).

2.4 ALTERAÇÕES ESQUELÉTICAS NA ST

Meninas com ST têm maiores riscos que a população geral de apresentar luxação congênita de quadril, deslocamento patelar, escoliose e cifose. A escoliose (curvatura lateral >10 graus) se desenvolve em 10-20% dos casos e, diferente da população geral, frequentemente começa na infância. A cifose (curvatura A-P > 40

graus) está correlacionada ao avanço da idade e se apresenta-se em 40% das meninas com idade entre 5-18 anos (BINDER, 2001).

A “deformidade em baioneta” ou “deformidade de *Madelung*”, descrita em 1898, ocorre nos punhos de 8% das portadoras de ST e consiste em uma curvatura lateral e dorsal do rádio, acoplado aos ossos do carpo e a um deslocamento ou subluxação da ulna distal, alargamento do espaço rádio-ulnar distal, fusão prematura da metade ulnar da epífise radial, triangulação da epífise radial distal, com encurtamento do segmento ulnar, fazendo com que os pacientes apresentem uma mobilidade limitada do cotovelo e punho, que pode ser dolorosa para os indivíduos afetados (BINDER et al, 2000). É considerada um crescimento desigual do rádio distal (LAURENCIKAS et al, 2005) (Fig.2.1).

A baixa prevalência de deformidade de *Madelung* em pacientes com ST ocorre porque a produção de estrógeno gonadal é gravemente comprometida (KOSHO et al, 1999; BINDER et al, 2001). Um argumento que não explica esta hipótese completamente é que pacientes com ST que são tratadas com estrógeno, raramente têm deformidade de *Madelung*. Mas é importante observar que a terapia com estrógeno em pacientes com ST é usualmente iniciada na adolescência tardia e com baixa dosagem (KOSHO et al, 1999).

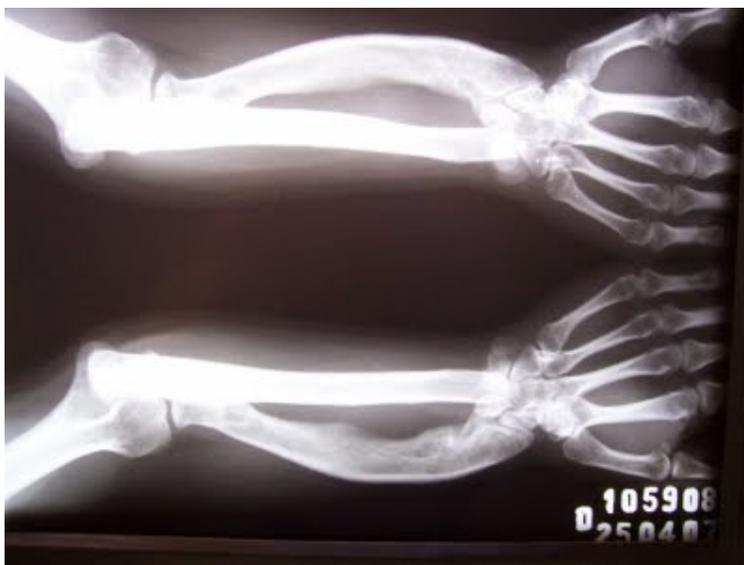


Figura 2.1. Deformidade de *Madelung*.

Fonte: http://3.bp.blogspot.com/_Fx0hLe27zi0/R4BHeaUf7oI/AAAAAAAAAU/NjfZlpAX0EM/s1600-h/100_0239.JPG

A presença do quarto metacarpo curto está frequentemente associada à fusão prematura da epífise e sua prevalência na ST varia de 34-77%. Essa alteração também é comumente observada em indivíduos normais e em um número de displasias esqueléticas, limitando este valor como ferramenta de *screening* para ST (BINDER et al, 2001).

As anormalidades esqueléticas na ST envolvem todo o esqueleto como, por exemplo, a coluna - escoliose (Fig. 2.2) e a osteoporose localizada (TAUBER et al, 2004). As anormalidades esqueléticas vistas na ST também são observadas em outras condições (BINDER et al, 2001).



Figura 2.2. Escoliose.

Fonte: http://farm1.static.flickr.com/125/318882607_f801218dcb_m.jpg

Outra observação realizada é de que as placas de crescimento do rádio e da ulna não se apresentam no mesmo nível, devido ao envolvimento da ulna, que é mais curta que o rádio e a cabeça radial é medialmente inclinada. Esta última alteração permanece a mesma com o avanço da idade, pelo menos após a idade de 3 anos (TAUBER et al, 2004) (Fig. 2.3).



Figura 2.3. IV metacarpo curto e desnível entre rádio e ulna.

Fonte: radiografia de paciente.

Binder et al (2001) e Tauber et al (2004) observaram uma triangulação da epífise radial distal na ST, que indica um aumento da borda lateral (H1), enquanto a altura da borda central (H2) permanece pequena; essa triangulação pode ser medida pela proporção H1/H2, também chamado de índice de triangulação; ou pelo cálculo do ângulo epifiseal (b), formado pela linha metafiseal e a tangente da borda superior da epífise radial. A deformidade triangular da epífise distal do rádio pode ser uma expressão fenotípica menor da haploinsuficiência do *SHOX*.

Archibald et al (apud PARK, 1977) conceberam o sinal metacarpal para avaliar o encurtamento do quarto metacarpo em relação ao terceiro e quinto metacarpos.

Kosowicz (apud PARK, 1977) usou a medida chamada preponderância falangeal para demonstrar que, em pacientes com ST, os metacarpos são curtos em relação às falanges. Um método preciso para comparar os comprimentos relativos entre metacarpos e falanges é a análise do padrão metacarpo-falangiano que envolve o comprimento de cada osso em escore z baseado na média normal para idade e sexo. Foi observado que, em pacientes com ST, os metacarpos e as falanges são pequenos, mas o IV metacarpo é desproporcionalmente menor; a primeira falange proximal e a segunda falange média são desproporcionalmente longas. Park encontrou sinal metacarpal presente em 38,2% das pacientes com ST, não encontrando diferença entre as pacientes 45,X e mosaico.

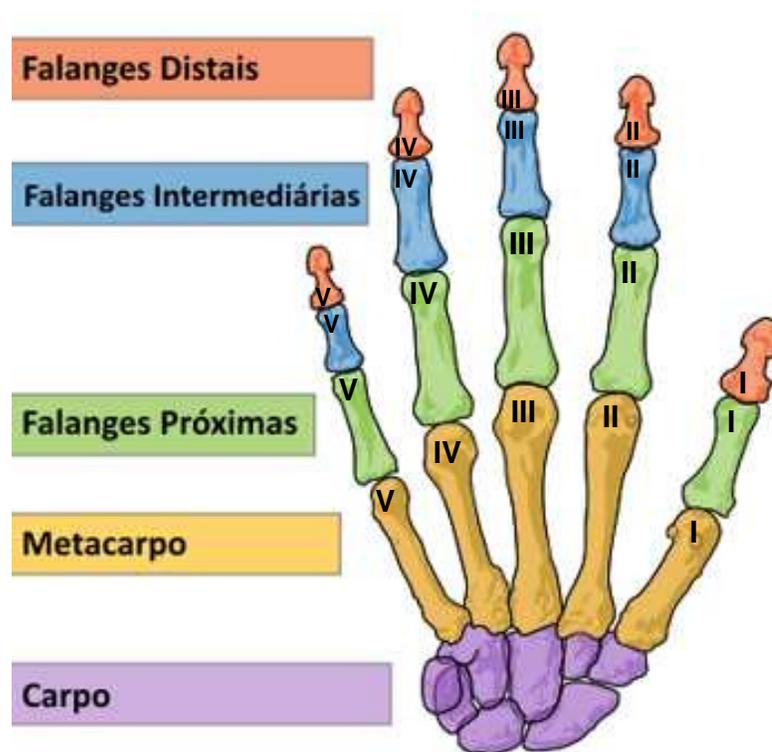


Figura 2.4. Ossos da mão

Fonte: <http://www.mundoeducacao.com.br/upload/conteudo/falanges.jpg>

No geral, o padrão de crescimento dos metacarpos e das falanges segue o padrão de crescimento estatural na ST, ou seja, está abaixo do normal durante a infância, caindo mais marcadamente por volta da puberdade, devido à ausência do estirão puberal (PARK, 1977).

Em 1972, Poznanski et al introduziram a análise do padrão metacarpo falangiano (MCP) como ferramenta simples e barata no diagnóstico de displasias esqueléticas e síndromes mal formativas. O método é útil em desordens com anormalidades relativamente sutis. O MCP da mão é uma característica relativamente constante, permanecendo inalterado com o aumento da idade, sugerindo que a análise do MCP pode facilitar o diagnóstico precoce de algumas síndromes. O método MCP tem alta sensibilidade e especificidade (Laurencikas, 2006).

Medidas do comprimento metacarpo falangiano na população normal exibem considerável variação, dependendo do sexo, raça e padrão familiar. O comprimento de certos ossos é anormalmente maior ou menor em uma variedade de síndromes de origem cromossômica, genética ou endócrina. Em quase todas as aneuploidias do cromossomo sexual, o comprimento metacarpo falangiano é anormal. À semelhança do MCP, nas diferentes idades, nos trabalhos de Poznanski et al, indica que o padrão na síndrome de Turner é bastante constante (apud PARK, 1977).

Arias-Cazorla e Rodriguez-Larralde (1987) compararam as normas venezuelanas com as normas estabelecidas por Garn et al e as pequenas diferenças encontradas nos comprimentos que ocorrem em diferentes populações não afetam significativamente o MCP em uma síndrome.

A análise MCPD não é dependente da idade, podendo ser usada com sucesso em qualquer idade (LAURENCIKAS et al, 2006). Acredita-se que o MCPD da mão na ST seja determinado já durante a vida fetal e pode, portanto, ser detectado ao nascimento, pela aplicação deste modelo de análise (LAURENCIKAS et al, 2005). Não foi encontrada diferença entre a avaliação do MCPD em pacientes com ST 45,X e mosaicos (LAURENCIKAS et al, 2006), assim como durante e após o tratamento com GH (LAURENCIKAS et al, 2005).

Segundo Laurencikas *et al* (2005), os metacarpos são os mais gravemente afetados, seguidos pelas falanges proximais, médias e distais. O I metacarpo, as falanges distais do polegar e do indicador são desproporcionalmente maiores quando comparados com os outros ossos da mesma fileira. A II falange distal é relativamente o osso mais longo da mão, enquanto o IV metacarpo é relativamente o mais curto; mas o II, o III e o V metacarpos também mostram encurtamento na mesma gravidade.

Laurencikas et al também observaram correlação significativa entre a estatura do paciente e o comprimento dos ossos metacarpos e falanges proximais. A estatura sentada se correlaciona significativamente com os comprimentos dos I e V metacarpos e com todas as falanges proximais.

O MCPD de pacientes com ST, antes e após o tratamento com GH, é semelhante, havendo um efeito estimulatório constante no crescimento dos metacarpos e das falanges, sendo que as falanges mostraram maiores índices de crescimento em resposta ao uso do GH em relação aos metacarpos.

Estudo realizado por Tauber et al (2004) revelou que na ST, as placas de crescimento do rádio e ulna não estão no mesmo nível, havendo uma disparidade na altura entre as linhas das placas, achado que denominou disparidade fiseal rádio ulnar distal (c). Em mais de 28% dos casos essa característica está associada à deformidade da extremidade distal da ulna, caracterizada pela inclinação medial da epífise ulnar que passa abaixo da cabeça do rádio, diferente da síndrome de *Léri Weill*, na qual o comprometimento é principalmente radial. Não se observou diferença entre os valores da altura rádio ulnar distal para a idade óssea, porém uma correlação significativa entre a estatura antes do tratamento com GH e a disparidade fiseal rádio ulnar antes do tratamento foi observada, assim como uma correlação com o ganho estatural (Fig. 2.5).

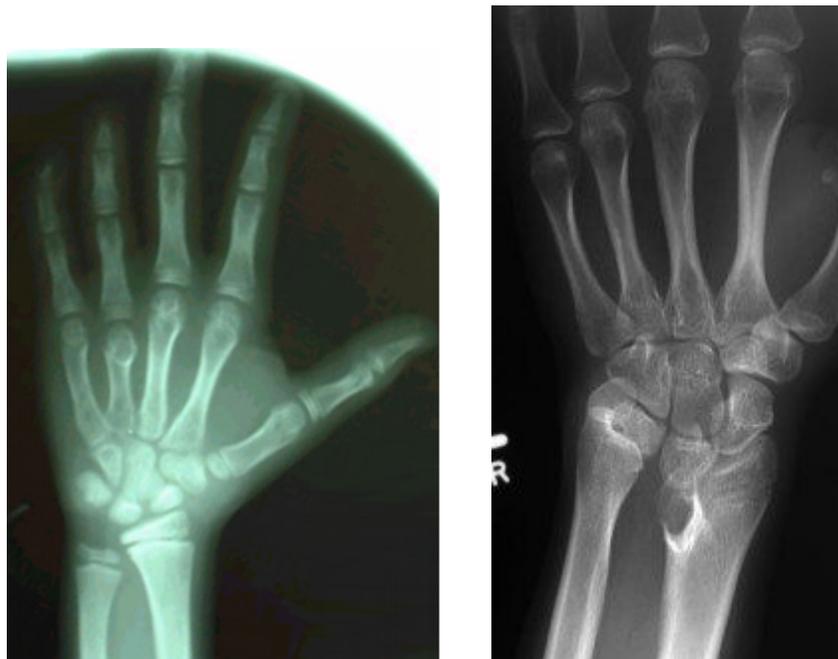


Figura 2.5. Imagens comparativas de Síndrome de Turner e Léri-Weill
Fonte: Foto de paciente/ <http://www.brts.pwp.blueyonder.co.uk/images/madelung1.jpg>

Ainda hoje o diagnóstico da ST é tardio. Sua detecção precoce poderia permitir uma intervenção antecipada no tratamento da baixa estatura, com melhor

prognóstico da estatura final e indução da puberdade em idade adequada. Outra vantagem do diagnóstico precoce seria a possibilidade de obter oócitos ou tecido ovariano antes da falência reprodutiva irreversível (DAVENPORT, 2006).

Portanto, é importante que se tenha um outro instrumento que possa auxiliar no diagnóstico e na previsão de resposta ao tratamento com GH, nesse grupo de pacientes.

3. OBJETIVOS

- Avaliar o perfil metacarpofalangeano de pacientes com ST.
- Avaliar o impacto de um ano de tratamento com hormônio de crescimento, no perfil metacarpo falangiano.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

O estudo compreendeu a avaliação de 21 pacientes com ST, sendo cinco (24%) com cariótipo 45,X e 16 (76%) com outros tipos de cariótipo (Tab. 1); e um grupo controle de oito meninas com deficiência de hormônio de crescimento, pareadas pela idade cronológica e todas pré púberes.

Tabela 4.1. Tipos e frequências de cariótipos.

Cariótipos	N	%
45X	5	24
45XiXq	1	4,7
46XXiq	2	9,5
46XderXp	1	4,7
46Xder(X)p/45X	1	4,7
46XXi(Xq)/45X	5	24
46XX/45X	2	9,5
45X/46X+mar	1	4,7
45X/46Xder/46XX	1	4,7
45X/46XiXq/47Xi(Xq)i(Xq)	1	4,7
46Xdel(X)(p11.4)	1	4,7

Todas as participantes da pesquisa foram acompanhadas no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

As pacientes e/ou seus responsáveis assinaram o termo de consentimento informado, e esse protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade de Misericórdia da Santa Casa de São Paulo (n 311/06).

Os dados obtidos dos prontuários foram: peso e comprimento de nascimento; estaturas do pai e da mãe, para cálculo da estatura-alvo (TH); estaturas no início e

com um ano de tratamento com GH, nas pacientes com ST e DGH, e estatura no início e após um ano de tratamento com estradiol nas pacientes com ST, sendo que as estaturas foram expressas em escore z.

O escore z da estatura (zE) foi calculado, utilizando-se o programa growth analyser (www.growthanalyser.org).

A estatura-alvo (TH) foi calculada pela fórmula:

$$TH = \frac{\text{estatura da mãe} + (\text{estatura do pai} - 13)}{2}$$

Nas pacientes com ST, o GH foi administrado na dose de 0,15UI/kg/dia, subcutâneo, diariamente, e o estradiol foi introduzido com idade óssea média de 11,9 anos, com dose inicial de 0,15 a 0,3 mg/dia, na forma de estrógenos conjugados. Já nas pacientes com DGH, o GH foi administrado na dose de 0,1UI/kg/dia.

Foram analisadas 21 pacientes com ST pré GH e após um ano do uso de GH, sem início de puberdade. Destas pacientes, avaliamos sete que apresentavam raios X um ano após o uso de estradiol.

Das pacientes com DGH, todas foram pareadas pela idade cronológica e idade óssea, sendo que também não apresentavam desenvolvimento puberal.

A idade óssea foi determinada pelo método de Greulich e Pyle (1950), sendo avaliadas duas radiografias antes do início do tratamento medicamentoso com intervalo próximo de um ano, após um ano de tratamento com GH, antes do início do tratamento com estradiol e após um ano de tratamento com estradiol, totalizando 58 radiografias das pacientes com ST. Das pacientes com DGH foram avaliadas

radiografias antes do início do tratamento com GH e após um ano de seu uso, totalizando 16 radiografias.

Em todos os raios X de idade óssea foram avaliadas as seguintes medidas:

1. Medida lateral máxima da epífise radial (mm) - H1: medida na maior parte lateral da epífise radial (Fig. 4.1.1).
 2. Ângulo epifiseal - b: formado pela interseção da tangente da borda superior da epífise radial e a linha horizontal perpendicular ao eixo da ulna (Fig. 4.1.2).
 3. Disparidade fiseal rádio-ulnar distal (mm) - c: disparidade entre as duas linhas perpendiculares ao eixo da ulna, passando através das placas de crescimento do rádio e da ulna (Fig. 4.2).
 4. Triagem para o IV metacarpo curto: considerado curto quando uma linha tangente às cabeças do III e V metacarpo não atingem a cabeça do IV metacarpo; ou linha tangente às cabeças do IV e V metacarpas não atinge a cabeça do III metacarpo, conforme (Fig. 4.3).
 5. Pesquisa de deformidade de Madelung: curvatura lateral e dorsal do rádio; configuração triangular dos ossos do carpo; triangulação da epífise radial distal; alargamento do espaço interósseo entre o rádio e a ulna; e, subluxação da ulna distal (LAURENCIKAS et al. 2005).
 6. Padrão metacarpofalangeano - MCPP: As medidas dos 19 ossos tubulares da mão foram obtidas segundo a técnica descrita por Garn et al. (1987), sendo o comprimento máximo ao longo do eixo longitudinal medido em todos os ossos, exceto no terceiro metacarpo, em que o processo estilóide proximal foi omitido, pois seu tamanho é variável, podendo afetar os resultados. Sua
-

análise fornece uma avaliação quantitativa de anormalidades no esqueleto da mão (BUTLER et al, 2000). Em pacientes abaixo de 10 anos de idade, o comprimento ósseo diafiseal foi também medido pelo registro do comprimento ósseo excluindo a epífise (LAURENCIKAS et al, 2005).

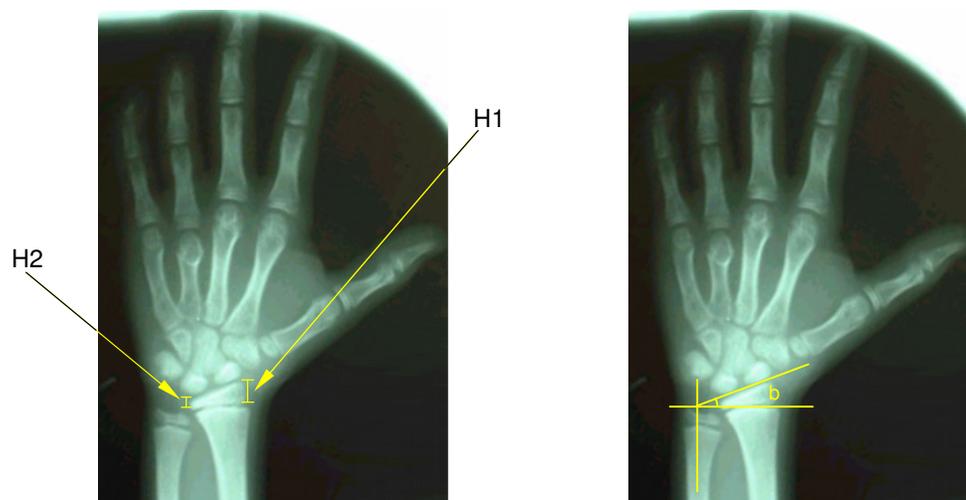


Figura 4.1.1. Altura lateral máxima e mínima da epífise radial distal

4.1.2. Ângulo epifiseal



Figura 4.2. Disparidade fiseal rádio-ulnar distal.



Figura 4.3. Métodos de Avaliação do IV metacarpo curto

Os comprimentos ósseos metacarpofalangianos de cada indivíduo foram medidos próximo de 0,5mm com goniômetro e comparados com comprimentos ósseos padrão apropriados para idade e sexo de acordo com os apresentados por Laurencikas e Rosenborg (2000), na população sueca de acordo com as normas estabelecidas por Garn et al (1987). Por essas comparações dos comprimentos ósseos encontrados, com os comprimentos ósseos padrões, valores de escore z para os 19 ossos de cada indivíduo foram obtidos (escore z = comprimento ósseo observado, menos média do osso dividido pelo desvio padrão, de acordo com sexo e idade dos padrões normais).

Todas as medidas foram registradas pelo autor e avaliadas duas vezes para avaliar erro de medida; também foram avaliadas por um segundo observador, com uma diferença observada de 0,5mm.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com síndrome de Turner com qualquer cariótipo que apresentaram radiografias das mãos no tempo basal e pelo menos um ano após GH. Os critérios de exclusão foram a presença de outra patologia como hipotireoidismo descompensado, ou uso crônico de glicocorticóides.

As análises estatísticas de todos os dados foram realizadas pelos programas SSPS for Windows, versão 13 (SPSS Inc., Chicago, EUA).

Para análise entre medidas feitas antes e depois no mesmo indivíduo (antes e após intervenção), foi usado teste t de *Student* pareado. Para análise de grupos diferentes, foi utilizado método não paramétrico Mann-Whitney.

Para avaliar correlação entre os índices ósseos e a variação do escore z, foi utilizado o *Spearman Rank Correlation*.

Foi considerado estatisticamente significativo $p < 0.05$.

5. RESULTADOS

Todas as pacientes apresentavam baixa estatura, com a média do escore z de estatura de -2,9 (1,1) na ST e de -3,82 (1,1) na DGH, estando também abaixo da estatura alvo, cuja média foi de -0,79 (0,7) e -0,02 (0,6), respectivamente. Após um ano de tratamento com GH, houve aumento da estatura com a média do escore z - 2,7 (1,3) na ST e -3,06 (1,5) no DGH, sendo que a média do delta do escore z da estatura foi de 0,5 (0,4) e 0,7 (0,6), respectivamente.

Nas pacientes com ST, a média da idade cronológica do início do tratamento com GH foi de 9,6 anos, variando de 3,3 a 14,5 anos; e ao início do estradiol de sete pacientes foi de 14,8 anos (13 a 16,1 anos). Já nas pacientes com DGH, a idade de início de tratamento foi de 9,4, variando de 5,1 a 13,1 anos.

O tempo médio de uso do GH nos raios X avaliados das pacientes com ST foi 1,2 anos (0,2) e das pacientes com DGH foi 1,0 ano (0,3).

Resultados das Medidas Ósseas avaliadas

Tabela 5.1. Comparação das médias (desvio padrão) das medidas ósseas antes e após tratamento com GH e estradiol nas pacientes com ST.

Variável	Pré GH	1 ano após GH	Pré estrógeno	1 ano após estrógeno
B	17,7 (5,4)	16,9 (6,2)	14,8 (5,3)	14,8 (3,5)
C	4,1 (2)	3,95 (2)		
H1	6,25 ^a	7,25 ^b	10,2 (1,5) ^c	12,1 (2,9) ^d
H1H2	1,8 (0,3)	1,9 (0,39)	2,3 (0,6)	2,2 (0,5)

B – ângulo epifiseal, C – disparidade fiseal rádio-ulnar distal, H1 – altura lateral máxima da epífise radial distal, H1/H2 – proporção entre a altura lateral máxima da epífise radial distal e a altura lateral mínima da mesma epífise. axb: pré e pós GH, $p < 0,05$; cxd: pré e pós estrógenos, $p < 0,05$.

Tabela 5.2. Comparação das médias (DP) do MCPD das falanges distais antes e após tratamento com GH e estradiol nas pacientes com ST.

Variável	Pré GH	1 ano após GH	Pré estrógeno	1 ano após estrógeno
D1	-0,3 (1,2) ^a	0,6 (1,5) ^b	0,8 (1,4)	1,4 (1,6)
D2	0,04 (1,2) ^a	0,8 (1,1) ^b	1,1 (1,3) ^c	1,7 (1,2) ^d
D3	-0,04 (1) ^a	0,9 (1,4) ^b	1 (1,5)	1,3 (1,2)
D4	-0,2 (1) ^a	0,7 (1,3) ^b	0,8 (1,3)	1,1 (1)*
D5	-0,3 (1,2) ^a	0,7 (1,4) ^b	0,9 (1,4)	1,5 (1,2)*

D1 – primeira falange distal, D2 – segunda falange distal, D3 – terceira falange distal, D4 – quarta falange distal, D5 – quinta falange distal. axb: pré e pós GH, $p < 0,05$; cxd: pré e pós estrógenos, $p < 0,05$.

* pré e pós estrógenos: $p = 0,08$.

Tabela 5.3. Comparação das médias (DP) do MCPP das falanges médias antes e após tratamento com GH e estradiol nas pacientes com ST.

Variável	Pré GH	1 ano após GH	Pré estrógeno	1 ano após estrógeno
M2	-0,6 (1,1) ^a	-0,1 (1,1) ^b	-0,1 (0,6) ^c	0,2 (0,5) ^d
M3	-0,6 (0,8) ^a	0,8 (1) ^b	0,04 (1,1)	0,4 (0,9)*
M4	-0,4 (0,8) ^a	0,3 (0,9) ^b	0,02 (1,1)	0,5 (1,1)*
M5	-0,6 (1,1) ^a	-0,1 (1,1) ^b	0,1 (1,3)	0,5 (1,3)*

M2 – segunda falange média, M3 – terceira falange média, M4 – quarta falange média, M5 – quinta falange média. axb: pré e pós GH, $p < 0,05$; cxd: pré e pós estrógenos, $p < 0,05$

* pré e pós estrógenos: $p = 0,06$.

Tabela 5.4. Comparação das médias (DP) do MCPP das falanges proximais antes e após tratamento com GH e estradiol nas pacientes com ST.

Variável	Pré GH	1 ano após GH	Pré estrógeno	1 ano após estrógeno
P1	-0,3 (0,9) ^a	0,4 (0,8) ^b	0,3 (1,2) ^c	0,8 (0,9) ^d
P2	-1 (1,2) ^a	-0,5 (1) ^b	-0,7 (1)	0,1 (1)
P3	-0,9 (1,2) ^a	-0,2 (1) ^b	-0,3 (1)	0,1 (0,9)
P4	-0,7 (1,3) ^a	-0,2 (1,1) ^b	-0,3 (1)	-0,04 (1)*
P5	-1 (1,3) ^a	-0,6 (1,1) ^b	-0,5 (1,3)	-0,3 (1,1)

P1 – primeira falange proximal, P2 – segunda falange proximal, P3 – terceira falange proximal, P4 – quarta falange proximal, P5 – quinta falange proximal. axb: pré e pós GH, $p < 0,05$; cxd: pré e pós estrógenos, $p = 0,053$.

- Tirando o outlier: -0,6 (0,9) e -0,05 (1) com $p < 0,05$

Tabela 5.5. Comparação das médias (DP) do MCPP dos metacarpos antes e após tratamento com GH e estradiol nas pacientes com ST.

Variável	Pré GH	1 ano após GH	Pré estrógeno	1 ano após estrógeno
MT1	-0,23 (1,3) ^a	0,2 (1,1) ^b	-0,2 (1,2) ^c	0,3 (1,1) ^d
MT2	-1,1(1,5) ^a	-0,7(1,2) ^b	-1 (0,8)	-0,7 (1,1)
MT3	-0,6(1,4) ^a	-0,3(1,2) ^b	-0,5 (0,8)	-0,5 (0,6)
MT4	-0,9(1,4) ^a	-0,6(1,2) ^b	-0,7 (0,8)	-0,6 (0,7)
MT5	-1 (1,6) ^a	-0,7 (1,4) ^b	-0,8 (1,2)	-0,8 (1,1)

MT1 – primeiro metacarpo, MT2 – segundo metacarpo, MT3 – terceiro metacarpo, MT4 – quarto metacarpo, MT5 – quinto metacarpo. axb: pré e pós GH, $p < 0,05$; cxd: pré e pós estrógenos, $p < 0,05$.

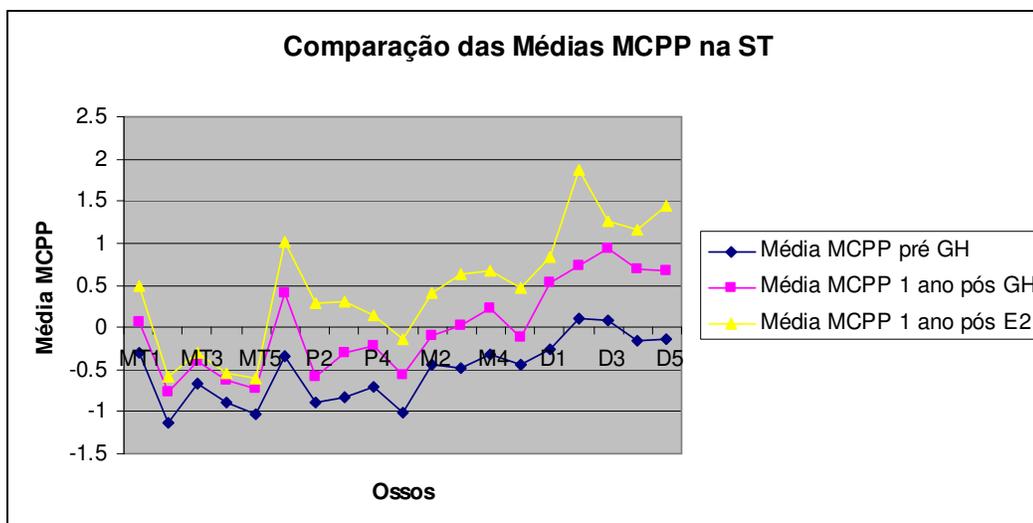


Figura 5.1. Comparação das médias MCPP nas pacientes com ST.

Nas comparações das medidas ósseas pré e pós GH nas pacientes com DGH, não se observou diferença estatística significante. E, quando se comparou

estas medidas entre as pacientes com ST e DGH, não se encontrou, também, diferença estatística entre os dois grupos.

Os ossos das falanges distais apresentaram crescimento após GH maior que os ossos dos metacarpos ($p < 0,05$) e não se observou diferença de resposta ao GH com os ossos das falanges médias e proximais (Tab. 5.6).

Tabela 5.6. Comparação dos deltas (pré e pós GH) do escore z de metacarpos, falanges proximais, médias e distais.

	Média	Desvio padrão
deltaMT	0,308	0,552
deltaP	0,555	0,538
DeltaM	0,545	0,388
DeltaD	0,821*	0,622

MT – metacarpos, P – falanges proximais, M – falanges Médias, D – falanges distais; *deltaMT x deltaD: $p < 0,05$

Não foi observada correlação entre a variação do escore z de estatura, após um ano de tratamento com GH, com nenhum dos índices ósseos.

6. DISCUSSÃO

Em todas as pacientes com ST a queixa principal era a baixa estatura, sendo comprovada através do escore z, justificando seu rastreamento diagnóstico e tratamento. A idade cronológica de início de tratamento entre os dois grupos foi semelhante, onde se observa a grande variabilidade de idade ao diagnóstico, o que pode refletir a melhor ou pior resposta ao tratamento com GH.

A mão é uma estrutura anatômica complexa com 28 componentes ósseos suscetíveis a uma combinação de fatores (ex, ambientais e genéticos) que podem alterar o seu comprimento e sua largura. As alterações podem envolver um único osso ou grupos específicos de ossos em um dígito (ex, síndrome Holt-Oram) ou em uma fila de ossos, como metacarpos (BUTLER, MEANEY, KALER, 1986).

Na nossa casuística, encontramos apenas cinco (20%) pacientes com IV metacarpo curto, abaixo do descrito na literatura (PARK, 1977; KOSHO et al, 1999). Porém outras patologias como SLW, displasias ósseas, pseudohipoparatiroidismo e pessoas normais podem apresentar o IV metacarpo curto (TAUBER et al. 2004).

A análise da presença da deformidade de Madelung em nosso estudo foi observada em duas (9,5%) das 21 pacientes com ST, dado semelhante à literatura, onde sua frequência é 7% de 14 pacientes nos trabalhos de Kosho et al (1999) e 2% de 54 pacientes nos de Binder et al (2001). Sua presença e sua gravidade se correlacionam com mau prognóstico estatural (BINDER et al. 2004). Não observamos correlação entre a presença da deformidade de Madelung e a resposta

ao tratamento com GH, sendo que uma destas pacientes apresentava comprometimento estatural importante (escore z da estatura -4,21), respondendo pouco ao tratamento (delta z da estatura 0,11); e outra com estatura inicial com escore z -1,85, respondendo melhor ao tratamento (delta z 0,85). No entanto, não é possível avaliar essa associação, pelo reduzido número da nossa casuística.

Binder et al (2001) e Tauber et al (2004) observaram que na ST há uma triangulação da epífise radial distal que é avaliada pela medida do ângulo epifiseal (B) e da proporção da altura lateral máxima da epífise radial e da altura lateral mínima (H1/H2) Em nosso estudo nós não observamos uma piora ou melhora desta triangulação com o tratamento com GH ou com estradiol, característica que também não foi observada nas pacientes com DGH. O aumento de H1 somente caracteriza um crescimento ósseo com a idade.

Segundo Laurencikas et al (2005), a terapia com GH promove um crescimento constante dos metacarpos e falanges, mas observaram que o grupo de ossos metacarpos são menos responsivos ao tratamento, enquanto as falanges apresentam maiores índices de crescimento em resposta ao tratamento com GH. No geral, o padrão de crescimento dos metacarpos e das falanges é semelhante ao crescimento estatural em pacientes com ST, sendo abaixo do normal na infância, mas cai mais visivelmente após a idade de 12 anos. Nas nossas pacientes também notamos resposta melhor das falanges distais em relação aos metacarpos, após um ano de tratamento com GH.

Em nossos resultados, encontramos que todos os ossos da mão apresentaram crescimento significativo com o uso do GH nas pacientes com ST, mas não observamos esse aumento significativo nas pacientes com DGH, talvez por termos um número pequeno de pacientes neste grupo.

Quando os mesmos ossos foram avaliados quanto à resposta ao tratamento com estrógenos, só se observou crescimento ósseo significativo em D2, M2, P1 e MT1, podendo também ser devido ao número reduzido de raios X avaliados.

Na média dos MCP, observa-se que o I metacarpo é o osso mais longo da mesma fileira, assim como a primeira falange proximal; e, a II falange distal é o osso mais longo da mão, assim como descrito nos trabalhos de Laurencikas et al (2005). Na nossa casuística também observamos que o osso mais longo foi o I metacarpo. Notamos comprometimento do II, IV e V metacarpos (escores z de -1,1, -0,9 e -1, respectivamente). O encurtamento do II metacarpo não foi descrito previamente em outros estudos, e seria interessante avaliar em indivíduos normais da nossa população se essa seria uma característica racial. Não houve correlação entre o comprometimento de cada osso com o escore z de estatura antes de se iniciar o GH.

Já nas pacientes com DGH observamos que o osso mais curto da mão é a I falange distal e não há nenhum osso caracteristicamente mais longo.

Os dados mostram que o tratamento com GH leva a um aumento da mão na ST, sendo constante durante o tratamento, mas variou entre ossos diferentes da mão, assim como Laurencikas et al (2005); mas não mostram esse aumento na mão com o uso de estradiol, provavelmente pelo número pequeno de pacientes.

Quando comparamos a avaliação do delta do MCPP pré e pós GH das pacientes com ST e as pacientes com DGH, não encontramos diferença entre os dois grupos, mostrando que o efeito do GH sobre o tamanho dos ossos também ocorre nos pacientes com deficiência de hormônio de crescimento.

O padrão médio dos ossos na ST, quando comparado com outros pacientes, é apresentar encurtamento proximal para distal, com maior comprometimento dos ossos do metacarpo, seguidos pelas falanges proximal, média e distal; com encurtamento maior também dos ossos mediais para os ossos laterais (LAURENCIKAS et al, 2006; LAURENCIKAS et al, 2005).

Na comparação das médias dos deltas do escore z entre cada fileira de ossos, observamos um crescimento menor dos metacarpos quando comparados com todos os outros grupos de ossos, mas somente com valor estatístico, quando comparado com as falanges distais. Sendo também observado que a comparação das médias dos deltas do escore z das falanges distais com os outros grupos de ossos, mostrou

ser o grupo que mais cresceu com o uso de GH, mas também com diferença significativa, quando comparados com os metacarpos.

Não encontramos associação do delta do escore z estatural com os deltas dos escores z de nenhum dos ossos da mão, este fato pode ser devido ao pequeno número de pacientes avaliados ou, até mesmo pelo tempo do uso de GH avaliado; sendo interessante uma avaliação destas medidas até a estatura final para que se possa observar se o tempo de uso de GH resulta realmente em um crescimento desproporcional.

Algumas dificuldades encontradas no presente estudo foram: 1. o grupo controle, sendo que não conseguimos um número grande de meninas pareadas pela idade e sem desenvolvimento puberal e que estivessem em uso de GH; 2. a análise do padrão metacarpo falangiano apresentou algumas dificuldades na sua realização, como tempo para realização das medidas e a necessidade de uma régua adequada, pois quanto mais precisa a medida, mais fidedignos são os resultados; e, 3. com relação à técnica de realização do raio X, como posição da mão, identificação do paciente sobre os ossos no filme, e revelação muito escura com difícil visualização.

Portanto, seria importante ampliar tanto o grupo de pacientes com ST, quanto o grupo controle para melhor avaliar a ação do GH nos ossos da mão e ver se há correlação com a resposta ao tratamento.

7. CONCLUSÃO

1. As pacientes com ST apresentam redução do tamanho dos ossos da mão, principalmente do II, IV e V metacarpos.
2. O GH aumenta todos os ossos da mão após um ano de tratamento mas, principalmente, as falanges distais em relação aos metacarpos.

8. ANEXO

8.1 TCLE

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP
ISCMSP e FCMSCSP**

TÍTULO: AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE ALTERAÇÕES ÓSSEAS NA RADIOGRAFIA DE MÃOS E PUNHOS DE PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL:

1. Paciente: _____

Responsável Legal: _____

Natureza (grau de parentesco, tutor, curador, etc) _____

Documento identidade (número) _____ Fone _____

Sexo: M () F () Data Nascimento: ____/____/____

Endereço: _____ nº ____ apto _____

Bairro _____ Cidade _____ CEP _____

Eu, _____, responsável legal pelo paciente _____, recebi explicações sobre a realização de exame radiológico não ser um procedimento invasivo, doloroso ou que acarrete riscos à saúde, em consulta de rotina, no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica.

Fui informado, também, de que os pais ou responsáveis terão, a qualquer momento, as informações sobre possíveis riscos e benefícios da pesquisa, para que não fique nenhuma dúvida, e de que a qualquer momento poderei desistir da participação no estudo, sem que haja prejuízo ao tratamento nesta Instituição.

O pesquisador responsável me orientou que o resultado do exame será confidencial e que, em nenhum momento, o nome do meu filho (a) irá aparecer.

No caso de duvida, poderei entrar em contato com a pesquisadora Gabrielle Aparecida Lopes Reis (Médica) no telefone 3222.0628, no Departamento de Ciências Fisiológicas no período da manhã.

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar da presente pesquisa.

São Paulo, _____ de _____ de 2006

Assinatura (responsável legal)

Dra. Gabrielle Aparecida Lopes Reis – CRM 106695

Dra. Cristiane Kochi - CRM 69772

8.2 TABELAS

TABELA 8.2.1 DADOS RECOLHIDOS DOS PACIENTES

Nome	Cariótipo	ICI	IC_GH_I	IO_I	IO_GH_I	IO_E2	Z_E_I	Z_E_GH_I	Z_E_1	delta_Z	Z_E_GH_F	Z_E_F	Z_TH
1	45X	5.62	10.01	2.5	8.83		-1.57	-4.29	-3.8	0.49		-3.9	-2.74
2	45X	5.47	8.44	3	6.83		-4.14	-4.21	-4.1	0.11		-3.72	-0.82
3	45X	2.3	3.3	2.41	2.41		-1.39	-1.5	0.5	2		-0.53	0.02
4	45X	12.24	13.75	10.5	10.5	12	-4.21	-5.02	-4.67	0.35	-2.91	-2.73	-1.9
5	45X	3.7	10.16	4.16	8.83	12	-2.12	-2.45	-2.66	-0.21	-2.2	-1.81	-0.52
6	46Xiso/45X	3.33	4.25				-2.17	-2.54	-2	0.54		-1.68	-0.1
7	45XiXq	8.18	9.95	9.41	10	11.5	-4.28	-3.98	-3.42	0.56		-3	-0.54
8	46Xiso(Xq)/45X	9.79	10.05	7.83	7.83	11.5	-3.62	-3.63	-3.36	0.27		-3.8	0.22
9	45X/46derX/46XX	7.96	8.73	7.83	7.83		-2.18	-2.2	-1.36	0.84	-1.01	-1.24	-0.75
10	46Xi(Xq)	13.03	13.36	10.5	10.5	12	-5.03	-5.09	-4.98	0.11	-2.94	-2.7	-1.67
11	46XX/45X	5.61	6.2				-1.33	-1.34	-0.66	0.68		-0.19	-0.98
12	46Xi(Xq)/45X/47Xi(Xq)i(Xq)	2.98	3.51				-3.08	-3.66	-3.2	0.46		-3.27	-0.44
13	46Xder(X)p/45X	14.3	14.55				-3.56	-3.53	-2.88	0.65	-1.97	-1.97	-0.75
14	46Xi(Xq)45X	11.42	12.51	11	11	12	-2.82	-3.33	-3.26	0.07	-2.12	-1.9	-0.9
15	46Xi/45X	11	11.44	12	12	11	-2.6	-2.69	-2.59	0.1		-2.47	-0.9
16	46XX/45X	8.16	10.39	7	7.25		-1.87	-1.87	-1.68	0.19	-1.16	-1.28	-1.4
17	45X/46Xi	13.37	14.16	10	11	13	-3.89	-4.09	-3.4	0.69	-2.54	-2.21	-0.4
18	46Xdel(X)(p11.4)	8.24	10.57	7.83			-4.06	-3.72	-3.56	0.16	-3.21	-3.2	0.26
18	46XiXq	7.62	7.87	7.5	7.5		-2.79	-3.02	-2.33	0.69		-1.74	-0.63
20	46X+mar/45X	8.8	8.8	8.83	8.83	12	-1.85	-1.85	-1	0.85		-1.44	-0.86
21	46XderXp	8.21	9.38	6.83			-3.02	-2.95	-2.56	0.39		-2.62	

Dados recolhidos das pacientes - idade cronológica inicial; I_GH_I – idade cronológica início GH; IO_I – idade óssea inicial; IO_GH_I – idade óssea início; IO_E2 – idade óssea início E2; Z_E_I – escore z da estatura inicial; Z_E_GH_I – escore z da estatura início inicial (primeira consulta); Z_E_1 – escore z da estatura após 1 ano de tratamento com GH; Delta z – delta do escore z após 1 ano de tratamento com GH; Z_E_GH_F – escore z do fim do tratamento com GH; Z_E_F – escore z da estatura na última consulta; Z_TH – escore z do padrão familiar.

TABELA 8.2.2 – MEDIDAS REALIZADAS NOS RAIOS X PRÉ TRATAMENTO COM GH

Nome	IC	IO	4M	H1_H2	B	C	H1	MT1	MT2	MT3	MT4	MT5	P1	P2	P3	P4	P5
1	7.76	8.33	0	2	14	5	6	-0.8	-1.68	-2.17	-2.5	-2.73	-0.33	-1.29	-1.44	-1.67	-1.86
2	8.49	6.83	0	1.67	23	4	5	-1.41	-2.96	-1.78	-2.12	-2.64	-2.5	-2.06	-1.95	-1.72	-3.07
3	3.22	2.5	0	1.37	11	6	5.5	1.16	-0.07	0.25	-0.82	-0.12	0.5	-0.29	0.34	0.11	-0.53
4	13.84	12	0	2	8	3.5	8	-2.27	-2.58	-2.34	-2.13	-2.87	-1.91	-2.23	-2.22	-2.27	-3.1
5	8.4	6.83	0	1.14	18	6.5	6.5	-1.18	-1.29	-0.53	-0.92	-1.27	-0.78	-2.06	-1.95	-1.44	-1.73
6	3.56	3	0	1.8	17	3.5	4.5	0.18	-0.95	-0.9	-0.95	-0.83	0.25	-1	-1.47	-1.27	-1.5
7	8.51	7.83	1	2	16	3	6	-1.34	-2.65	-1.9	-2.24	-2.4	-0.81	-3	-1.85	-2.35	-2.53
8	10	10	0	1.67	18	1.5	5	-0.5	-1.11	-0.53	-0.92	-1.27	-0.78	-2.06	-1.94	-1.17	-1.73
9	8.9	8.9	0	1.7	22	9	5	-0.4	-0.47	0.05	-0.53	-0.54	0.22	-0.63	-0.73	-0.78	0.62
10	13.83	10	1	2	8	1.5	8	-0.11	-2.02	-1.36	-1.58	-1.3	0.14	-1	-2	-1.28	-0.8
11	5.61	2.5	0	1.86	14	3	6.5	3.43	2.51	3.5	2.92	3.54	2.25	2.03	2.49	3.12	2.21
12	3.43	2	0	1.6	19	3.5	4	1.43	1.94	1.94	1.94	1.87	0.27	-0.42	0.38	0.42	-0.18
13	13.76	11	0	2.25	22	6.5	9	1.18	-0.18	0.6	0.92	0.37	0.43	0.46	0.92	1.12	0.2
14	11.98	10	0	1.5	18	3.5	7.5	-0.39	-1.48	-1.09	-1.32	-1.11	-0.05	-1.48	-1.48	-0.73	-1.35
15	11.27	10	0	2.33	15	1	7	-0.61	-0.88	-0.31	-0.52	-1.11	-1.05	-0.39	-0.61	-0.95	-0.76
16	10.63	8.83	1	2	20	1	8	-0.21	-0.48	-0.74	-1.58	-1.56	-1.23	-0.15	-0.28	-0.05	-0.28
17	14.68	11	0	1.5	19	4	10.5	-0.48	-2.68	-1.23	-1.72	-1.46	-1	-0.79	-1.16	-0.88	-1.3
18	10.36	7.83	1	1.71	15	5	6	-0.48	-0.93	-0.93	-1.57	-1.6	0.44	-1.5	-1.6	-1.6	-1.2
18	7.73	6.83	0	1.83	21	5.5	5.5	-1.41	-2.22	-1.78	-1.52	-2.64	-0.78	-1.18	-1.42	-0.89	-0.73
20	8.75	8.83	1	2.06	33	6.5	6.5	0.42	-0.48	-0.1	-0.55	-0.36	0.23	0.1	0.19	-0.05	-0.62
21	8.35	6.83	0	2.2	18	4.5	5.5	-2.09	-2.59	-2.32	-1.92	-1.73	-0.07	-1.76	-1.95	-1.44	-1.73

IC – idade cronológica; IO - idade óssea; 4M: 0 – ausência de IV metacarpo curto, 1 - presença de IV metacarpo curto; H1_H2 - relação H1/H2; B – ângulo epifiseal; C – disparidade fiseal rádio ulnar; H1 – altura lateral radial máxima; MT1 – I metacarpo; MT2 – II metacarpo; MT3 – III metacarpo; MT4 – IV metacarpo; MT5 – V metacarpo; P1 – I falange proximal; P2 – II falange; P3 – III falange proximal; P4 – IV falange proximal; P5 – V falange proximal.

CONTINUAÇÃO TABELA 8.2.2 – MEDIDAS REALIZADAS NOS RAIOS X PRÉ TRATAMENTO COM GH

Nome	M2	M3	M4	M5	D1	D2	D3	D4	D5
1	0.58	0	0.4	-0.8	-1.09	-1.78	-0.7	-1.78	-2
2	-2.17	-1.07	-1.36	-3.43	1.82	0.89	1.55	0.1	-0.22
3	-1	-1.23	-1	-1.04	-0.9	-1.43	-1.77	-1.49	-1.09
4	-1.67	-1.37	-1.85	-1.71	-1.13	-0.5	-1.08	-1.77	-1.15
5	-0.92	-1.43	-1.35	-1.28	-0.45	-0.78	-0.67	-1.4	-0.22
6	-0.4	-0.27	-0.5	-0.92	-0.3	-0.43	0	-0.28	-0.86
7	-1.77	-0.93	-0.5	-1.07	-1.58	-1.9	-1.7	-1.45	-1.55
8	-1.33	-1.07	-0.64	-1.28	-0.45	-0.78	0.44	-0.4	-0.22
9	-0.06	0.39	0.24	0.69	-0.79	1.96	1.42	1.15	1.86
10	-0.55	-0.78	-0.33	0.5	-0.71	0.09	0.16	-0.08	1
11	2	1.59	1.08	0.21	2.47	2.14	1.14	2.07	2.25
12	-1.1	-0.82	-0.25	-1.58	0.75	-0.28	0	0.28	0
13	0.83	0.79	1.33	1.44	1.07	1.45	1.42	2	-1.5
14	-0.78	-0.62	-0.35	0.07	1.31	1.27	1.27	0.83	1.64
15	1	0	0.23	0.78	0.31	0.82	0.36	-0.42	0.27
16	-1.61	-1.27	-1	0	0.09	0	-0.36	-0.18	0.9
17	-1.11	-1.05	-0.88	-1.06	-1.42	0.09	-0.25	-0.92	-1.5
18	-0.61	-0.6	-0.5	0	-0.75	0.1	0.3	-0.6	-0.44
18	-0.5	-0.71	-0.64	-0.21	-0.45	-0.78	-1.78	-0.9	-1.11
20	-0.46	-0.6	-0.06	-0.71	-2.42	0.6	0.8	0.36	-0.6
21	-0.5	-1.42	-0.64	-0.57	-0.91	0.33	0.44	0.6	0.89

M2 - II falange medial; M3 - III falange medial; M4 - IV falange medial; M5 - V falange medial; D1 - I falange distal; D2 - II falange distal; D3 - III falange distal; D4 - IV falange distal; D5 - V falange distal.

TABELA 8.2.3 – MEDIDAS REALIZADAS NOS RAIOS X PÓS TRATAMENTO COM GH

Nome	INTERVALO		IC	IO	Tempo de GH	4M	H1_H2	B	C	H1	MT1	MT2	MT3	MT4	MT5
	PRÉ	PÓS													
1	3.71	11.47	8.83	1.46	0	2	8	1.5	7	-0.95	-2.09	-2.03	-2.28	-2.36	
2	1.33	9.82	7.83	1.38	0	2	23	4.5	6	-1.35	-2.31	-1.26	-1.89	-2.4	
3	0.94	4.16	3.5	0.86	0	1.44	17	6	6.5	1.14	0.24	0.23	-0.35	0.61	
4	0.84	14.68	12	0.93	0		9	5.5	8	-1.6	-1.85	-1.61	-1.47	-1.94	
5	2.86	11.26	10	1.1	0	1.83	11	3.5	5.5	-0.42	-0.48	0.22	0.14	-0.76	
6	1.61	5.17	4.16	0.92	0	2	25	4	6	1.53	-0.56	-0.12	-0.13	-0.16	
7	2.96	11.47	11	1.52	0	1.83	16	4.5	11	0.07	-2.03	-1.24	-1.58	-1.63	
8	1.72	11.72	8.83	1.67	0	1.33	27	3.5	6	-0.83	-1.78	-1.06	-1.24	-1.37	
9	1.09	9.99	10	1.26	0	2	16	8.5	9	0.48	0.33	1.09	0.45	0.23	
10	0.64	14.47	11	1.11	0	1.6	10	0.5	9	0.44	-1.5	-0.71	-1.03	-1.3	
11	1.71	7.32	5	1.12	0	1.75	11	1.5	7	2.31	2.17	1.77	1.64	2.14	
12	0.95	4.38	2.5	0.87	0	1.67	16	4	5	1.81	1.83	2.4	1.99	2.01	
13	2	15.76	12	1.21	0	3	11	6	12	1.4	0.09	0.83	0.76	0.56	
14	2.6	14.58	11	1.08	0	2.2	19	5	11	0.07	-0.39	-0.15	-0.29	0.51	
15	1.17	12.44	11	1	0	2.14	12	1	7.5	0.63	0.08	0.34	0.36	0.03	
16	0.87	11.5	10	1.11	1	2	27	1	9	-0.17	-0.88	-0.78	-1.48	-1.5	
17	0.99	15.67	13	1.51	0	2.4	25	5.5	12	-0.5	-1.26	-1.26	-1.67	-1.18	
18	1.23	11.59	8.83	1.02	1	1.85	18	5	6.5	-0.42	-1.29	-1.39	-1.24	-2.36	
18	1.49	9.22	7.83	1.35	0	1.33	22	4	6	-0.69	-1.45	-0.93	-1.21	-1.6	
20	1.41	10.16	11	1.36	1	1.77	15	4	8	0.44	-0.71	-0.31	-1.03	-0.97	
21	2.3	10.65	10	1.27	0	1.85	12	4	6.5	-2.13	-2.24	-2.34	-1.81	-1.88	

INTERVALO PRÉ_PÓS – intervalo de tempo entre o raio X pré e pós GH; IC – idade cronológica; IO – idade óssea; Tempo de GH – tempo de uso de GH no raio X pós GH; 4M:- 0 – ausência de IV metacarpo curto, 1 - presença de IV metacarpo; H1_H2 - relação H1/H2.

B – ângulo epifiseal; C – disparidade fiseal rádio ulnar; H1 – altura lateral máxima radial; MT1 – I metacarpo; MT2 – II metacarpo; MT3 – III metacarpo; MT4 – IV metacarpo; MT5 – V metacarpo.

CONTINUAÇÃO TABELA 8.2.3 – MEDIDAS REALIZADAS NOS RAIOS X PÓS TRATAMENTO COM GH

Nome	P1	P2	P3	P4	P5	M2	M3	M4	M5	D1	D2	D3	D4	D5
1	-0.35	-1.65	-1.24	-1.05	-1.25	-0.08	0.4	0.56	0	-0.82	1	-1.27	-1.09	-1.6
2	-0.19	-1.5	-1.1	-1.1	-2.53	-2.15	-1.27	-1.21	-2.5	1.75	1.6	2.8	0.82	1.22
3	0.86	0.12	0.53	0.77	-0.45	-0.32	0.58	0.29	-0.41	0.18	-0.19	0.14	-0.29	0.14
4	-1	-1.65	-1.11	-1.31	-2.1	-0.55	-1.1	-1.35	-1.41	-0.13	-0.08	0.08	-0.61	-0.77
5	0.53	-1.15	-1	-0.55	-1.25	0.07	-0.93	-0.37	-0.71	1	0.5	0.72	-0.46	0.9
6	0.23	-0.2	-0.13	-0.57	-0.67	0.5	0.5	0.25	0.33	0.78	0.44	0.78	0.57	0.43
7	-0.05	-1.83	-1.17	-0.88	-1.55	-0.55	0	0.22	0.19	-0.71	-0.82	-0.67	-0.5	0.16
8	-0.35	-2.15	-1.95	-1.55	-2.19	-1.61	-1.27	-0.37	-0.71	-0.82	-1	0.01	-0.18	-0.6
9	1.05	0.04	0.48	0.18	0.41	1.36	1.56	1.41	1.5	1.85	2.9	4	2.92	3.45
10	1.14	-0.17	-0.12	-0.28	0.2	0	0	-0.33	-0.5	0.36	1	1	1.17	1.82
11	1.18	1.35	2.06	2.71	1.92	1.92	1.69	1.54	0.5	2.7	2.55	2.5	3.67	3.57
12	0.51	0.09	0.7	0.87	0.03	-1	-0.13	0.25	-1.87	1.91	0.71	1.14	0.64	0.24
13	1.04	0.85	1.48	1.58	0.9	1.11	1.79	1.9	1.82	1.2	1.58	1.61	1.69	1.15
14	1.73	-0.5	-0.37	0.04	0.4	-0.28	1	0.65	0.94	3.87	3.25	3.92	3.23	3.08
15	1.86	1.08	0.92	0.32	0.45	1.67	1.05	1.33	1.44	1.78	0.54	1.42	1.17	0.17
16	-0.89	-0.17	-0.39	0.18	-0.18	-1.5	-0.62	-0.35	0.07	0.31	0.36	-0.09	0	0.73
17	0.2	-1.36	-1.16	-0.75	-0.89	-0.06	-0.82	-0.23	-0.25	0.07	0.36	0.54	0.21	0.08
18	0.23	-1.4	-1.24	-1.55	-1.25	-0.85	-0.93	-0.37	0	-0.82	-0.5	0.09	-0.18	-0.6
18	0.44	-0.25	-0.35	-0.1	-0.2	0.54	0.07	0.57	0.35	0.92	0.1	-0.2	-0.01	0.11
20	0.67	-0.17	0.5	-0.08	-0.8	0.28	0	0.78	-1.06	-3.21	1	0.58	0.75	-0.25
21	-0.05	-1.48	-1.69	-1.64	-1.06	-0.78	-0.94	-0.35	-0.28	-0.85	0.18	0.36	0.83	0.73

P1 – I falange proximal; P2 – II falange proximal; P3 – III falange proximal; P4 – IV falange proximal; P5 – V falange proximal; M2 - II falange medial; M3 - III falange medial; M4 - IV falange medial; M5 - V falange medial; D1 - I falange distal; D2 - II falange distal; D3 - III falange distal; D4 - IV falange distal; D5 - V falange distal.

TABELA 8.2.4 – MEDIDAS REALIZADAS NOS RAIOS X PRÉ TRATAMENTO COM E2

Nome	IC	IO	TEMPO GH	TEMPO PRÉ E2	4M	H1_H2	B	C	H1	MT1	MT2	MT3	MT4	MT5
1														
2														
3														
4	15.67	13	1.92	0.07	0	2.2	12	4	11	-1.85	-2.31	-1.92	-1.67	-2.68
5	13.25	12	3.09	0.52	0	2.67	14	4	8	-1.43	-1.73	-0.88	-1	-1.94
6														
7	13	11	3.05	0.58	0	2.22	12	2	10	-0.11	-0.97	-0.18	-0.33	-0.13
8														
9														
10	16.08	12	2.72	0.18	0	1.31	12	2.5	8.5	1.4	-0.15	0.09	-0.29	-0.37
11														
12														
13	15.16	12	0.61	0.35	0	3.14	10	5	11	1.23	-0.15	0.58	0.63	0.25
14	14.58	11	2.07	0.07	0	2.2	19	5	11	0.07	-0.39	-0.15	-0.29	0.51
15														
16														
17	15.67	13	1.51	0.04	0	2.4	25	5.5	12	-0.5	-1.26	-1.26	-1.67	-1.18
18														
18														
20														
21														

IC – idade cronológica; IO – idade óssea; TEMPO GH – tempo de uso de GH; TEMPO PRÉ E2 – tempo do raio X antes do início do E2; 4M: 0 – ausência de IV metacarpo curto, 1 - presença de IV metacarpo curto; H1_H2 – relação H1/H2; B – ângulo epifiseal; C – disparidade fiseal rádio ulnar; H1 – altura lateral radial máxima; MT1 - I metacarpo; MT2 – II metacarpo; MT3 – III metacarpo; MT4 – IV metacarpo; MT5 – V metacarpo.

CONTINUAÇÃO TABELA 8.2.4 – MEDIDAS REALIZADAS NOS RAIOS X PRÉ TRATAMENTO COM E2

Nome	P1	P2	P3	P4	P5	M2	M3	M4	M5	D1	D2	D3	D4	D5
1														
2														
3														
4	-0.8	-1.59	-0.76	-1.58	-2.28	-1	-0.5	-1.41	-1.5	0.78	1.27	0.92	0.21	0.08
5	-1	-2.04	-1.67	-1.5	-2.1	-0.55	-1.37	-1.1	-1.41	-0.13	-0.5	-0.69	-0.61	0
6														
7	-0.28	-0.17	0.29	-0.48	-0.55	-0.28	-0.53	-0.33	-0.12	-0.36	-0.1	-0.25	-0.08	-0.67
8														
9														
10	2.18	0.65	0.74	1.19	1.15	0.55	1	1.15	1.53	1.2	2	1.61	1.31	2.31
11														
12														
13	0.36	0.27	0.92	0.77	0.4	0.55	1.53	1.4	1.53	0.53	1.58	1.23	1.31	1.54
14	1.73	-0.5	-0.37	0.04	0.4	-0.28	1	0.65	0.94	3.87	3.25	3.92	3.23	3.08
15														
16														
17	0.2	-1.36	-1.16	-0.75	-0.89	-0.06	-0.82	-0.23	-0.25	0.07	0.36	0.54	0.21	0.08
18														
18														
20														
21														

P1 – I falange proximal; P2 – II falange proximal; P3 – III falange proximal; P4 – IV falange proximal; P5 – V falange proximal; M2 - II falange medial; M3 - III falange medial; M4 - IV falange medial; M5 - V falange medial; D1 - I falange distal; D2 - II falange distal; D3 - III falange distal; D4 - IV falange distal; D5 - V falange distal.

TABELA 8.2.5 – MEDIDAS REALIZADAS NOS RAIOS X PÓS TRATAMENTO COM E2

Nome	IC	IO	TEMPO GH	TEMPO	4M	H1_H2	B	C	H1	MT1	MT2	MT3	MT4	MT5
1														
2														
3														
4	16.99	13.6	1.25	3.24	0	2.17	12	4.5	13	-1.26	-1.55	-1.24	-1.31	-2.25
5	15.16	13	1.39	5	0	2	14	4	8	-1.08	-1.53	-0.34	-0.76	-1.25
6														
7	14.84	13	1.26	4.89	0	2.5	18	3.5	15	1.23	1.53	-0.47	-0.76	-0.89
8														
9														
10	16.81	13	0.55	3.45	1	1.45	9	2.5	8	1.23	-1.26	-0.61	-0.76	-0.53
11														
12														
13	16.53	13	1.02	1.98	0	2.89	15	6	13	1.23	-0.21	0.58	0.45	0.53
14	15.93	13	1.28	3.4	0	2.64	18	6.5	14.5	1.04	-0.47	-0.08	0.15	0.53
15														
16														
17	17.16	13.5	1.45	3	0	1.86	18		13	-0.08	-1.28	-1.1	-1.46	-1.55
18														
18														
20	13.5	13	0.83	4.7	1	3.11	28	6	14	1.61	0.05	0.84	0.15	0.53
21														

IC – idade cronológica; IO – idade óssea; TEMPO GH – tempo de uso de GH após 1 ano de início de E2; TEMPO – tempo de uso de E2; 4M: 0 – ausência de IV metacarpo curto, 1 – presença de IV metacarpo curto; H1_H2 – relação H1/H2; B – ângulo epifiseal; C – disparidade fiseal rádio ulnar; MT1 – I metacarpo; MT2 – II metacarpo ; MT3 – III metacarpo; MT4 – IV metacarpo; MT5 – V metacarpo.

CONTINUAÇÃO TABELA 8.2.5 – MEDIDAS REALIZADAS NOS RAIOS X PÓS TRATAMENTO COM E2

Nome	P1	P2	P3	P4	P5	M2	M3	M4	M5	D1	D2	D3	D4	D5
1														
2														
3														
4	-0.25	1.29	-0.53	-1.41	-1.33	-0.48	0.31	-1.17	-1.31	1.03	1.57	0.76	0.47	1.15
5	-0.05	-1.59	-0.96	-0.96	-1.44	-0.37	-1.05	-0.82	-0.87	0.43	0.36	0.54	-0.14	0.85
6														
7	0.7	-0.68	0.24	-0.12	-0.89	0.56	0.61	1.23	1	1.5	1.27	0.92	0.93	1.23
8														
9														
10	1.7	0.23	0.04	0.08	0.5	0.56	0.89	0.94	1.62	0.78	2.18	1.69	1.64	2
11														
12														
13	0.7	0.68	1.24	1.33	0.78	0.87	1.44	1.82	1.62	1.14	1.73	1.3	1.64	1.61
14	2.2	0.91	1.24	0.92	1.33	0.56	1.44	1.23	1.62	4.71	4	3.61	3.07	3.92
15														
16														
17	0.5	-0.38	-0.53	-0.09	-0.77	-0.16	-0.58	0.26	-0.37	-0.08	0.7	0	0.1	-0.05
18														
18														
20	2.7	1.82	1.64	1.33	0.78	1.81	2	1.82	0.37	-2.78	3.09	1.31	1.64	0.85
21														

P1 – I falange proximal; P2 – II falange proximal; P3 – III falange proximal; P4 – IV falange proximal; P5 – V falange proximal; M2 – II falange medial; M3 – III falange medial; M4 – IV falange medial; M5 – V falange medial; D1 – I falange distal; D2 – II falange distal; D3 – III falange distal; D4 – IV falange distal; D5 – V falange distal.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARIAS-CAZORLA S, RODRIGUEZ-LARRALDE A. Metacarpophalangeal pattern profiles in Venezuelan anducasoid samples compared. *Am J Phys Anthropol.* 1987 May;73(1):71-80.

BINDER G, RENZ A, MARTINEZ A, KESELMAN A, HESSE V, RIEDL SW, et al. Shox haploinsufficiency and Leri-Weill dyschondrosteosis: prevalence and growth failure in relation to mutation, sex, and degree of wrist deformity. *JCE&M.* 2004;89(9):4403-8.

BINDER G, SCHWARZE C, RANKE M. Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone. *JCE&M.* 2000;85(1):245-9.

BINDER G, FRITSCH H, SCHWEIZER R, RANKE M. Radiological signs of Leri-Weill dyschondrosteosis in Turner syndrome. *Horm Res.* 2001;55:71-6.

BUTLER M, KUMAR R, DAVIS M, GALE D, DAHIR G, MEANEY F. Metacarpophalangeal pattern profiles analysis in Noonan Syndrome. *Am J of Medical Genetics.* 2000;92:128-131.

BUTLER M, MEANEY F, KALER S. Metacarpophalangeal Pattern Profile Analysis in Clinical Genetics: An Applied Anthropometric Method. *Am J of Physical Anthropology.* 1986;70:195-201.

CLEMENT-JONES M, SCHILLER S, RAO E, BLASCHKE RJ, ZUNIGA A, ZELLER R, et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Human Molecular Genetics.* 2000;9(5):695-702.

DAVENPORT ML. Evidence for early initiation of growth hormone and transdermal estradiol therapies in girls with Turner syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 2006 Jul;16 Suppl A:S91-7.

ELSHEIKH M, DUNGER DB, CONWAY GS, WASS JAH. Turner's syndrome in adulthood. *Endocrine Reviews.* 2002 Feb;23(1):120-40.

FRIAS MLM, CASTILLA EE, PAZ JE. Descriptive system for congenital limb anomalies. *Teratology* 1977;15:163-170.

GARN SM, LEONARD WR, POZNANSKI AK. Applications of the pattern variability index (σ_z) to the quantification of dysmorphogenesis in the hand. *Am J Med Genet.* 1987 May;27(1):143-52.

GRAVHOLT CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2004 Dec;151(6):657-87. Review.

GREULICH WW, PYLE SI. Radiographic atlas of skeletal development of hand and wrist. Stanford, California: Stanford University Press, 1950.

HASSOLD T, BENHAM F, LEPPERT M. Cytogenetic and molecular analysis of sex-chromosome monosomy. *Am J Hum Genet.* 1988 Apr;42(4):534-41.

JACOBS P, DALTON P, JAMES R, MOSSE K, POWER M, ROBINSON D, et al. Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. *Ann Hum Genet.* 1997 Nov;61(6 pt):471-83.

KHATCHADOURIAN K, HUOT C, ALOS N, VLIET G, DEAL C. Impact of Characteristics and Clinical Factors on the Decision to Initiate Growth Hormone Treatment in Turner Syndrome. *Horm Res.* 2008;70:300-308.

KOSHO T, MUROYA K, NAGAI T, FUGIMOTO M, YOKOYA S, SAKAMOTO H, et al. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of SHOX: implications for development of Turner Syndrome. *JCE&M.* 1999;vol. 84(12):4613-21.

LAU YF. Gonadoblastoma, testicular and prostate cancers, and the TSPY gene. *Am J Hum Genet.* 1999 Apr;64(4):921-7. Review.

LAURENCIKAS E, ROSENBORG M. Swedish Metacarpophalangeal Standards compared with previously published norms. *Acta Radiol.* 2000;41:498-502.

LAURENCIKAS E, SODERMAN E, DAVENPORT M, JORULF H, SAVENDAHL L. Metacarpophalangeal pattern profile analysis as a tool for early diagnosis of Turner Syndrome. *Acta Radiol.* 2005;4:424-429.

LAURENCIKAS E, SÖDERMAN E, GRIGELIONIENE G, HAGENÄS L, JORULF H. Metacarpophalangeal pattern profiles analysis in Leri-Weill Dyschondrosteosis. *Acta Radiol.* 2005;2:200-7.

LAURENCIKAS E, SÄVENDAHL L, JORULF H. Metacarpophalangeal pattern profile analysis: Useful diagnostic tool for differentiating between dyschondrosteosis, Turner Syndrome, and hypochondroplasia. *Acta Radiol.* 2006 Jan;5:518-524.

LIPPE B. Turner syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1991 Mar;20(1):121-52. Review.

LIPPE B. Turner Syndrome. In: Serling MA, editor. *Pediatric Endocrinology.* Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1996;387-421.

NILSSON O, MARINO R, DE LUCA F, PHILLIP M, BARON . Endocrine regulation of the growth plate. *Horm Res.* 2005;64(4):157-65.

OGATA T, MATSUO N, FUKUSHIMA Y, SAITO M, NOSE O, MIHARU N, et al. FISH analysis for apparently simple terminal deletions of the X chromosome: identification of hidden structural abnormalities. *Am J Med Genet.* 2001 Dec;15104(4):307-11.

PARK E. Radiological Anthropometry of the hand in Turner's syndrome. Am. J. Anthropol. 1977;46:463-470.

POZNANSKI AK, GARN SM, NAGY JM, GALL JC JR.
Metacarpophalangeal pattern profile in the evaluation of skeletal malformations. Radiology. 1972 Jul;104(1):1-11.

RAO E, WEISS B, FUKAMI M, RUMP A, NIESLER B, MERTZ A, et al.
Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. Nat Genet. 1997 May;16(1):3-4.

RAO E, BLASCHKE RJ, MARCHINI A, NIESLER B, BURNETT M, RAPPOLD GA.
The Leri-Weill and Turner syndrome homeobox gene SHOX encodes a cell-type specific transcriptional activator. Hum Mol Genet. 2001 Dec 15;10(26):3083-91.

RAPPOLD GA, FUKAMI M, NIESLER B, SCHILLER S, ZUMKELLER W, BETTENDORF, et al. Deletions of the Homeobox Gene SHOX (Short Stature Homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. JCE&M. 2002;87(3):1402-06.

TAUBER M, LOUNIS N, COULET J, BAUNIN C, CAHUZAC JP, ROCHICCIOLI P, et al. Wrist anomalies in Turner syndrome compared with Leri-Weill dyschondrosteosis: a new feature in Turner syndrome. Eur J Pediatr. 2004;163:475-481.

UEMATSU A, YORIFUJI T, MUROI J, KAWAI M, MAMADA M, KAJI M, et al.
Parental origin of normal X chromosomes in Turner syndrome patients with various karyotypes: implications for the mechanism leading to generation of a 45,X karyotype. Am J Med Genet. 2002 Aug 1;111(2):134-9. Review.

WEISE M, DE-LEVI S, BARNES KM, GAFNI RI, ABAD V, BARON J. Effects of estrogen on growth plate senescence and epiphyseal fusion. Proc Natl Acad Sci USA. 2001 Jun 5;98(12):6871-6.

WOLPERT L. Mechanisms of limb development and malformations. 1976;32:65-70.

ZINN AR, ROSS JL. Molecular analysis of genes on Xp controlling Turner syndrome and premature ovarian failure (POF). Semin Reprod Med. 2001 Jun;19(2):141-6. Review.

FONTES CONSULTADAS

FONTES CONSULTADAS

Normalização para apresentação de Dissertações e teses - Faculdade De Ciências Médicas Da Santa Casa De São Paulo Pós-Graduação.

RESUMO

A síndrome de Turner (ST) é caracterizada principalmente por baixa estatura e alterações esqueléticas, entre outras características.

Objetivo: Analisar a influência do tratamento com hormônio de crescimento (GH) nas alterações esqueléticas de mãos e punhos em pacientes com ST.

Pacientes e Métodos: Raios X de mãos e punhos de 21 pacientes com diagnóstico de ST foram avaliados antes e após um ano de tratamento com GH; com idade cronológica média de 9,2 (3,4) e 10,8 (3,4) anos e idade óssea de 7,7 (2,9) e 9 (2,9) pré e pós GH, respectivamente. Nós avaliamos o perfil metacarpofalangeano, avaliação de presença de deformidade de Madelung e medidas H1, H2, B e C, totalizando 42 radiografias.

Resultados: Nossos resultados mostram que as pacientes com ST apresentam principalmente redução do tamanho dos IV e V metacarpos, com média do escore z do MCP -0,9 e -1, respectivamente. O II metacarpo tem tendência de ser menor em relação ao I. A prevalência de deformidade de Madelung foi de 9,5% neste grupo. Ao tratamento com GH, todos os ossos da mão apresentaram crescimento significativo ($p < 0,05$), principalmente das falanges distais em relação aos metacarpos. Não houve correlação das medidas ósseas com o escore z de estatura no início ou após o uso do GH.

Conclusão: As pacientes com ST apresentam redução do tamanho dos ossos da mão e o uso do GH a curto prazo leva a um aumento de todos os ossos, sendo observado maior aumento das falanges distais em relação aos metacarpos.

Palavras-chave: Perfil metacarpofalangeano (MCP), Baixa estatura, Síndrome de Turner, Hormônio de crescimento, Idade óssea.

ABSTRACT

ABSTRACT

Turner Syndrome (TS) is characterized mainly for short stature and skeletal abnormalities, among others.

Objective: Analyze the influence of the treatment with growth hormone (GH) in hands and wrists abnormalities of TS patients.

Patients and Methods: X rays of hands and wrists in 21 TS patients, were analyzed before and after one year GH treatment; mean chronological age was 9,2 (3,4) and 10,8 (3,4) and bone age between 7,7 (2,9) and 9 (2,9). We evaluated the metacarpophalangeal pattern profile (MCP), the presence of Madelung's deformity and, H1, H2, B and C measurements, in a total of 42 radiographs.

Results: Our results point out that patients with TS show, mostly, reduced size of the IV and V metacarpal bones, with average z score from MCP - 0,9 and -1, respectively. The II metacarpal bone tends to be smaller when compared to the I. The prevalence of Madelung's deformity was 9,5 % of this group. After one year of GH treatment, all hand bones showed significant growth ($p < 0,05$), specially in the distal phalanges regarding to the metacarpal bones. There was no correlation between the bone measurements and the z score of stature at the beginning or after the use of GH.

Conclusion: TS patients show shortening of all hand bones, and the use of GH for a short term leads to the increase of all bones, mostly in distal phalanges regarding to metacarpal bones.

Key-words: Metacarpophalangeal pattern profile (MCP), Short stature, Turner Syndrome, Growth Hormone, Bone age.

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 Deformidade de *Madelung*.

Figura 2.2. Escoliose.

Figura 2.3. IV metacarpo curto e desnível entre rádio e ulna.

Figura 2.4. Ossos da mão.

Figura 2.5. Imagens comparativas de Síndrome de Turner e Léri-Weill.

Figura 4.1.1. Altura lateral máxima e mínima da epífise radial distal.

Figura 4.1.2. Ângulo epifiseal.

Figura 4.2. Disparidade fiseal rádio-ulnar distal.

Figura 4.3. Métodos de Avaliação do IV metacarpo curto.

Figura 5.1. Comparação das médias MCPP nas pacientes com ST.

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1. Tipos e freqüências de cariótipos.

Tabela 5.1. Comparação das médias (desvio padrão) das medidas ósseas antes e após tratamento com GH e estradiol nas pacientes com ST.

Tabela 5.2. Comparação das médias (DP) do MCPP das falanges distais antes e após tratamento com GH e estradiol nas pacientes com ST.

Tabela 5.3. Comparação das médias (DP) do MCPP das falanges médias antes e após tratamento com GH e estradiol nas pacientes com ST.

Tabela 5.4. Comparação das médias (DP) do MCPP das falanges proximais antes e após tratamento com GH e estradiol nas pacientes com ST.

Tabela 5.5. Comparação das médias (DP) do MCPP dos metacarpos antes e após tratamento com GH e estradiol nas pacientes com ST.

Tabela 5.6. Comparação dos deltas (pré e pós GH) do escore z de metacarpos e falanges proximais, médias e distais.

APÊNDICE



IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS
 Rua Dr. Cesário Mota Júnior, 112 Santa Cecília CEP 01277900 São Paulo –SP
 PABX (11) 21767000 Ramais: 5710/5502 – telefax- 2176.7041
 E-mail: eticamed@santacasasp.org.br

São Paulo, 18 de outubro de 2006.

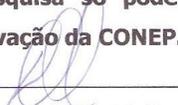
Projeto nº311/06
 Informe este número para
 identificar seu projeto no CEP

Ilmo.(a).Sr.(a).

Dra. Gabrielle Aparecida Lopes Reis
 Departamento de Pediatria

O Comitê de Ética em Pesquisa da ISCMSP, em reunião extraordinária, dia **16/08/2006** e no cumprimento de suas atribuições, após revisão do seu projeto de pesquisa: "**Avaliação da influência do gene SHOX em pacientes com baixa estatura mesomélica e em pacientes com Síndrome de Turner e a Correlação Radiológica da deformidade de Madelung**", emitiu parecer com pendências e nesta data enquadrando-o na seguinte categoria:

- Aprovado (inclusive TCLE) ;**
- Com pendências** há modificações ou informações relevantes a serem atendidas em 60 dias, (enviar as alterações em duas cópias);
- Retirado**, (por não ser reapresentado no prazo determinado);
- Não aprova:** e
- Aprovado** (inclusive os TCLE- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão), e encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – MS -CONEP, a qual deverá emitir parecer no prazo de 60 dias.
Informamos, outrossim, que, segundo os termos da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde a pesquisa só poderá ser iniciada após o recebimento do parecer de aprovação da CONEP.


Prof. Dr. Daniel R. Muñoz

Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa –ISCMSP

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)