



INVESTIGAÇÃO DE CROMOSSOMO Y EM CASOS DE SÍNDROME DE TURNER EM ALAGOAS

Y CHROMOSSOME INVESTIGATION IN ALAGOAS TURNER SYNDROME CASES

(Rayane Ferreira da Silva, Susane Vasconcelos Zanotti, Isabella Lopes Monlleo, Reginaldo José Petrolí)

Resumo: A Síndrome de Turner é uma das principais anormalidades cromossômicas, observada em aproximadamente 1:2.500 recém-nascidos do sexo feminino, decorrente da presença de um cromossomo X e perda parcial ou total do segundo cromossomo sexual. O diagnóstico é realizado pelo cariótipo. As principais características clínicas observadas são: distúrbios do desenvolvimento esquelético, problemas cardiovasculares, endócrinos, reprodutores e psicossociais. Indivíduos acometidos por esta síndrome podem apresentar material derivado do cromossomo Y, o que pode contribuir para o desenvolvimento de neoplasias gonadais. A investigação de marcadores de cromossomo Y pode ser realizada pela reação em cadeia da polimerase. O objetivo desta pesquisa foi investigar marcadores de cromossomo Y em 20 casos com diagnóstico clínico e citogenético de Síndrome de Turner atendidos em um Serviço de Genética Clínica de Alagoas. Para a análise molecular, inicialmente foi realizada a extração de DNA genômico, seguida da reação em cadeia da polimerase para a amplificação dos marcadores: *DYZ1*, *DYZ3*, *SRY* e *ZFY*. Para evitar resultado falso positivo, todos os ensaios foram realizados por indivíduos do sexo feminino, desde a coleta do material biológico para a extração de DNA até as análises moleculares. Dos 20 casos analisados, 95% não apresentaram nenhum dos fragmentos e 5% apresentaram os quatro marcadores: *DYZ1*, *DYZ3*, *ZFY* e *SRY*, indicando mosaïcismo com a presença de sequências de Y em sua constituição cromossômica. O presente estudo proporcionou o diagnóstico molecular especializado para os 20 casos de Síndrome de Turner e contribuiu para o fortalecimento do Laboratório de Genética Molecular Humana do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes.

Palavras-Chave: Síndrome De Turner; Reação em Cadeia da Polimerase; Cromossomo Y.

Abstract: Turner Syndrome is one of the major chromosomal abnormalities, seen in approximately 1: 2,500 female newborns, characterized by a X chromosome and partial or total loss of the second sex chromosome. The aim of this study was to investigate the Y chromosome markers in 20 cases with clinical and cytogenetic Turner Syndrome diagnostic. All experiments were carried in the Laboratório de Genética Molecular Humana. The present study provided the establishment of the genetic-clinical profile and specialized molecular diagnosis for the 20 cases treated in the Hospital Universitário Professor Alberto Antunes.

Keywords: Turner Syndrome; Polymerase Chain Reaction, Y Chromosome.



Em relação ao perfil cognitivo, estes indivíduos tendem a apresentar facilidade nos aspectos verbais e dificuldade na coordenação motora e no processamento visual do espaço (BAKER; REISS, 2016). Estas dificuldades são decorrentes, provavelmente, de alterações dos genes presentes no cromossomo X (SKUSE, 2005; BAKER; REISS, 2016). Nesta casuística 15% relataram dificuldades de aprendizagem e 5%, em matemática, especificamente.

As malformações cardiovasculares representam um dos aspectos mais graves que se manifestam nos indivíduos com ST e potencialmente fatais. Habitualmente, estas condições estão associadas a monossomia do X (SPERLING, 2014). Nesta pesquisa, 20% apresentaram complicações cardiovasculares, com coarctação da aorta com persistência do canal arterial (PCA), taquicardia e ectasia da raiz da aorta (Quadro 1).

Entre os casos com problemas cardiovasculares, todos apresentaram cariótipo 45,X (Quadro 1). Estes achados intensificam as pesquisas que apontam a monossomia como o cariótipo associado com os fenótipos mais graves (SPERLING, 2014; MARQUI *et al.*, 2016).

Para citogenética, Turnpenny e Ellard (2012) apontam que a monossomia do cromossomo X é o cariótipo mais frequente nos casos de ST com cerca de 46%, outras anormalidades também podem ser observadas, como mosaicismo, deleções, isocromossomo do X e cromossomo X em anel.

Os cariótipos observados nesta pesquisa demonstraram a presença de 50% de monossomia do cromossomo X. O mosaico foi o segundo tipo de cariótipo mais encontrando, representando 35% do total. Já o isocromossomo do braço longo do X sem outra linhagem celular foi encontrado em 10% dos casos [46,X,i(Xq)]. Enquanto 5% dos exames mostraram deleção no braço curto do X [46, XX, delX (Xp.21.3)] (Quadro 1).

No Brasil, a idade do diagnóstico mencionado por Carvalho *et al.*, (2010) é por volta dos 13 anos utilizando a técnica de cariotipagem por bandeamento G. A média de idade do diagnóstico através do exame do cariótipo realizado neste



trabalho foi de aproximadamente 16 anos e 6 meses, variando entre 9 meses até 42 anos (Quadro 1).

Isto demonstra a disparidade de idades para a conclusão do diagnóstico, alguns fatores podem explicar este achado, como o grau de manifestação do fenótipo, acesso ao sistema público de saúde e ao atendimento especializado, já que neste estudo, todos os sujeitos são procedentes do interior de Alagoas.

Quadro 1 - Os principais dados clínicos e citogenéticos para os 20 casos.

CASOS	IDADE NA PRIMEIRA CONSULTA	CARIÓTIPO	DADOS CLÍNICOS
Caso 1	13 anos	45,X [100]	Baixa estatura, orelhas com baixa implantação, tórax largo, palato alto amenorreia primária, pescoço curto e “alado”, baixa implantação capilar em formato de tridente, <i>cubitus valgus</i> hipodesenvolvimento sexual secundário, coarctação aórtica com PCA e estenose aórtica
Caso 2	18 anos	46, X, i(Xq) [50]	Baixa estatura, orelhas com baixa implantação, tórax largo, baixa implantação capilar em formato de tridente, <i>cubitus valgus</i> , amenorreia primária, hipodesenvolvimento sexual secundário e sobrepeso.
Caso 3	14 anos	45,X [40]	Baixa estatura, encurtamento do 4º metatarso, orelhas com baixa implantação, nevos pigmentados, palato alto, pescoço curto e “alado”, baixa implantação capilar em formato de tridente, hipodesenvolvimento sexual secundário, amenorreia primária e apresenta dificuldade em matemática.
Caso 4	25 anos	45,X [40]	Baixa estatura, encurtamento do 4º metatarso, orelhas com baixa implantação, tórax largo, palato alto, pescoço curto e “alado”, baixa implantação capilar em formato de tridente, hipodesenvolvimento sexual secundário, amenorreia primária.
Caso 5	18 anos	46,XX [13]/45,X [27]	Baixa estatura, encurtamento do 4º metacarpo, nevos pigmentados, pescoço curto e “alado”, <i>cubitus valgus</i> , baixa implantação capilar em formato de tridente, amenorreia primária, hipogonadismo hipergonadotrófico.



Caso 6	34 anos	45,X [25]	Baixa estatura, amenorreia primária, hipodesenvolvimento sexual secundário, hipogonadismo hipergonadotrófico.
Caso 7	15 anos	45,X [40]	Baixa estatura, encurtamento do 4° metatarso, tórax largo, baixa implantação capilar em formato de tridente, <i>cubitus valgus</i> , amenorreia primária, hipodesenvolvimento sexual secundário, ectasia da aorta com leve refluxo
Caso 8	16 anos	45,X[16]/46,X,r (X)	Baixa estatura, encurtamento do 4° metatarso, orelhas com baixa implantação, tórax largo, nevos pigmentados, pescoço curto e "alado", baixa implantação capilar em formato de tridente, <i>cubitus valgus</i> , amenorreia primária, hipodesenvolvimento sexual secundário, dificuldade de aprendizagem.
Caso 9	7 anos	45,X [30]	Baixa estatura orelhas com baixa implantação, tórax largo, palato alto, <i>cubitus valgus</i> pescoço curto e 'alado'.
Caso 10	11 anos	46, XX, del X (p.21.3) [50]	Baixa estatura, palato alto, tórax largo, <i>cubitus valgus</i> , hipodesenvolvimento sexual secundário, baixo peso e surdez.
Caso 11	9 anos	45,X[16]/46,X,r(X)[4]	Baixa estatura, palato alto, tórax largo com <i>pectus excavatum</i> , baixa implantação capilar em formato de tridente.
Caso 12	17 anos	45, X [50]	Baixa estatura, palato alto, tórax largo, baixa implantação capilar em formato de tridente, amenorreia primária, hipodesenvolvimento sexual secundário, hipogonadismo hipergonadotrófico e taquicárdica.
Caso 13	20 anos	45,X[30]/46,X,del(X)(q22;q28)[20]	Baixa estatura, palato alto, baixa implantação capilar em formato de tridente, <i>cubitus valgus</i> , amenorreia primária, hipodesenvolvimento sexual secundário.
Caso 14	20 anos	45,X[26]/46,XX[24]	Baixa estatura, encurtamento do 4° metatarso, <i>cubitus valgus</i> , amenorreia primária, hipodesenvolvimento sexual secundário e hipogonadismo hipergonadotrófico.
Caso 15	42 anos	46,XX[76]/46,Xi(X)(q10)[24]	Baixa estatura, nevos pigmentados, <i>cubitus valgus</i> , amenorreia primária, hipodesenvolvimento sexual secundário, hipogonadismo hipergonadotrófico.
Caso 16	9 anos	46,X,i(Xq) [20]	Baixa estatura, palato alto, tórax largo, unhas com implantação profunda.
Caso 17	9 meses	45,X[50]	Orelhas com baixa implantação, palato alto, tórax largo com <i>pectus excavatum</i> , pescoço curto e 'alado', coarctação aórtica com PCA e hipertensão.
Caso 18	29 anos	46,XX[58]/45,X[42]	Baixa estatura, <i>cubitus valgus</i> , amenorreia primária, hipodesenvolvimento sexual



V Jornada Acadêmica do HUPAA
Tecnologias em Saúde
27 - 29 de Novembro 2019

			secundário, hipogonadismo hipergonadotrófico, hipotireoidismo, sobrepeso.
Caso 19	12 anos	45,X [50]	Baixa estatura, nevos pigmentados, baixa implantação capilar na nuca e em formato de tridente, tórax largo, palato alto, <i>cubitus valgus</i> , amenorreia primária, hipodesenvolvimento sexual secundário.
Caso 20	3 anos	45,X[20]*	Baixa estatura, tórax alargado com hipertelorismo mamário, unhas hieverconvexas e de implantação profunda.

Legenda: A idade na primeira consulta se refere a primeira consulta realizado no SGC; os números entre colchetes são as metafases analisadas na citogenética. *Cariótipo realizado em outro estado.

Já no que se refere a análise molecular, Araújo *et al.*, (2008) e Marqui *et al.*, (2016) apontam que 4 a 60% dos indivíduos com ST podem possuir um cromossomo Y ou parte deste em sua constituição cromossômica e isto aumenta a probabilidade de desenvolvimento de tumores gonodais.

Dentre os casos aqui investigados, 95% não apresentaram nenhum dos fragmentos de Y. Vale ressaltar que isto não descarta a presença dos marcadores na amostra analisada. O caso 17 apresentou todos os fragmentos, indicando um possível mosaicismo críptico que não foi observado durante o exame citogenético, cujo cariótipo foi 45,X[50]. (Quadro 1).

O aconselhamento genético para este caso será realizado por uma equipe multidisciplinar, a qual analisará a possibilidade de gonadectomia profilática.

Todos os casos continuam sendo acompanhados por uma equipe multidisciplinar para observar a progressão dos tratamentos e das análises moleculares.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A investigação molecular foi realizada com sucesso os 20 indivíduos;
- Dezenove indivíduos não apresentaram os fragmentos investigados;

