

# VIII JORNADA ACADÊMICA DO HUPAA

Saúde digital: novas tecnologias na formação  
e atuação do profissional de saúde.



## SÍNDROME DE TURNER: UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

### *TURNER SYNDROME: A MULTIDISCIPLINARY APPROACH*

**Gabriela Maria de Andrade Correia**

Instituição Universidade Federal de Alagoas

<https://orcid.org/0000-0002-6559-9291>

**Rayane Ferreira da Silva**

Universidade Federal de Alagoas, Maceió-AL, Brasil

**Heloísa Cristina da Silva**

Universidade Federal de Alagoas, Maceió-AL, Brasil

**Diogo Lucas Lima do Nascimento**

Universidade Federal de Alagoas, Maceió-AL, Brasil

**Débora de Paula Michelatto**

Universidade Federal de Alagoas, Maceió-AL, Brasil

**Marshall Ítalo Barros Fontes**

Universidade Federal de Alagoas, Maceió-AL, Brasil

**Isabella Lopes Monlleó**

Universidade Federal de Alagoas, Maceió-AL, Brasil

**Reginaldo José Petroli**

Universidade Federal de Alagoas, Maceió-AL, Brasil

**Resumo:** A Síndrome de Turner (ST) é uma Desordem do Desenvolvimento do Sexo caracterizada por alterações numéricas e/ou estruturais no cromossomo X. A presença de fragmentos de cromossomo Y nos casos de ST estão diretamente relacionados com o desenvolvimento de tumores gonadais. Sendo assim, objetivamos investigar a presença ou ausência desses fragmentos em 28 casos de ST atendidos no SUS de Alagoas. Observamos que 7,14% da casuística apresentou fragmentos de Y, com maioria de procedência do interior (64,3%). A investigação de Y nesses casos amplia a abordagem diagnóstica e conhecimento dos casos de ST de Alagoas.

**Palavras-chave:** Desordem do Desenvolvimento do Sexo; Síndrome de Turner; Cromossomo Y.

**Abstract:** Turner Syndrome (TS) is a Disorder of Sex Development characterized by numerical and/or structural alterations in the X chromosome. Y chromosome fragments in patients with ST are associated with gonadal tumors. Thus, the aim this paper was to investigate the presence or absence of these fragments in 28



# VIII JORNADA ACADÊMICA DO HUPAA

Saúde digital: novas tecnologias na formação e atuação do profissional de saúde.



cases of TS seen at the SUS in Alagoas. We observed that 7.14% of the cases presented Y fragments, with the majority coming from the Alagoas countryside (64.3%). Y chromosome investigation in these cases broadens the diagnostic approach and knowledge of TS cases in Alagoas.

**Keywords:** Disorder of Sex Development; Turner Syndrome; Y Chromosome.

## 1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Turner (ST) é uma Desordem do Desenvolvimento do Sexo (DDS) caracterizada por alterações numéricas e/ou estruturais no cromossomo X, com prevalência de 1:2.500 nascidos vivos, sendo uma das síndromes de maior ocorrência no sexo feminino (HUANG *et al.*, 2021).

O diagnóstico da ST é exclusivamente citogenético e como achados clínicos, podemos citar dismorfias crânio-faciais, disgenesia gonadal primária com hipogonadismo hipergonadotrófico, drenagem linfática anormal, malformações cardiovasculares, em especial válvula aórtica bicúspide, coarctação de aorta, dilatação da aorta ascendente e prolapso de válvula mitral, malformações do sistema urinário, hipertensão arterial, déficit auditivo condutivo, neurossensorial ou misto e baixa estatura proporcionada (GRAVHOLT *et al.*, 2019).

Indivíduos com ST apresentam risco aumentado de desenvolver tumores gonadais, devido às anormalidades na organogênese das gônadas, que podem ser causados pela presença de fragmentos de cromossomo Y que não foram revelados pelo cariótipo (BUMBULIENÈ; VARYTÈ; GEIMANAITÈ, 2020 apud ALAM *et al.*, 2020).

A presença de fragmentos de cromossomo Y influencia na formação de tumores gonadais em casos de ST (HENTSCHKE M. R. *et al.*, 2019). De 2-50% desses casos podem apresentar fragmentos do cromossomo Y em sua constituição cromossômica (DABROWSKI, JOHNSON, PATEL *et al.*, 2020; GRAVHOLT *et al.*, 2017; VIUFF *et al.*, 2019). Para estes, a gonadectomia preventiva é indicada. No entanto, o processo que envolve a decisão do momento exato para a realização da retirada das gônadas disgenéticas requer acompanhamento a longo prazo com equipe



# VIII JORNADA ACADÊMICA DO HUPAA

Saúde digital: novas tecnologias na formação  
e atuação do profissional de saúde.



multidisciplinar com geneticistas, endocrinologistas, biomédicos, psicólogos, cirurgião pediátrico, biólogos, pediatra, bioeticista (MACIEL-GUERRA; GUERRA-JÚNIOR, 2019).

O Laboratório de Genética Molecular Humana do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas (LGMH/HUPAA/UFAL) é o único no estado de Alagoas que realiza a investigação de fragmentos de Y. Vale destacar que o LGMH/HUPAA/UFAL faz parte do serviço de genética clínica do HUPAA que é referência para atendimentos em DDS no estado de Alagoas.

Em Alagoas, a atenção dos casos de DDS por equipe multidisciplinar teve início em 2008, o que possibilitou, até o momento, o atendimento de aproximadamente 310 famílias com DDS 46,XX, DDS 46,XY e DDS associado a anormalidades cromossômicas, como a ST. Com o objetivo de ampliar e melhorar o diagnóstico e prognóstico dos casos de ST, a proposta deste trabalho foi a investigar fragmentos do cromossomo Y nos casos de ST atendidos no SGC/HUPAA/UFAL.

## 2 DESENVOLVIMENTO

### 2.1 Metodologia

Trata-se de uma pesquisa observacional com amostra constituída de 28 pessoas com diagnóstico clínico e citogenético de ST, independentemente da idade, atendidos no SGC/HUPAA/UFAL entre maio de 2008 e setembro de 2022. O presente trabalho apresenta aprovação do comitê de ética da UFAL (CAAE:40078620.4.0000.5013) e todos os participantes concordaram em participar da pesquisa mediante assinatura do Termo de Consentimento de Livre e Esclarecido (TCLE).

Os experimentos foram realizados no LGMH/ HUPAA/UFAL, que consistiram na extração de DNA genômico de sangue periférico, pelo método fenólico (SAMBROOK, 1989). Os DNAs extraídos foram quantificados e sua integridade foi verificada em gel de agarose 0,8%. Para a amplificação dos fragmentos de cromossomo Y: XES, DYZ3, TSPY, que compreendem regiões de



# VIII JORNADA ACADÊMICA DO HUPAA

Saúde digital: novas tecnologias na formação  
e atuação do profissional de saúde.



braço longo, braço curto e centrômero do cromossomo Y, foram utilizadas as PCRs convencional e NESTED. Todos os experimentos, desde a coleta da amostra de sangue periférico para extração de DNA até as PCRs, foram realizados por pessoas do sexo feminino, evitando a contaminação das amostras por células 46,XY.

As investigações iniciaram-se com a PCR convencional, seguida pela NESTED. A PCR NESTED é realizada com primers internos aos utilizados na PCR convencional, isso aumenta a chance de detecção de mosaicismos de baixo grau. Todas as PCRs foram realizadas utilizando controles 46,XX, 46,XY e controle branco. Os produtos das PCRs foram analisados em gel de agarose 1%, para observação da presença ou ausência do fragmento de interesse, através do marcador de peso molecular. Por fim, os géis foram fotografados e arquivados para análises dos resultados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Foram investigados 28 indivíduos com diagnóstico citogenético de ST. A idade variou de 2 meses a 40 anos na primeira consulta. Desses, 35,7% são provenientes da capital e 64,3% do interior do estado de Alagoas. Como em Alagoas 2/3 da população residem no interior, já era esperado um maior número de pacientes provenientes do interior do estado. Esses dados mostram que é necessário um serviço especializado para atenção desses casos no interior, o que poderia facilitar o tratamento e seguimento de cada caso.

O fragmento de Y foi observado em duas pacientes, configurando 7,14% da casuística. Nossos dados corroboram com a literatura, visto que cerca de 4-60% dos casos de ST podem apresentar fragmentos do cromossomo Y em sua constituição cromossômica (MARQUI *et al.*, 2015).

A gonadectomia profilática é indicada para os casos de ST positivos para fragmentos do cromossomo Y. Segundo Barbosa e colaboradores (2021), a PCR para investigação de fragmentos do cromossomo Y foi positiva em 12,8% dos casos participantes do estudo (total amostral de 109). Além disso, a PCR ajuda na elucidação dos casos de mosaicismos de baixo grau, ainda de acordo com o mesmo autor (BARBOSA *et al.*, 2021).



# VIII JORNADA ACADÊMICA DO HUPAA

Saúde digital: novas tecnologias na formação e atuação do profissional de saúde.



A avaliação multidisciplinar dos casos de ST é tarefa fundamental e indispensável para o correto diagnóstico e melhor prognóstico dos afetados. Todos os casos de ST do SGC/HUPAA/UFAL são assistidos por equipe multidisciplinar composto por bioeticista, cirurgiões, endocrinologista, enfermagem, geneticistas, pediatra e psicólogos, que se reúnem mensalmente para discussão de cada caso. Os dois casos que apresentaram fragmentos de Y neste estudo serão discutidos quanto a possibilidade de gonadectomia profilática pelo cirurgião da equipe e acompanhamento periódico. Já os que não revelaram fragmentos de Y, que compreende 92,86% dos casos aqui investigados, permanecerão em investigação, uma vez que esses resultados não descartam a possibilidade de fragmentos de Y nessa casuística. Novos primers assim como outras técnicas de investigação podem auxiliar na elucidação desses casos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do presente trabalho contribuíram para a ampliação do diagnóstico e do conhecimento das características clínicas, citogenéticas e moleculares dos casos de ST atendidos no SUS de Alagoas. Como perspectivas, os fragmentos de Y serão investigados nos casos de Disgenesia Gonadal 46,XX e DDS ovário testicular atendidos no SGC/HUPAA/UFAL, assim como os casos investigados neste trabalho e que não apresentaram os fragmentos estudados.

## REFERÊNCIAS

ALAM S.; BORO H.; GOYAL A.; KHADGAWAT R. 46, XY complete gonadal dysgenesis with pubertal virilisation due to dysgerminoma/gonadoblastoma. **BMJ Case Reports**. v. 13, n.7, jul. 2020. e235501. DOI: 10.1136/bcr-2020-235501.

BARBOSA, LENE GARCIA *et al.* Reconhecimento do cromossomo Y na síndrome de Turner usando sangue periférico ou tecido da mucosa oral. **Anais de Endocrinologia e Metabolismo Pediátrico**. v. 26, n.4, p. 272-277, 2021.

BUMBULIENĚ Ž.; VARYTĚ G.; GEIMANAITĚ L. Dysgerminoma in a Prepubertal Girl with Complete 46XY Gonadal Dysgenesis: Case Report and Review of the Literature. **Journal of**



# VIII JORNADA ACADÊMICA DO HUPAA

Saúde digital: novas tecnologias na formação  
e atuação do profissional de saúde.



**Pediatric and Adolescent Gynecology.** v. 33, n. 5, p. 599-601, out. 2020. DOI: 10.1016/j.jpag.2020.04.007. Epub 2020 May 5.

DABROWSKI E. *et al.* Síndrome de Turner com cromossomo Y: telarca espontânea, menarca e risco de malignidade. **Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology.** v. 33, n. 1, p. 10-14, 2020. DOI: 10.1016/j.jpag.2019.08.011

GRAVHOLT CH.; VIUFF MH.; BRUN S.; STOCHHOLM K.; ANDERSEN NH. Turner syndrome: mechanisms and management. **Nature reviews. Endocrinology.** v.15, n.10, p. 601-614, out. 2019. DOI: 10.1038/s41574-019-0224-4.

GRAVHOLT, C. H. *et al.* Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. **European Journal of Endocrinology.** v. 177, n. 3. p. 1-70, 2017.

HENTSCHKE M. R. *et al.* Gonadoblastoma bilateral em paciente com mosaicismo de síndrome de Turner: relato de caso e revisão de literatura. **FEMINA.** [S. l.], p. 1-6, 12 out. 2019.

HUANG AC.; OLSON SB.; MASLEN CL. A Review of Recent Developments in Turner Syndrome Research. **Journal of Cardiovascular Development and Disease.** v. 8, n. 11, p. 138, 23 out. 2021. DOI: 10.3390/jcdd8110138.

MACIEL-GUERRA, A. T.; GUERRA-JUNIOR, G. Menino ou Menina? Distúrbios da Diferenciação do Sexo. 3. ed. v. 1. Curitiba: APPRIS, 2019.

MARQUI, A. B. T. *et al.* Prevalência de sequências do Y e de gonadoblastoma em síndrome de Turner. **Revista Paulista de Pediatria.** v. 34, n. 1, p. 114-121, 2015.

VIUFF M.; SKAKKEBAEK A.; NIELSEN MM; CHANG S; GRAVHOLT CH. Epigenetics and genomics in Turner syndrome. **American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics.** v. 181, n. 1, p. 68-75, mar. 2019. DOI: 10.1002/ajmg.c.31683. Epub 2019 Feb 27.

SAMBROOK, E.F. Fritsch, T.E. Maniatis, Molecular Cloning: A Laboratory Manual. **Cold Spring Harbor.** New York, 1989.

