

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 contribuiram 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.

