



SÍNDROME DE TURNER

curso • **Biología molecular**

• HISTÓRICO

As características da Síndrome de Turner (ST) foram descritas em diferentes momentos da ciência. Em 1922, Rossle relatou a síndrome como “Nanismo de Origem Sexual”, condição que foi descrita de forma mais detalhada pelo cientista que deu nome à doença, Henry Turner. Muito embora a síndrome de Turner (ST) tenha sido caracterizada por Henry Turner em 1938, muitos estudos ainda se fizeram necessários para a melhor compreensão acerca do funcionamento linguístico e comunicativo desta população.

• ETIOLOGIA

A Síndrome Turner é uma aberração cromossômica numérica, como já descrito nos capítulos anteriores. Não há preferência por grupos étnicos específicos, entretanto está restrita a indivíduos do sexo feminino. Incide em cerca de 1:1800 a 1:5000 recém-nascidos do sexo feminino, sendo confirmada em pacientes fenotipicamente femininos pela presença de um cromossomo X e deleção total ou parcial do segundo cromossomo sexual, com uma ou mais características clínicas atribuídas à síndrome.

• ASPECTOS GENOTÍPICOS

Ainda que didaticamente se considere o cariótipo 45,X como o mais comum na Síndrome de Turner, aproximadamente em metade dos casos o aumento do número de células contadas em cariótipos demonstra uma frequência maior de indivíduos com mosaïcismo.

Alguns estudos sugerem que o cromossomo X materno pode expressar um gene ou mais, que possam influenciar na eficácia do GH, embora a presença do gene autossômico regulador do crescimento também pode contribuir para o crescimento espontâneo na ST. Os autores apresentam evidências da ação do cromossomo X na resposta do GH e na perda auditiva sensorineural na ST, manifestações comuns aos portadores desse distúrbio.



• ALTERAÇÕES FENOTÍPICAS

A expressão clínica da ST é variável, mas dentre as alterações mais comuns, destacam-se a baixa estatura, imaturidade do desenvolvimento sexual, pescoço curto na infância, anomalias renais e cardiovasculares.

1) Face e Crânio

O fenótipo inclui anomalias somáticas como complexo craniofacial de pequeno comprimento posterior e aumentado ângulo da base do crânio assim como retrognatismo. Além disso, percebemos frequentemente a face triangular, nariz pequeno, baixa implantação de cabelo.

2) Alterações visuais

No geral, as alterações incluem Ptose palpebral, estrabismo, catarata, nistagmo e miopia. Lentes corretivas e cirurgias oftalmológicas podem ser indicadas para correção.

3) Alterações audiológicas

Os pacientes normalmente apresentam lóbulo proeminente. Alguns estudos já constataram perdas auditivas condutivas e perdas auditivas sensorineurais. Entre a 20ª e 30ª décadas de vida, as mais comuns são as falhas neurosensoriais, que quando descobertas na fase adulta apresentam rápida progressão, ocasionando presbiacusia precoce.

Além disso, constatou-se a presença de alterações auditivas como as otites médias crônicas e recorrentes, que não se sabe exatamente o mecanismo, mas são em parte explicadas pela presença do palato em ogiva que levaria a distúrbios respiratórios. Esses, por sua vez, dificultariam a eliminação das secreções, o que pode de certa forma facilitar as infecções, bem como necessidade de intervenção cirúrgica.



Existem também diversas teorias que tentam explicar a perda auditiva na ST de outras formas. Algumas pesquisas afirmam que os índices fisiológicos de estrógeno parecem exercer um possível efeito protetor na audição e como os indivíduos com ST são biologicamente deficientes nesse hormônio apresentam início de presbiacusia mais cedo se comparado à população normal.

No geral, poucos indivíduos com ST necessitam de aparelhos de amplificação sonora auditiva individual (AASI).

4) Alterações na linguagem

Nas avaliações de linguagem, foram relatados pequenos episódios de fala perseverativa, porém o grupo com ST parece evidenciar menor probabilidade de intervenção nas áreas de linguagem e fala do que em outras síndromes relacionadas ao cromossomo sexual.

Considerando as habilidades da linguagem, foram identificadas duas delas como deficientes:

4.1. Reconhecimento automático das cores e do léxico (conjunto de palavras que pertencem a uma mesma área de conhecimento)

4.2. Fluência oral, explicado justamente pelo déficit generalizado no acesso lexical de certas palavras.

5) Alterações cognitivas

De acordo com alguns estudos, em que portadores da Síndrome foram submetidos à testes cognitivos, foram registrados prejuízos na performance de habilidades verbais e espaciais, sendo o prejuízo maior nas atividades que demandavam memória de trabalho. A explicação disso foi sugerida em outro estudo comparando as regiões frontoparietais das ST com grupo controle. As evidências indicam que, durante tarefas envolvendo a memória de trabalho visual e espacial, a ativação contínua esteve significativamente reduzida no grupo ST



em relação ao grupo controle. Isso sugere a importância do cromossomo sexual X no desenvolvimento da circuitaria frontoparietal. Outras regiões foram analisadas, como as temporais, entretanto não houve diferença relevante entre os dois grupos.

Diante desse quadro, o paciente possui maior vulnerabilidade no seu papel social uma vez que são menos engajadas em atividades interativas e possuem, no geral, pouco aprofundamento em relações interpessoais, o que está relacionado à timidez e dificuldades em expressar emoções.

6) Reconhecimento de emoções

Boa parte dos indivíduos possuem dificuldade de reconhecimento de *flashes* de imagens de conteúdo afetivo. A amígdala, responsável por esse reconhecimento, é composta pela porção direita e esquerda e suas hemifaces apresentam funções distintas, porém, complementares. Alguns estudos afirmam que está relacionado à dissociação funcional do lado direito e do lado esquerdo da amígdala, que ocorre quando há uma condição monossômica para o cromossomo X, como por exemplo na ST.

• DIAGNÓSTICO

Apesar de ter risco de perda fetal de 0,5% a 1%, o diagnóstico da Síndrome de Turner pode ser realizado no período pré-natal, por meio de amniocentese ou amostra vilocorial. Após a coleta, deverá ser feito cariótipo dessas amostras. Já a biópsia pode ser indicada em situações específicas. Sabe-se que é o exame de escolha para o final do 1º trimestre, enquanto a amniocentese deve ser realizada mais tardiamente na gestação.

O diagnóstico pré-natal é bastante controverso, uma vez que, depois de fechar a suspeita pré-natal de ST, alguns pais tendem a realizar uma interrupção provocada da gestação. A questão é que existem alguns argumentos que contrariam essa atitude, no geral justificando que essa suspeita pode ter 3 diferentes desdobramentos:



- 1) O achado pré-natal de um cariótipo com linhagem 45,X nem sempre é confirmado no cariótipo pós-natal, ou seja, o diagnóstico pré-natal pode ser um falso positivo;
- 2) As pacientes diagnosticadas incidentalmente em cariótipo pré-natal têm uma maior proporção de mosaicismos, que dilui as características da síndrome e;
- 3) Ainda que com algumas limitações impostas pela ST, os fetos nascidos vivos são, na maioria das vezes, viáveis e sem impedimentos para uma inserção adequada e produtiva na sociedade.

Exame de Cariótipo

No exame de cariótipo usualmente utiliza-se o sangue periférico. Quanto maior a contagem de células, maior a chance de identificação de linhagens em mosaicismos. A metáfase é a fase do ciclo celular mais utilizada para a contagem, uma vez que possui a cromatina em sua forma mais condensada e, portanto, mais visualizável à microscopia ótica. Uma contagem rotineira com avaliação de 40 metáfases, utilizando técnicas de bandeamento cromossômico, detecta 8% de mosaicismos com limite de confiança de 95%. Se houver suspeita clínica e cariótipo 46, XX em sangue periférico deve-se considerar a análise de outros tecidos visando à identificação de mosaicismos.

A utilização de marcadores na avaliação cariotípica devem ser caracterizados, utilizando técnicas moleculares como reação em cadeia por polimerase (PCR) ou hibridação in situ por fluorescência (FISH). A utilização de tais técnicas se faz necessária, uma vez que existem relatos de pacientes com cariótipo 45,X em linfócitos de sangue periférico com sequências Y específicas, associadas à presença de gonadoblastomas e disgerminomas gonadais, descobertas por meios de avaliação molecular no mesmo tecido.

• MANEJO DO PACIENTE

O tratamento para a ST consiste basicamente nas técnicas de reposição hor-



monal, sobretudo do GH, que é um hormônio sintetizado e secretado pela glândula hipófise anterior. A longo prazo, a sua reposição é responsável pelo estímulo ao crescimento e a reprodução celulares em humanos e, portanto, aumenta a altura destes indivíduos proporcionalmente a idade do início do tratamento. Isso significa que quanto mais cedo for iniciado o tratamento, maior será a altura atingida pelo indivíduo portador da doença que já foi denominada como “Nanismo de Origem Sexual” há algumas décadas.

Estudos não tão recentes apontam que apenas 1 a cada 12 portadores da ST não apresentavam malformações congênitas, mas 92% apresentam doenças associadas. O fato é que independente da precisão desses números, é necessário estado de alerta da equipe de saúde em relação à diferentes comorbidades nesses indivíduos, que podem aparecer inclusive de forma mais precoce. Mulheres com ST, por exemplo, parecem apresentar maior número de fraturas devido a osteoporose na idade adulta e, no período da infância, a incidência de diabetes mellitus é alta, assim como isquemia e hipertensão. Dessa forma, o tratamento realizado por equipe multidisciplinar proporciona melhor qualidade de vida para esta população, a fim de contemplar os vários comprometimentos.

