



# FREQÜÊNCIA DE SINAIS CLÍNICOS DA SÍNDROME DE TURNER E CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO: NOVAS PERSPECTIVAS TRAZIDAS PELA EXPERIÊNCIA DE UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA



Jamil Miguel Neto<sup>1</sup>, Annelise Barreto Carvalho<sup>2</sup>, Sofia Helena Valente de Lemos Marini<sup>2</sup>,  
Antonia Paula Marques de Faria<sup>3</sup>, Gil Guerra Júnior<sup>2</sup>, Andréa Trevas Maciel Guerra<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Aluno do curso de graduação em Medicina, bolsista CNPq/PIBIC; <sup>2</sup>Departamento de Pediatria e  
<sup>3</sup>Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas,  
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, CEP 13083-887, Campinas, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Turner (ST) incide em cerca de 1:2000 nascidos vivos de sexo feminino, e é determinada pela presença de um cromossomo X e ausência total ou parcial do segundo cromossomo sexual. Seus principais sinais clínicos são *baixa estatura e disgenesia gonadal*, além de vários *dismorfismos* (como *micrognatia*; *cubitus valgus*; implantação baixa de cabelos na nuca; pescoço curto; encurtamento de metacarpos; palato ogival; genu valgum; múltiplos nevos pigmentados; pescoço alado; linfedema no dorso de mãos e(ou) pés; estrabismo; escoliose; ptose palpebral; e deformidade de Madelung), *anomalias congênitas* (cardiovasculares; renais) e adquiridas (doenças tireoidianas; deficiência auditiva; hipertensão; osteoporose; obesidade), além de *problemas psicossociais*.

A Síndrome de Turner é uma anomalia genética cujos sinais característicos são bem conhecidos. Sabe-se, porém, que há grande variabilidade fenotípica entre as pacientes, diversificando e dificultando, de certa maneira, o diagnóstico. Não se encontram, na literatura específica, trabalhos que analisem o quanto variável é o fenótipo. Além disso, a predominância de mosaicismos na ST, muitos deles ocultos na análise citogenética rotineira com baixo número de metáfases (menor que 50), prejudica as tentativas de correlação cariótipo-fenótipo, uma vez que, dependendo da profundidade da análise cromossômica, sob o rótulo "45,X" podem se abrigar diversos tipos de aberrações cromossômicas subdiagnosticadas. De fato, tentativas de correlação cariótipo-fenótipo na ST frequentemente têm resultados controversos.

A disponibilidade de analisar a casuística de síndrome de Turner do GIEDDS (Grupo Interdisciplinar de Diferenciação e Determinação do Sexo) permite, em primeiro lugar, o levantamento de dados clínicos colhidos com base em um mesmo protocolo de exame físico dirigido utilizado desde 1988, supervisionado pelas mesmas médicas geneticistas. Nesse serviço são analisadas rotineiramente 50 células no exame de cariótipo, o que reduz significativamente a chance de erro, detectando mosaicismos de 6% com 95% de probabilidade; uma análise como essa permite, portanto, a realização de correlações cariótipo-fenótipo de maior confiabilidade, com baixa probabilidade de mosaicismos ocultos.

## METODOLOGIA

Foram avaliados os prontuários de 80 pacientes, subdivididas em quatro grupos de 20 de acordo com o cariótipo apresentado (45,X; 46,X,+mar; 45,X/46,XX; e 45,X/46,X,i(Xq) ou 46,X,i(Xq)). Todas haviam tido no mínimo 50 metáfases analisadas.

Foram obtidos os seguintes dados por meio da análise dos prontuários do GIEDDS e do Hospital de Clínicas da Unicamp:

**Exame Físico:** Estatura da paciente (em escore z) e sinais dismórficos (face triangular; implantação baixa e(ou) em tridente dos cabelos na nuca; fendas palpebrais oblíquas para baixo; pregas epicânticas; ptose palpebral; estrabismo; orelhas de implantação baixa; orelhas proeminentes; orelhas inclinadas; comissuras bucais desviadas para baixo; palato ogival; dentes de implantação anômala; micrognatia; retrognatismo; pescoço curto; pescoço alado; peito escavado; tórax alargado; anomalias de mamilos; cubito valgo; hipoplasia de metacarpos; hipoplasia de metatarsos; linfedema residual em dorso de mãos e(ou) pés; nevos pigmentados; alterações ungueais). **Exames subsidiários:**

Resultado de ecocardiograma e de ultra-sonografia de vias urinárias.

A comparação entre proporções foi feita por meio do teste do qui-quadrado e entre médias por meio da análise de variância; foi utilizado ainda o teste de correlação de Pearson.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A idade das pacientes variou de 0,1 a 28,1 anos (média: 11,39; DP: 5,15), e o escore z da estatura variou de -8,79 a -0,84 (média: -3,18; DP: 1,30). O número máximo de sinais observado por paciente foi 16 dos 26 analisados. Os mais freqüentes foram *cubito valgo* e *hipoplasia de metacarpos* (73,8%, ambos); *palato ogival* (73,8%); *implantação baixa e(ou) em tridente dos cabelos na nuca e tórax alargado* (67,5%, ambos); os menos freqüentes, *comissuras bucais desviadas para baixo* e *dentes de implantação anômala* (15%, ambos); *peito escavado* (12,5%); *pescoço alado* (10%); *linfedema residual* (8,8%); *estrabismo* (5%).

Foi observada grande variabilidade fenotípica, sendo que em 12,5% dos casos havia de um a quatro dos sinais analisados e em 13,8% havia 13 ou mais. A Figura 1 mostra a distribuição do número de sinais dismórficos encontrados, que é compatível com a distribuição normal. Não houve correlação do número de dismorfismos com a idade ao diagnóstico, nem com a estatura expressa em escore z ( $r=-0,052$ ;  $p=0,647$  e  $r=0,051$ ;  $p=0,667$ , respectivamente). Nas dez pacientes com menor número de dismorfismos (até quatro) os sinais dismórficos observados foram *hipoplasia de metacarpos* (6/10), *cubito valgo* (5/10), *implantação baixa e(ou) em tridente dos cabelos na nuca* (4/10), *pescoço curto e palato ogival* (3/10, ambos), *nevos pigmentados* (2/10) e *anomalias de mamilos, face triangular, fendas palpebrais oblíquas para baixo e orelhas proeminentes* (1/10, cada). Os quatro grupos não diferiram significativamente quanto à idade ( $F=0,713$ ; 3 e 76 GL;  $p=0,548$ ) e nem quanto ao escore z da estatura ( $F=0,397$ ; 3 e 70 GL;  $p=0,756$ ).

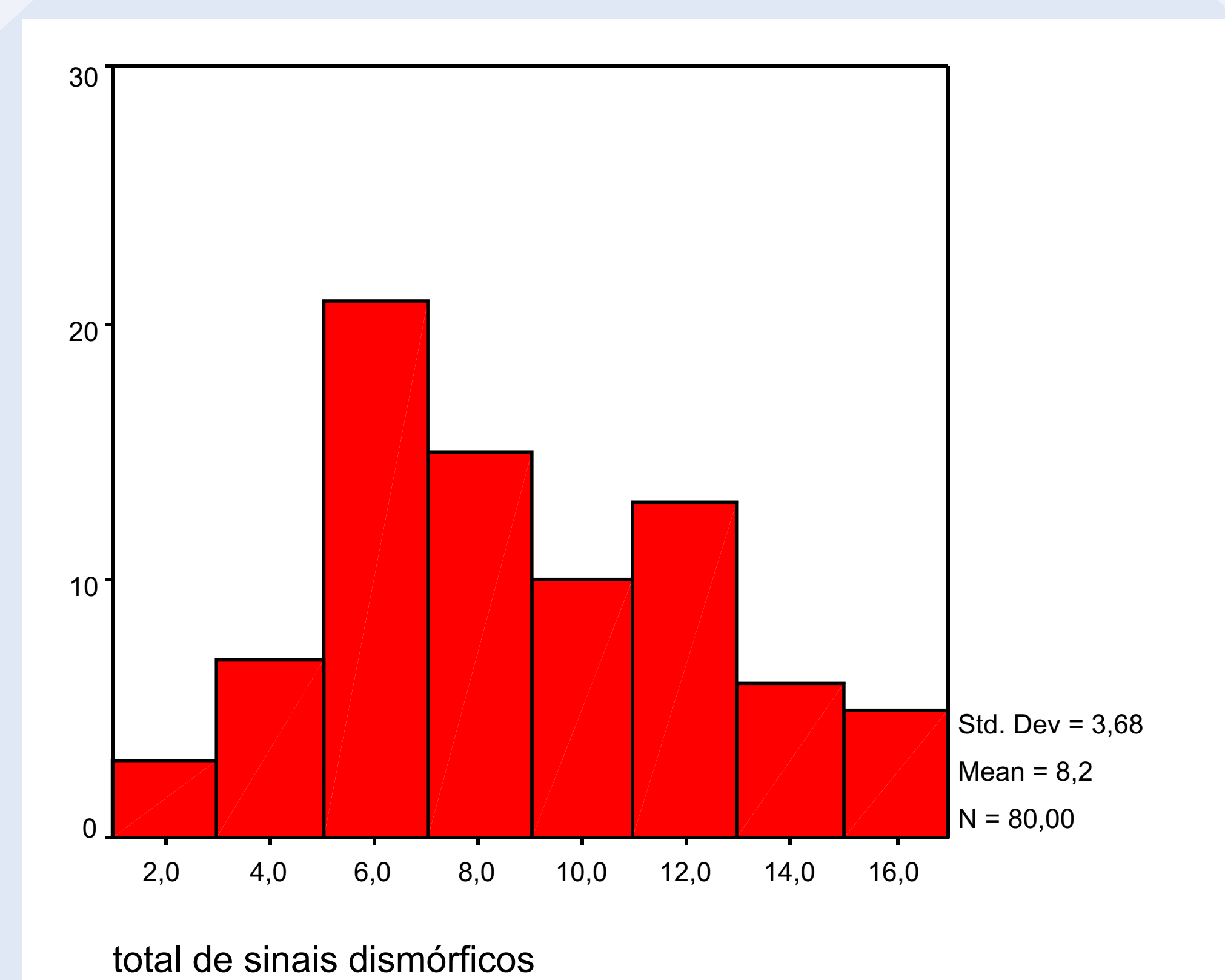


Figura 1 - Distribuição do número de sinais dismórficos observados nas pacientes com síndrome de Turner (total da amostra).

A variabilidade fenotípica observada neste trabalho tem distribuição normal, o que deve ser decorrente da grande variabilidade cariotípica da ST, tanto no que se refere à presença de anomalias estruturais variadas quanto à

freqüência acentuada de mosaicismos nessa síndrome, com linhagens normais e anômalas em diferentes proporções, diagnosticado pelo exame citogenético ou somente revelado em análises mais aprofundadas, como a hibridação in situ.

A variabilidade fenotípica poderia explicar em parte a variação da idade ao diagnóstico, fazendo com que casos mais "típicos" fossem detectados mais precocemente. No entanto, a ausência de correlação do número de sinais com a idade ao diagnóstico indica que a dificuldade do médico em reconhecer esses sinais seja o fator preponderante. O fato de também não haver correlação do número de sinais com a magnitude da baixa estatura mostra o quanto complexo é o quadro clínico da ST.

Ao comparar as pacientes desses grupos em relação ao número de sinais dismórficos, não houve diferença significativa ( $F=1,789$ ; 3 e 76 GL;  $p=0,156$ ). Ao analisar cada sinal dismórfico isoladamente, foi encontrada diferença significativa entre os grupos quanto à *hipoplasia de metacarpos*, menos freqüente nos mosaicos 45,X/46,XX e presente em todas exceto uma paciente com isocromossomo ( $2(GL=3)=11,04$ ;  $p=0,012$ ). A freqüência de anomalias cardiovasculares e de anomalias renais e(ou) de vias urinárias também não se associou ao cariótipo.

A falta de diferenças significativas entre os grupos em relação à estatura, ao número de sinais observados e à presença de anomalias cardiovasculares, renais e(ou) de vias urinárias mostrou que nesta amostra a variabilidade fenotípica foi a mesma independente do cariótipo, ou seja, não foi possível associar quadros mais discretos a mosaicismos 45,X/46,XX nem quadros exuberantes ao cariótipo 45,X. Essa falta de correlação cariótipo-fenótipo sugere que o resultado do cariótipo obtido em linfócitos do sangue periférico não reflita a constituição cromossômica das pacientes em todos os outros tecidos.

Foi observada, porém diferença significativa em relação à freqüência de *hipoplasia de metacarpos*, menor nos casos de mosaicismos 45,X/46,XX (50%) e maior em pacientes com isocromossomo de braço longo do cromossomo X (5%). Embora não tenha sido observada diferença entre os grupos em relação à estatura e a outras alterações esqueléticas, esse achado sugere uma relação com a haploinsuficiência do gene SHOX (short stature homeobox-containing gene). Assim, chama a atenção a menor freqüência de *hipoplasia de metacarpos* nas pacientes com mosaicos X/XX, as únicas na amostra que apresentam comprovadamente uma linhagem com duas cópias desse gene (46,XX). Por outro lado, no caso das pacientes com isocromossomo, as linhagens que puderam ser detectadas em linfócitos têm haploinsuficiência completa desse gene [cariótipos 45,X/46,X,i(Xq) ou 46,X,i(Xq)] por ausência do braço curto do X.

## CONCLUSÃO

Conclui-se que a variabilidade fenotípica da ST observada na prática clínica, e que se manifesta também na falta de correlações cariótipo-fenótipo, pode ser comprovada de forma objetiva. É importante que a imagem estereotipada da ST seja cada vez menos enfatizada nos livros-texto, sob pena de retardar o diagnóstico de grande número de pacientes com quadros dismórficos pouco evidentes.

## BIBLIOGRAFIA

- Bondy CA, Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(1):10-25, 2007
- Lippe B. Turner syndrome. In: Sperling MA (Ed) *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996. p. 387-422.
- Maciel-Guerra, AT - A evolução dos diagnósticos clínico e citogenético da síndrome de Turner. Tese de Livre-Docência - FCM - UNICAMP, 1998.