



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE BIOCIÊNCIAS  
DEPARTAMENTO DE GENÉTICA  
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - BACHARELADO

MARCOS VINICIUS RUFINO SANTIAGO

**Avaliação clínica de pacientes 46,XX com fenótipo compatível com Síndrome  
de Turner**

**RECIFE  
2025**

MARCOS VINICIUS RUFINO SANTIAGO

**Avaliação clínica de pacientes 46,XX com fenótipo compatível com Síndrome de Turner**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Neide Santos

Coorientadora: MSc. Aldianne Milene dos Santos Barbosa

**RECIFE**

**2025**

**Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do programa de  
geração automática do SIB/UFPE**

Rufino Santiago, Marcos Vinicius.

Avaliação clínica de pacientes 46,XX com fenótipo compatível com  
Síndrome de Turner / Marcos Vinicius Rufino Santiago. - Recife, 2025.  
37p. : il., tab.

Orientador(a): Neide Santos

Coorientador(a): Aldianne Milene dos Santos Barbosa

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade  
Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Ciências Biológicas -  
Bacharelado, 2025.

Inclui referências, apêndices, anexos.

1. Síndrome de Turner. 2. Aneuploidia. 3. Cariótipo. 4. Baixa  
estatura. 5. Atraso puberal. 6. Amenorreia primária. I. Santos,  
Neide. (Orientação). II. Santos Barbosa, Aldianne Milene dos.  
(Coorientação). IV. Título.

570 CDD (22.ed.)

**MARCOS VINÍCIUS RUFINO SANTIAGO**

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES 46,XX COM FENÓTIPO COMPATÍVEL COM A  
SÍNDROME DE TURNER**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Coordenação do curso de Bacharelado em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial à obtenção do título em Bacharel em Ciências Biológicas.

Aprovada em: 22/07/2025

Nota: 8,5

**COMISSÃO EXAMINADORA**

Documento assinado digitalmente  
 **NEIDE SANTOS**  
Data: 28/07/2025 23:40:26-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Professora Dra. Neide Santos (Orientadora)**  
**Universidade Federal de Pernambuco**

Documento assinado digitalmente  
 **VILMA LORETO DA SILVA**  
Data: 28/07/2025 07:49:36-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Professora Dra. Vilma Loreto da Silva (Examinador Interno)**  
**Universidade Federal de Pernambuco**

Documento assinado digitalmente  
 **JULIANA VIEIRA DE BARROS ARCOVERDE**  
Data: 28/07/2025 16:41:57-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Dra. Juliana Vieira de Barros Arcoverde (Examinador Interno)**  
**Universidade Federal de Pernambuco**

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de expressar minha profunda gratidão a Deus, fonte de toda sabedoria e força, que me guiou e sustentou em cada etapa desta jornada acadêmica. Foi por meio de Sua graça que encontrei perseverança nos momentos de desafio e clareza nos momentos de estudo e reflexão que este trabalho exigiu.

Agradeço imensamente à minha família, meu alicerce e motivação constante. Aos meus pais Marcio Santiago e Maria Gilvalene, pelo amor incondicional, pelo apoio inabalável e pelos sacrifícios que fizeram para que eu pudesse chegar até aqui. A minha esposa Milca Valesca e minha filha Maria Alice, pela paciência, compreensão e incentivo durante todos os momentos em que precisei me dedicar intensamente a este trabalho. Ao meu irmão, avós e demais familiares, cujo apoio emocional foi fundamental para minha perseverança.

Dirijo meus sinceros agradecimentos à professora Neide Santos, minha orientadora, cuja sabedoria, paciência e orientação precisa foram indispensáveis para o desenvolvimento e conclusão desta pesquisa. Sua disponibilidade, críticas construtivas e incentivo foram verdadeiros pilares neste processo.

À professora Aldianne Barbosa, agradeço pela valiosa contribuição, atenção aos detalhes e pelo rigor acadêmico que tanto enriqueceram este trabalho. Seus *insights* e sugestões foram fundamentais para o aprimoramento constante desta pesquisa.

Não poderia deixar de mencionar meus colegas de curso, em especial Allef, Gerlayne, Marcos, Erica, pelas trocas intelectuais frutíferas, pelo apoio mútuo e pelos momentos de descontração que ajudaram a aliviar a pressão natural deste período. Aos professores que contribuíram para minha formação acadêmica, deixando marcas que carregarei por toda minha trajetória profissional.

Por fim, a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho e para minha formação como profissional e ser humano. Cada conversa, cada palavra de incentivo, cada gesto de apoio fez parte desta conquista que hoje compartilho com todos vocês.

“Cada célula guarda uma história.  
Cabe à genética decifrar suas  
estrelinhas.”

- Anônimo

## RESUMO

A Síndrome de Turner (ST) é uma aneuploidia caracterizada pela ausência total ou parcial do segundo cromossomo sexual, afetando cerca de 1:2500 nascimentos do sexo feminino. A síndrome apresenta ampla variabilidade fenotípica, desde formas clássicas, como baixa estatura e atraso no desenvolvimento puberal, até apresentações com sinais dismórficos discretos. Etiologicamente, a ST está associada à não disjunção meiótica (geralmente paterna) ou a erros pós-zigóticos, os quais podem resultar na deleção de genes importantes, como o gene *SHOX*, localizado na região pseudoautosômica dos cromossomos sexuais, e essencial para o crescimento ósseo. Esse estudo teve como objetivo investigar os achados clínicos e citogenéticos das pacientes encaminhadas com suspeita clínica de ST e identificar uma possível associação das manifestações clínicas das pacientes 46,XX com a ST. As pacientes foram encaminhadas pelo Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFPE, todas com características compatíveis com a ST. O diagnóstico citogenético foi realizado a partir da cultura de linfócitos do sangue periférico, e cerca de 25 metáfases com bandeamento G foram analisadas por paciente. As 16 pacientes apresentaram o cariótipo 46,XX, onde foram encontrados, com frequência, achados clínicos sugestivos da ST, como baixa estatura, atraso puberal, amenorreia primária, palato alto e cúbito valgo. Embora as pacientes tenham apresentado o cariótipo 46,XX, é possível que elas apresentem um mosaicismo críptico, onde a linhagem compatível com a ST pode estar restrita a tecidos não avaliados, como pele ou mucosa oral, ou ainda, uma baixa proporção de células com alterações cromossômicas, condições não detectadas nas preparações cromossômicas de cultura de linfócitos do sangue periférico.

**Palavras-chave:** Síndrome de Turner; Aneuploidia; Cariótipo; Baixa estatura; Atraso puberal, Amenorreia primária.

## ABSTRACT

Turner syndrome (TS) is an aneuploidy characterized by the total or partial absence of a sex chromosome, affecting approximately 1 in 2500 female births. The syndrome presents wide phenotypic variability, from classic forms, such as short stature and delayed pubertal development, to presentations with discrete dysmorphic signs. Etiologically, TS is associated with meiotic nondisjunction (usually paternal) or postzygotic errors, which can result in the deletion of important genes, such as the SHOX gene, located in the pseudo autosomal region of the sex chromosomes and essential for bone growth. This study aimed to investigate the clinical and cytogenetic findings of patients referred with clinical suspicion of TS and to identify a possible association between the clinical manifestations of 46,XX patients and TS. The patients were referred by the Pediatric Endocrinology Service of the Hospital das Clínicas of UFPE, all with characteristics compatible with TS. The cytogenetic diagnosis was performed based on the culture of peripheral blood lymphocytes, and approximately 25 metaphases with G banding were confirmed per patient. All 16 patients presented a 46,XX karyotype, in which clinical findings suggestive of TS were frequently found, such as short stature, delayed puberty, primary amenorrhea, high palate and cubitus valgus. Although the patients presented a 46,XX karyotype, it is possible that they presented cryptic mosaicism, where the lineage compatible with TS may be restricted to non-evaluated tissues, such as skin or oral mucosa, or even a low proportion of cells with chromosomal alterations, conditions not detected in chromosome preparations from peripheral blood lymphocyte cultures.

**Keywords:** Turner syndrome; Aneuploidy; Karyotype; Short stature; Pubertal delay; Primary amenorrhea.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                   |           |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Figura 1 –</b>  | Alterações Estruturais mais frequentes em humano.....                                                                                                                                                                                                             | <b>15</b> |
| <b>Figura 2 –</b>  | Comparação entre disjunção normal e não disjunção<br>meiótica, levando em consideração um par cromossômico.<br>a) Divisão celular normal; b) Não disjunção na meiose I; c)<br>Não disjunção na meiose II.....                                                     | <b>16</b> |
| <b>Figura 3 –</b>  | Ilustração de uma mulher apresentando mosaicismo<br>cromossômico na Síndrome de Turner .....                                                                                                                                                                      | <b>17</b> |
| <b>Figura 4 –</b>  | Cariótipo 45, X com bandeamento G de uma paciente com<br>ST.....                                                                                                                                                                                                  | <b>18</b> |
| <b>Figura 5 –</b>  | Alterações estruturais do cromossomo X. a) Cromossomo<br>X sem alterações. b) Isocromossomo do braço longo do X.<br>c) Cromossomo em anel. d) Deleção do braço curto do<br>cromossomo X .....                                                                     | <b>19</b> |
| <b>Figura 6 –</b>  | Cariótipo com bandeamento G: 46,X,i(Xq).....                                                                                                                                                                                                                      | <b>20</b> |
| <b>Figura 7 –</b>  | Fenótipo clássico da ST. a) Pescoço alado; b) Implantação<br>posterior do cabelo baixa; c) Linha de cabelo baixa do lado<br>esquerdo; d) Linha de cabelo baixa do lado direito; e)<br>Paciente com baixa estatura, hipertelorismo mamário e<br>cúbito valgo ..... | <b>22</b> |
| <b>Figura 8 –</b>  | Representação esquemática dos cromossomos X e Y. Em<br>vermelho as regiões pseudoautossômicas (PAR), e a<br>localização do gene <i>SHOX</i> em PAR1.....                                                                                                          | <b>23</b> |
| <b>Figura 9 –</b>  | Cariótipo 46,XX com bandeamento G.....                                                                                                                                                                                                                            | <b>27</b> |
| <b>Figura 10 –</b> | Prevalência dos achados clínicos nas pacientes.....                                                                                                                                                                                                               | <b>29</b> |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                        |           |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tabela 1</b> – A haploinsuficiência do gene <i>SHOX</i> .....       | <b>24</b> |
| <b>Tabela 2</b> – Achados clínicos das 16 pacientes investigadas ..... | <b>28</b> |

## LISTA DE ABREVIACÕES

|                   |                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>2n</b>         | Número diplóide de cromossomos                                 |
| <b>2n+1</b>       | Trissomia                                                      |
| <b>2n-1</b>       | Monossomia                                                     |
| <b>45,X</b>       | Cariótipo com monossomia do X (associado à ST clássica)        |
| <b>45,X/46,XX</b> | Mosaicismo com linhagem 45,X e 46,XX                           |
| <b>45,X/46,XY</b> | Mosaicismo com linhagem 45,X e 46,XY                           |
| <b>46,XX</b>      | Cariótipo feminino normal                                      |
| <b>46,XY</b>      | Cariótipo masculino normal                                     |
| <b>del(Xp)</b>    | Deleção do braço curto do cromossomo X                         |
| <b>del(Xq)</b>    | Deleção do braço longo do cromossomo X                         |
| <b>GH</b>         | Hormônio do Crescimento ( <i>Growth Hormone</i> )              |
| <b>G-banding</b>  | Bandeamento G                                                  |
| <b>i(Xq)</b>      | Isocromossomo do braço longo do cromossomo X                   |
| <b>ISCN</b>       | <i>International System for Human Cytogenomic Nomenclature</i> |
| <b>kb</b>         | Quilobases                                                     |
| <b>LGCAH</b>      | Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana         |
| <b>n</b>          | Número haploide de cromossomos                                 |
| <b>PAR</b>        | Região Pseudoautossômica                                       |
| <b>pb</b>         | Pares de bases                                                 |
| <b>r(X)</b>       | Cromossomo em anel do X                                        |
| <b>SHOX</b>       | <i>Short Stature Homeobox</i>                                  |
| <b>ST</b>         | Síndrome de Turner                                             |
| <b>UFPE</b>       | Universidade Federal de Pernambuco                             |

## SUMÁRIO

|       |                                                    |    |
|-------|----------------------------------------------------|----|
| 1     | INTRODUÇÃO .....                                   | 12 |
| 2     | OBJETIVOS.....                                     | 13 |
| 2.1   | Objetivo geral .....                               | 13 |
| 2.2   | Objetivos específicos .....                        | 13 |
| 3     | REVISÃO DE LITERATURA .....                        | 14 |
| 3.1   | Alterações cromossômicas .....                     | 14 |
| 3.2   | Síndrome de Turner .....                           | 18 |
| 3.2.1 | <i>Etiologia e Cariotipos .....</i>                | 18 |
| 3.2.2 | <i>Características Clínicas na ST.....</i>         | 20 |
| 3.3   | Gene <i>Shox</i> .....                             | 23 |
| 4     | METODOLOGIA .....                                  | 25 |
| 4.1   | Caracterização da amostra .....                    | 25 |
| 4.2   | Cultura de linfócitos e análise citogenética ..... | 25 |
| 4.2.1 | <i>Cultura de linfócitos .....</i>                 | 25 |
| 4.2.2 | <i>Bandeamento G .....</i>                         | 26 |
| 5     | RESULTADOS .....                                   | 27 |
| 6     | DISCUSSÃO .....                                    | 30 |
| 7     | CONCLUSÕES .....                                   | 32 |
|       | REFERÊNCIAS .....                                  | 33 |
|       | ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética .....         | 37 |

## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Turner (ST) é uma condição genética que afeta 1:2.500 nascimentos do sexo feminino, sendo caracterizada, na maioria dos casos, pela monossomia do cromossomo X (45,X). Contudo, também pode envolver mosaicismos e outras alterações estruturais dos cromossomos sexuais. Clinicamente, a ST apresenta um amplo espectro fenotípico, que inclui, principalmente, baixa estatura, disgenesia gonadal, amenorreia primária, cúbito valgo, pescoço alado, entre alterações somáticas e endócrinas (Gravholt et al., 2024).

A expressiva variabilidade fenotípica observada entre as pacientes com ST está diretamente associada ao tipo de alteração cromossômica, à presença de mosaicismos e à integridade do gene *SHOX* (short stature homeobox), localizado na região pseudoautossômica dos cromossomos X e Y. A haploinsuficiência desse gene tem sido associada à baixa estatura e a algumas dismorfias ósseas, mesmo na ausência de alterações cromossômicas detectáveis no cariótipo pelo bandeamento G (Oliveira & Alves, 2011; Seo et al., 2015; Yoon et al., 2023).

De maneira geral, as características clínicas mais comuns da ST incluem a baixa estatura e a disgenesia gonadal, que frequentemente resulta em amenorreia primária e infertilidade (Bispo et al., 2013; Prakash et al., 2019). Além dessas manifestações, são comuns dismorfias craniofaciais e esqueléticas, como palato alto e arqueado, baixa implantação posterior do cabelo, pescoço curto e / ou alado, baixa implantação das orelhas, face triangular e pregas epicânticas. Outras alterações incluem nevos pigmentados, linfedema, mamas amplamente espaçadas, hipoplasia ungueal, escoliose, cúbito valgo e encurtamento do quarto metacarpo e metatarso (Bucerzan et al., 2017; Kilinc; Yildiz; Guven, 2020).

Diante da diversidade clínica observada, o presente estudo teve como objetivo avaliar o perfil clínico e citogenético de pacientes encaminhadas com suspeita de síndrome de Turner, buscando identificar as principais manifestações fenotípicas e discutir a relevância de investigações complementares em casos com cariótipo 46,XX.

alterações somáticas e endócrinas (Gravholt et al., 2024).

A expressiva variabilidade fenotípica observada entre as pacientes com ST está diretamente associada ao tipo de alteração cromossômica, à presença de mosaicismo e à integridade do gene *SHOX* (short stature homeobox), localizado na região pseudoautossômica dos cromossomos X e Y. A haploinsuficiência desse gene tem sido associada à baixa estatura e a algumas dismorfias ósseas, mesmo na ausência de alterações cromossômicas detectáveis no cariótipo pelo bandeamento G (Oliveira & Alves, 2011; Seo et al., 2015; Yoon et al., 2023).

De maneira geral, as características clínicas mais comuns da ST incluem a baixa estatura e a disgenesia gonadal, que frequentemente resulta em amenorreia primária e infertilidade (Bispo et al., 2013; Prakash et al., 2019). Além dessas manifestações, são comuns dismorfias craniofaciais e esqueléticas, como palato alto e arqueado, baixa implantação posterior do cabelo, pescoço curto e / ou alado, baixa implantação das orelhas, face triangular e pregas epicânticas. Outras alterações incluem nevos pigmentados, linfedema, mamas amplamente espaçadas, hipoplasia ungueal, escoliose, cúbito valgo e encurtamento do quarto metacarpo e metatarso (Bucerzan et al., 2017; Kilinc; Yildiz; Guven, 2020).

Diante da diversidade clínica observada, o presente estudo teve como objetivo avaliar o perfil clínico e citogenético de pacientes encaminhadas com suspeita de síndrome de Turner, buscando identificar as principais manifestações fenotípicas e discutir a relevância de investigações complementares em casos com cariótipo 46,XX.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Investigar os achados clínicos e citogenéticos das pacientes encaminhadas com suspeita clínica de Síndrome de Turner.

### **2.2 Objetivos Específicos**

1. Determinar os cariótipos das pacientes encaminhadas com suspeita clínica de ST;
2. Verificar os achados clínicos mais frequentes;
3. Comparar os achados clínicos das pacientes 46,XX com os critérios clássicos da ST.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Alterações cromossômicas

As alterações cromossômicas compreendem modificações na estrutura ou no número dos cromossomos, podendo comprometer a estabilidade genômica e resultar em diversas manifestações clínicas. De forma geral, essas alterações são classificadas em estruturais e numéricas, sendo ambas de grande relevância para a compreensão das síndromes genéticas (Gardner & Sutherland's, 2018).

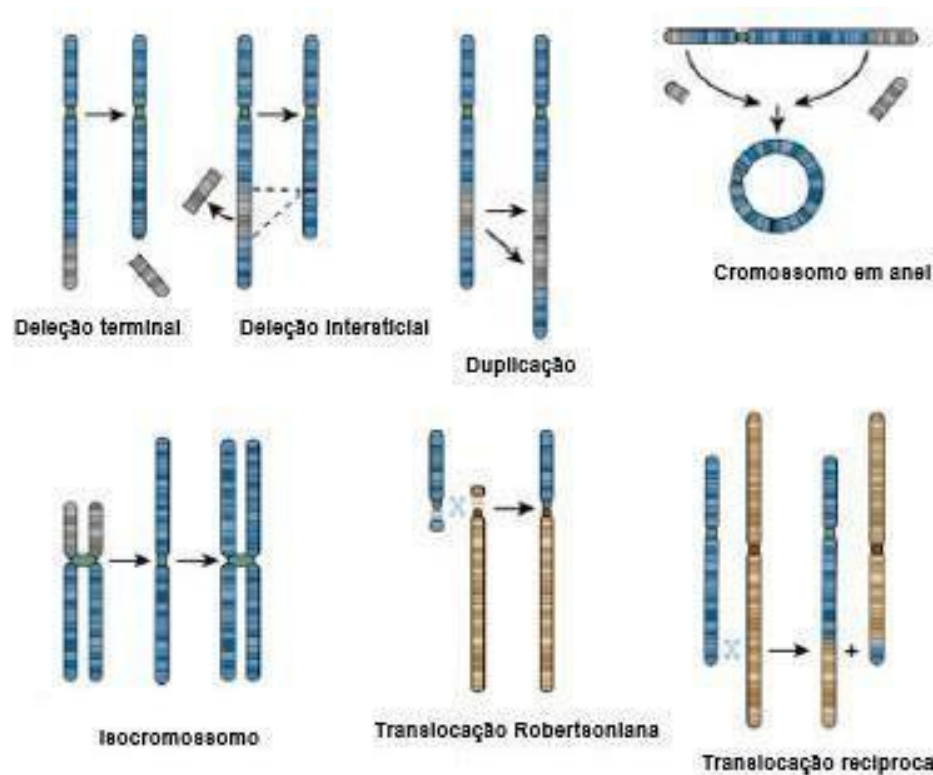
As alterações cromossômicas estruturais resultam de quebras cromossômicas seguidas de reconstituição em uma combinação alterada e são classificadas em dois tipos: (1) rearranjos balanceados: inversão, translocação recíproca, translocação Robertsoniana e inserção, e (2) rearranjos não balanceados: deleção, cromossomo em anel, duplicação e isocromossomo. A expressão clínica dessas alterações depende do tamanho do segmento envolvido e da função dos genes afetados (Gardner & Sutherland's, 2018). Os tipos mais frequentes de rearranjos estruturais presentes nos cromossomos humanos são apresentados de forma esquemática na Figura 1 (Thompson & Thompson, 2016).

As alterações cromossômicas numéricas correspondem a modificações na quantidade de cromossomos presentes nas células, sendo classificadas em aneuploidias e poliploidias. As aneuploidias envolvem o ganho ou a perda de cromossomos individuais. Entre os principais exemplos de aneuploidias estão as trissomias, caracterizadas pela presença de um cromossomo adicional ( $2n+1$ ), e as monossomias, nas quais há a ausência de um cromossomo inteiro ( $2n-1$ ). Tanto as trissomias como as monossomias podem afetar diferentes cromossomos e estão frequentemente associadas a síndromes genéticas (West e Everett, 2021).

A maioria das aneuploidias cromossômicas tem origem em falhas durante a meiose, processo de divisão celular que irá gerar os gametas. A meiose ocorre em duas fases sequenciais: na meiose I, há a separação dos cromossomos homólogos, e na meiose II ocorre a segregação das cromátides-irmãs. Em condições normais, esse processo garante a distribuição equilibrada do material genético. No entanto, erros nesse mecanismo, seja por não disjunção (falha na separação dos

cromossomos homólogos ou das cromátides irmãs) ou por segregação prematura de cromátides na meiose I, podem resultar em aneuploidias (Prakash, 2019).

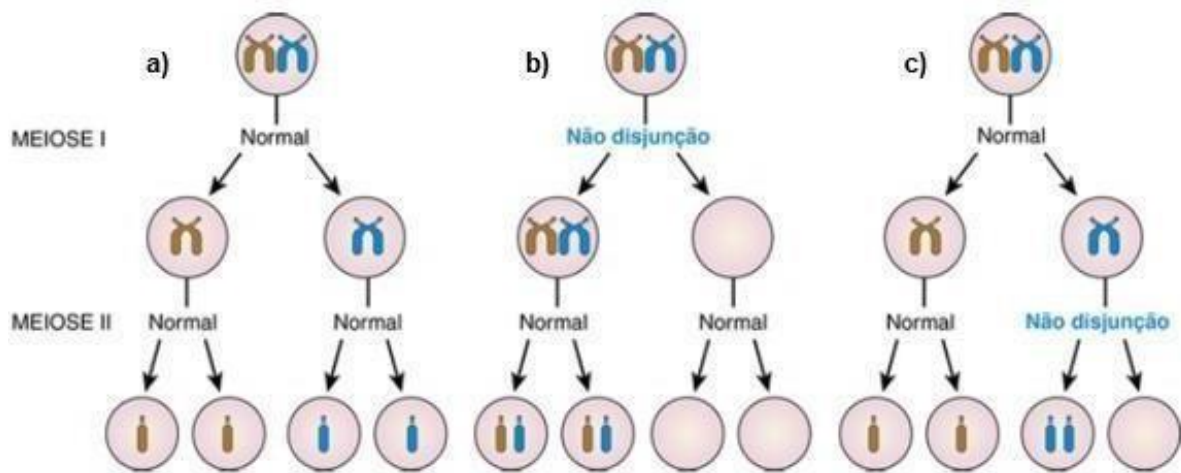
**Figura 1** - Alterações Estruturais mais frequentes em humano.



Fonte: Thompson & Thompson (2016).

Os erros ocorridos na meiose I são particularmente significativos, pois geram maior proporção de gametas aneuploides, com dissomia ou nulissomia. Em eventos de não disjunção na meiose I seguidos de fecundação, 100% da prole resultante será afetada. Neste contexto, 50% dos indivíduos poderão apresentar trissomia e 50% monossomia para o cromossomo envolvido, o que compromete o desenvolvimento embrionário. Enquanto isso, os efeitos de erros na meiose II são menos graves, uma vez que podem gerar 50% de gametas normais, 25% apresentando dissomia e 25% com nulissomia (Figura 2). Em contraste com a situação anterior, a fecundação após uma não disjunção na meiose II, gera 50% da prole com complemento cromossômico normal, 25% com trissomia e 25% com monossomia. Esses mecanismos explicam a origem da maioria das condições genéticas relacionadas a desequilíbrios cromossômicos numéricos (Prakash, 2019; West & Everett, 2022).

**Figura 2** - Comparação entre disjunção normal e não disjunção meiótica, levando em consideração um par cromossômico. a) Divisão celular normal; b) Não disjunção na meiose I; c) Não disjunção na meiose II .



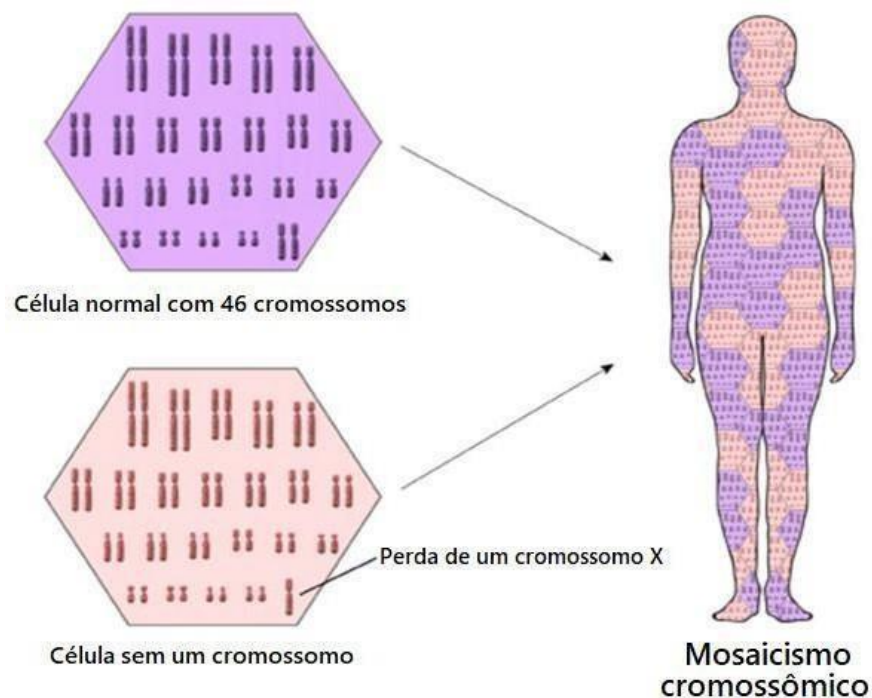
Fonte: Thompson & Thompson (2016).

Quando a não disjunção ocorre durante a mitose, resulta em mosaicismos cromossômico, que é definido como a presença de duas ou mais linhagens celulares com cariótipos distintos em um mesmo indivíduo, resultante de uma não disjunção pós-zigótica, ou seja, um erro na separação cromossômica que ocorre após a formação do zigoto (Prakash, 2019) (Figura 3). As consequências clínicas do mosaicismos dependem do momento em que surgiu a alteração, da distribuição e da porcentagem de células alteradas em geral ou em tecidos específicos (Prakash, 2019; West e Everett, 2022). Ao contrário dos erros meióticos, que estão fortemente associados à idade materna avançada, os erros mitóticos não apresentam essa correlação (McCoy et al., 2015).

O aumento da idade materna é um importante fator relacionado ao número de gestações afetadas por aneuploidias, especialmente, trissomias. Em mulheres a partir de 35 anos, cerca de 20% dos oócitos apresentam aneuploidias, percentual que aumenta para 60% aos 43 anos, refletindo em maior risco de abortos espontâneos por aneuploidias. Os cromossomos acrocêntricos e os cromossomos sexuais possuem maior probabilidade a erros de alinhamento no fuso meiótico (Prakash, 2019).

As síndromes aneuploides autossômicas mais frequentes são Síndrome de Down (trissomia 21), Síndrome de Edwards (trissomia 18) e Síndrome de Patau (trissomia 13) (Paz-Y-Miño et al., 2020). A trissomia 21 é viável em humanos, no entanto, indivíduos com a trissomia 13 e a trissomia 18 podem sobreviver até o nascimento, mas geralmente morrem nos primeiros meses de vida (Li et al., 2017). Enquanto isso, as síndromes aneuploides mais frequentes envolvendo os cromossomos sexuais são a Síndrome de Turner, Síndrome de Klinefelter, Triplo X e Duplo Y (Paz-Y-Miño et al., 2020).

**Figura 3** - Ilustração de uma mulher apresentando mosaïcismo cromossômico na Síndrome de Turner.



Fonte: Adaptado de MedlinePlus, National Library of Medicine.

A identificação dessas alterações é realizada por meio de técnicas de citogenética, como o bandeamento G, que permite visualizar o padrão específico de bandas claras e escuras nos cromossomos. Essa técnica é fundamental para o diagnóstico preciso de alterações cromossômicas e para o aconselhamento genético, possibilitando a orientação adequada de pacientes e seus familiares quanto ao prognóstico, manejo clínico e risco de recorrência (ISCN 2020).

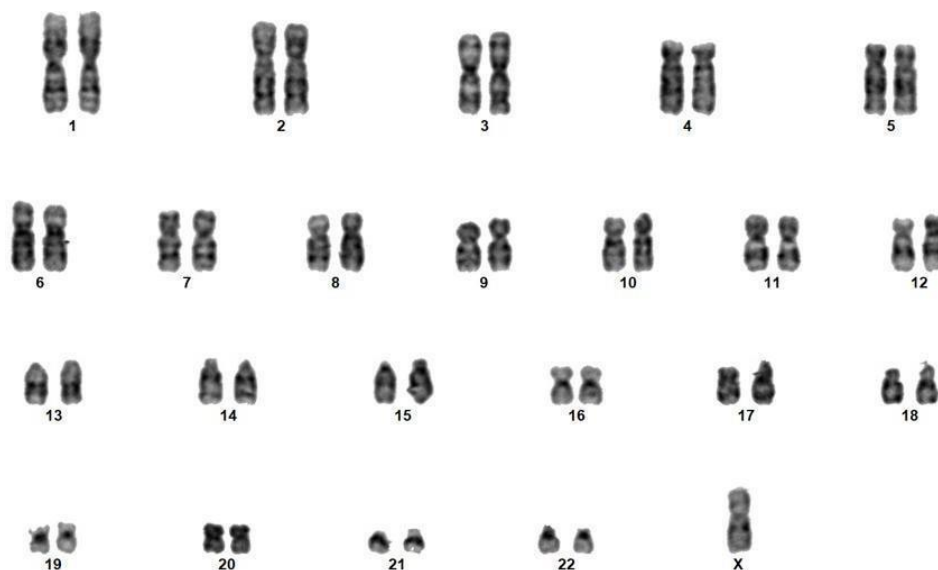
## 3.2 Síndrome de Turner

### 3.2.1 Etiologia e Cariótipos

A Síndrome de Turner (ST) é uma das alterações cromossômicas mais frequentes em indivíduos do sexo feminino, sendo caracterizada pela ausência total ou parcial de um dos cromossomos sexuais (Stochholm et al., 2006; Bispo et al., 2013). A prevalência da ST é 1: 2.500 mulheres nascidas vivas, sendo também responsável por aproximadamente 20% dos casos de abortos espontâneos precoces (Araujo et al., 2010; Bispo et al., 2013). A causa mais comum da ST é a não disjunção cromossômica, onde a perda do segundo cromossomo sexual paterno ocorre em 75-80% dos casos. Essa condição ocorre, em geral, de maneira esporádica e não está relacionada à idade materna avançada, diferente de outras aneuploidias como a trissomia 21. (Zhong; Layman, 2012; Skuse, 2018; Vaidya e Vaidya, 2023).

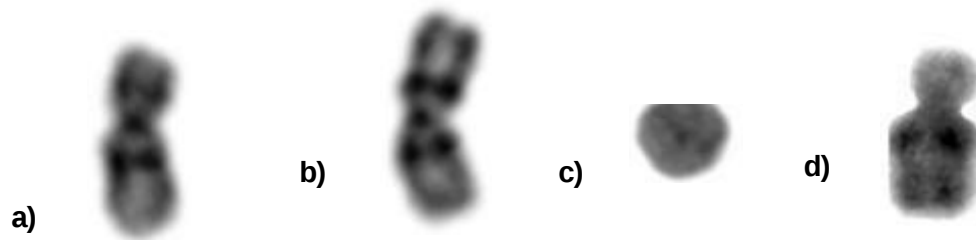
O cariótipo com a monossomia do cromossomo X (45,X) (Figura 4) é observado na maioria das pacientes com ST, correspondendo a cerca de 50% a 60% dos casos. As alterações estruturais no cromossomo X estão presentes em 30% dos casos, incluindo isocromossomo [i(Xq)], deleções de braço longo ou curto [del(Xp); del(Xq)], cromossomo em anel [r(X)] (Figura 5) e cariótipos mais complexos. Estes podem ocorrer tanto em linhagens celulares homogêneas ou em mosaicismo que incluem uma linhagem 45,X (Bispo et al. , 2013; Gravholt et al., 2024).

**Figura 4** - Cariótipo 45,X com bandeamento G de uma paciente com ST.



Fonte: Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana/LGCAH/UFPE.

**Figura 5** - Alterações estruturais do cromossomo X. a) Cromossomo X sem alterações. b) Isocromossomo do braço longo do X. c) Cromossomo em anel. d) Deleção do braço curto do cromossomo X.



Fonte: Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana - UFPE.

As duas explicações mais amplamente aceitas para a letalidade precoce de alguns embriões com monossomia X, bem como o fenótipo de indivíduos que sobrevivem, envolvem a haploinsuficiência de genes localizados na região pseudoautossômica no cromossomo X ou, alternativamente, a ausência de expressão de genes no cromossomo X devido à perda do alelo funcional (Bispo et al., 2013; Álvarez-Nava; Lanes, 2018). No entanto, as características fenotípicas observadas em pacientes com ST podem não se restringir ao desequilíbrio na dosagem gênica. Elas também podem resultar da disfunção de redes regulatórias gênicas, cuja expressão é alterada pela ausência de um dos cromossomos sexuais (Álvarez-Nava; Lanes, 2018; Gravholt et al., 2019).

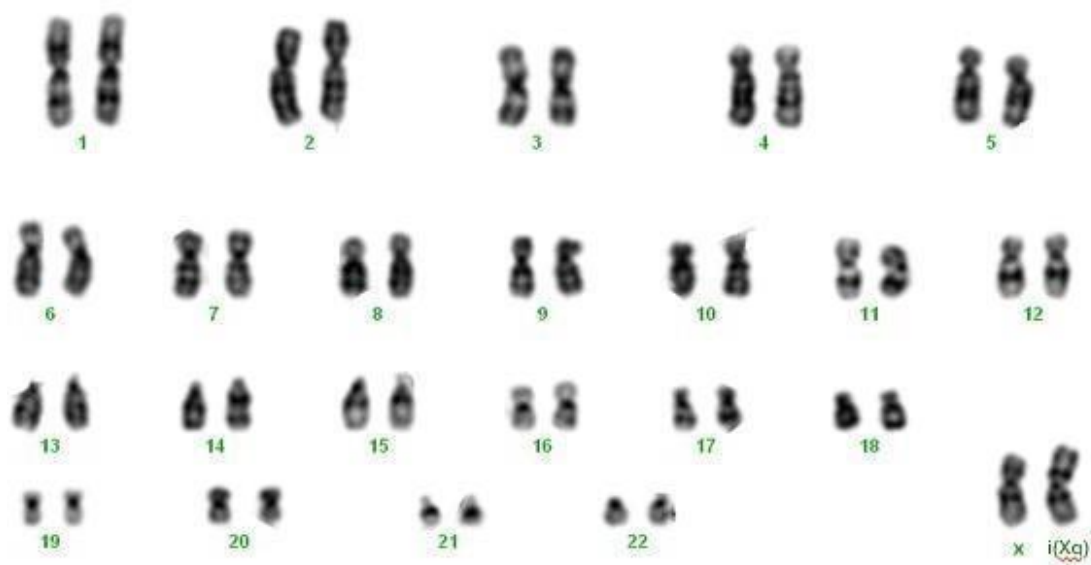
A presença de uma segunda linhagem cromossômica, contendo um cromossomo Y íntegro ou com alterações estruturais, é observada em 10 a 12% das pacientes com ST. Dentre essas, estima-se que cerca de 3% apresentem um cariótipo mosaico do tipo 45,X/46,XY. Além disso, há casos em que o mosaicismo envolve uma linhagem celular normal (46,XX) e uma segunda linhagem portadora de outras alterações cromossômicas, que podem incluir segmentos ou até mesmo o cromossomo Y completo (Bispo et al., 2013; Granger et al., 2016; Gravholt et al., 2024).

Indivíduos que nascem com o cromossomo em anel [r(X)] apresentam, em geral, as características clínicas típicas da ST. No entanto, alguns indivíduos podem manifestar deficiência intelectual, distúrbios do espectro autista e dificuldades de aprendizagem. A variabilidade fenotípica pode estar relacionada à perda de determinados genes ou a inativação inadequada de regiões genéticas essenciais do

cromossomo X. Em casos de r(X) é comum que o cromossomo em anel seja submetido à inativação, o que contribui para o quadro clínico observado (Leppig e Disteche, 2001; Luo et al., 2022)

Outro achado citogenético em pacientes com ST é a presença do isocromossomo do braço longo do X [i(Xq)], que afeta cerca de 18% das pacientes. Um isocromossomo é uma alteração estrutural devido a separação dos braços cromossômicos de forma transversal, apresentando assim cromossomos com dois braços idênticos, dois braços curtos (p) ou dois braços longos (q). As pacientes com ST com a presença do i(Xq) vão ser portadoras de uma trissomia para o braço longo e uma monossomia para o braço curto (Figura 6) (Erdal; Balkan, 2020; Ferdousi et al., 2023; Zerrouki et al., 2022; Ibarra-Ramírez et al., 2023).

**Figura 6.** Cariótipo com bandeamento G: 46,X,i(Xq)



Fonte: Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana - UFPE.

### 3.2.2 Características Clínicas na ST

A perda parcial ou total de um dos cromossomos sexuais na ST resulta no desenvolvimento de um quadro clínico variável, cujas manifestações podem ser identificadas em diferentes fases da vida. No período gestacional, alterações compatíveis com ST podem ser detectadas por meio de ultrassonografia pré-natal, incluindo higroma cístico, edema generalizado e mal formações cardíacas, que são achados sugestivos e relevantes para o rastreio da condição. Em recém-nascidas,

sinais precoces incluem linfedema de mãos e pés ou excesso de pele na região cervical (Carvalho et al., 2010; Gravholt et al., 2019).

Durante a infância e adolescência, a baixa estatura torna-se evidente, constituindo uma das manifestações mais consistentes com a síndrome (Carvalho et al., 2010). A estatura comprometida, frequentemente abaixo do percentil esperado para idade e sexo, torna-se mais evidente em comparação a indivíduos com cariótipo 46,XX, refletindo uma desaceleração linear do crescimento, típico da ST. Além da baixa velocidade de crescimento, outras manifestações relevantes na ST incluem atraso puberal, com ausência ou retardo dos caracteres sexuais secundários, geralmente atribuídos à disgenesia gonadal e insuficiência ovariana (Carvalho et al., 2010; Gravholt et al., 2019).

Essa síndrome se caracteriza por ter fenótipos extremamente variáveis, desde meninas com quadros considerados típicos até aquelas quase indistinguíveis da população geral (Carvalho et al., 2010; Bispo et al., 2013). Devido à complexidade de manifestações clínicas e comorbidades associadas à síndrome, há a necessidade de uma equipe multidisciplinar para o acompanhamento a longo prazo, tendo em vista que há um grande aumento na mortalidade e morbidade de mulheres com ST quando comparado com a população em geral. (Gravholt. et al., 2019; 2024).

Dentre as características fenotípicas da ST, algumas são mais comuns do que outras e as pacientes com cariótipo 45,X, em 100% das células analisadas, tendem a ter manifestações mais graves da síndrome do que aquelas que possuem mosaicismos cromossômico (Bispo et al., 2013; Gravholt et al., 2019).

De forma geral, as características fenotípicas mais comuns da ST incluem a baixa estatura e a disgenesia gonadal, que frequentemente resultam em amenorreia primária e infertilidade (Bispo et al., 2013; Prakash et al., 2019). Além dessas manifestações podem ser observadas dismorfias craniofaciais e esqueléticas, como palato alto e arqueado, baixa implantação posterior do cabelo, pescoço curto e / ou alado (*pterygium colli*) (Figura 7), baixa implantação das orelhas, face triangular e pregas epicânticas. Alterações cutâneas e musculoesqueléticas incluem nevos pigmentados, linfedema, hipertelorismo mamário, hipoplasia ungueal, escoliose, cúbito valgo e encurtamento do quarto metacarpo e metatarso (Bucerzan et al., 2017; Kilinc; Yildiz; Guven, 2020).

Além das características físicas, a ST apresenta diversas anormalidades, como distúrbios endócrinos e metabólicos, malformações renais, cardiovasculares,

auditivas e doenças autoimunes da tireoide (Collet-Solberg et al., 2011; Gravholt et al., 2024). Pessoas com ST possuem o risco cinco vezes maior de desenvolver diabetes tipo I e II, além do risco aumentado de desenvolver outras doenças de caráter imunológico, autoimune ou inflamatório crônico. Ainda podem estar presentes, deficiência auditiva, hipertensão arterial, obesidade, distúrbios visuais, intolerância à glicose, dificuldades de aprendizagem, problemas psicossociais e doenças tireoidianas, entre outras doenças autoimunes (Carvalho et al., 2010; Orbañanos et al., 2015; Gravholt et al., 2024; Maslen, 2019).

**Figura 7.** Fenótipo clássico da ST. a) Pescoço alado; b) Implantação posterior do cabelo baixa; c) Linha de cabelo baixa do lado esquerdo; d) Linha de cabelo baixa do lado direito; e) Paciente com baixa estatura, hipertelorismo mamário e cúbito valgo.



Fonte: Adaptado de Bucerzan et al. (2017) e Dai et al. (2023).

Embora existam características que permitem o diagnóstico de ST durante o período gestacional, muitas das vezes esse diagnóstico é tardio, tendo como média cerca de 15 anos (Álvarez-Nava; Lanes, 2018; Gravholt et al., 2019). A maioria dos casos de ST são investigados durante a infância e adolescência devido à baixa estatura e ausência de características sexuais secundárias, incluindo ausência de desenvolvimento mamário e amenorreia primária (Gusman-Arias et al., 2023).

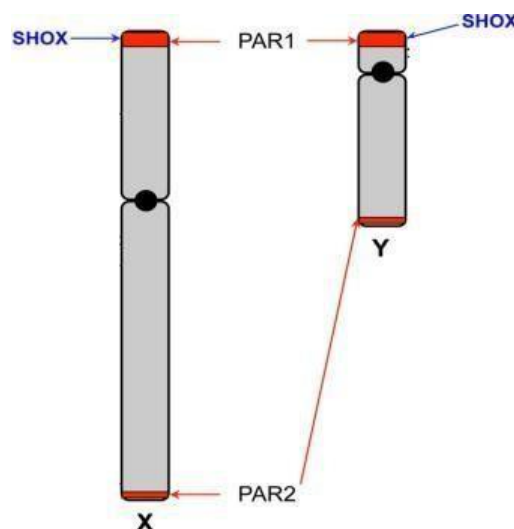
A baixa estatura na ST está relacionada com a haploinsuficiência do gene *SHOX* (short-stature homebox), onde há relatos de que meninas não tratadas com

hormônio do crescimento (GH) são aproximadamente 20 cm mais baixas do que o esperado. Assim, é fundamental uma abordagem multidisciplinar que envolva avaliação clínica detalhada, análise citogenética e, quando necessário, testes moleculares para garantir um diagnóstico preciso e o estabelecimento de estratégias terapêuticas adequadas (Álvarez-Nava; Lanes, 2018; Kosteria; Kanaka-Gantenbein, 2018; Gravholt et al., 2019).

### 3.3 Gene *SHOX*

O gene *SHOX* (Short Stature Homeobox) está localizado nas regiões pseudoautossômicas dos cromossomos Xp22.3 e Yp11.3 (Figura 8). Este gene ocupa uma região genômica de cerca 40 kb e compreende 7 éxons, sendo os éxons 1 e 2 constituídos por 262 e 708 pb, os éxons 3 e 4 possuem 209 e 58 pb, respectivamente. O éxon 5 possui 89 pb e os éxons 6a e 6b são constituídos por 1.166 e 625 pb, respectivamente, e possuem grande região 3' não traduzida (Jorge *et al.*, 2008; Binder, 2011).

**Figura 8.** Representação esquemática dos cromossomos X e Y. Em vermelho as regiões pseudoautossômicas (PAR), e a localização do gene *SHOX* em PAR1.



Fonte: Adaptado de Jackson et al. (2018).

O gene *SHOX* é expresso em osteoblastos, fibroblastos da medula óssea e condrócitos hipertróficos sendo observado desde o segundo mês de gestação. Sua expressão ocorre em diversas regiões do corpo, desempenhando um papel

fundamental no controle indireto da proliferação e diferenciação dos condrócitos. Durante o desenvolvimento embrionário, o gene *SHOX* está presente no núcleo mesenquimal do primeiro e segundo arcos faríngeos. Esses mesênquimas darão origem à mandíbula e à maxila (primeiro arco), e a estruturas ósseas como os ossículos do ouvido médio (o segundo arco) (Oliveira & Alves, 2011; Seo et al., 2015; Gherlan et al., 2023).

Além das alterações esqueléticas craniofaciais, o gene *SHOX* também está associado ao desenvolvimento ósseo em geral. Ele influencia a fusão das placas epifisárias e o processo de maturação esquelética (Oliveira & Alves, 2011; Seo et al., 2015; Yoon et al., 2023). Mutações de perda de função heterozigotas nesse gene, tanto em homens quanto em mulheres, causam discondrosteose de Leri–Weill, caracterizada por displasia esquelética e baixa estatura. A perda de função em ambos os alelos causa displasia mesomélica de Langer, associada à aplasia grave dos membros e déficit de estatura severo. Por outro lado, a duplicação do gene *SHOX* está associada à alta estatura (Jackson et al., 2018).

Em pacientes com ST, a haploinsuficiência do gene *SHOX* (Tabela 1) leva a baixa estatura, característica comum da síndrome, devido a um distúrbio no crescimento ósseo (Oliveira & Alves, 2011; Seo et al., 2015; Yoon et al., 2023). É estimado que cerca de 60% das pacientes com ST apresentem algum tipo de malformação facial ou perda de audição, frequentemente associada à otite média crônica recorrente. Além disso, os canais semicirculares do ouvido interno podem ser subdesenvolvidos ou apresentar deformidades (Yoon et al., 2023).

**Tabela 1** - A haploinsuficiência do gene *SHOX*.

| <b>Relacionado</b>          | <b>Não Relacionado</b>                    |
|-----------------------------|-------------------------------------------|
| Baixa estatura              | Mal formações cardiovasculares congênitas |
| Encurtamento dos metacarpos | Distúrbios endócrinos                     |
| Cúbito valgo                | Deficiência de estrógeno e infertilidade  |
| Palato arqueado             | Outros estigmas da ST?                    |
| Micrognatia                 |                                           |

Fonte: Adaptado de Hjerrild et al. (2008).

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Caracterização da amostra**

O presente estudo é do tipo observacional, descritivo e retrospectivo, com abordagem quantitativa. As pacientes do sexo feminino foram encaminhadas para a realização do cariótipo com suspeita clínica de Síndrome de Turner, no período de junho de 2019 a novembro de 2022. As pacientes do estudo foram atendidas no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFPE (HC-UFPE). Os dados foram coletados a partir de prontuários médicos (HC-UFPE) e os exames citogenéticos foram realizados no Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana, do Departamento de Genética (LGCAH/UFPE). O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CCS/UFPE), sob o CAAE – 0485.0.172.000-11.

### **4.2 Cultura de linfócitos e análise citogenética**

#### *4.2.1 Cultura de Linfócitos*

As preparações cromossômicas para a análise citogenética foram obtidas a partir da cultura de linfócitos do sangue periférico. A realização da coleta de sangue periférico foi através de punção venosa, utilizando tubos de heparina como anticoagulante, sendo retirados 4ml de cada paciente. Dois tubos do tipo Falcon de 15 ml foram utilizados para cada paciente, onde foram adicionados 0,5 ml de sangue total nos frascos de cultura contendo 4 ml do meio RPMI 1690 (GIBCO) suplementado com 1ml de soro bovino fetal (GIBCO) e 0,2 ml de fitohemaglutinina (GIBCO). Em seguida, os frascos foram mantidos na estufa a 37 °C. Após 70 horas foram adicionados 0,1 ml de colchicina 0,0016% (SIGMA) e ao completar 72 horas de cultivo, os tubos foram centrifugados por 6 minutos a 1800 rpm. Após a centrifugação, o sobrenadante foi descartado e realizado o choque hipotônico com 8 mL de KCl previamente aquecido a 37 °C. Os tubos foram mantidos em banho-maria a 37 °C por 20 minutos, centrifugados e o material fixado com metanol/ácido acético (3:1).

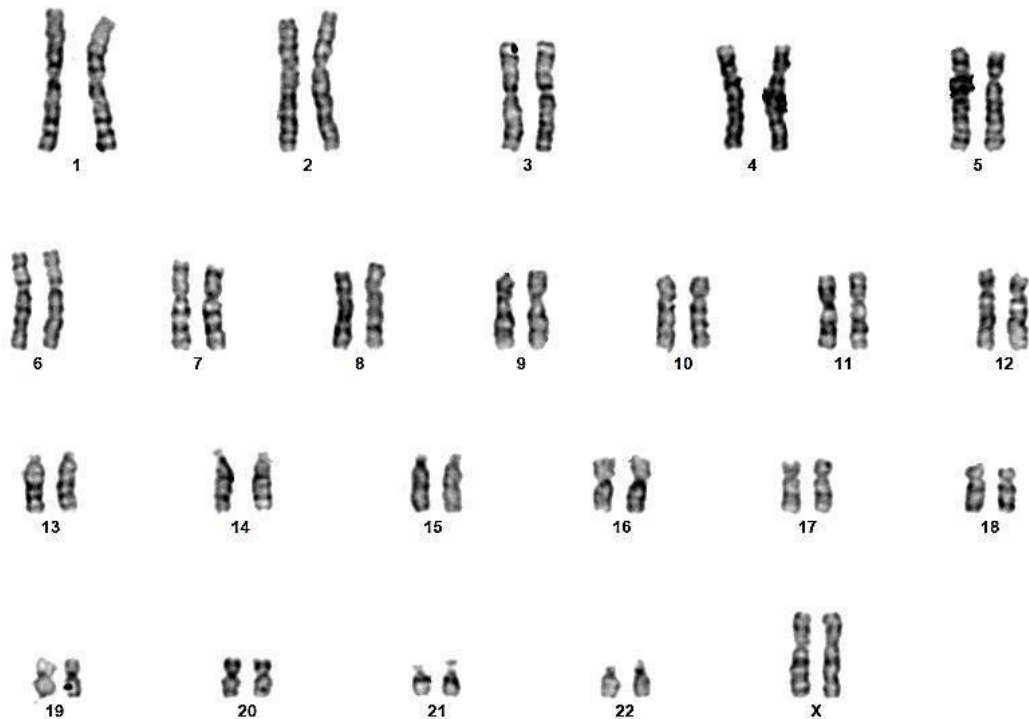
#### 4.2.1 *Bandeamento G*

O bandeamento G foi realizado em lâminas envelhecidas por um tempo mínimo de cinco dias, em temperatura ambiente e local livre de umidade. As lâminas foram submersas em tripsina, previamente aquecida, à temperatura de 37 ° C por um intervalo de tempo entre 5 a 10 segundos, em seguida lavadas em soro fisiológico, secadas e coradas com Giemsa a 5% por 6 minutos. Em seguida as lâminas foram lavadas com água destilada, secadas e analisadas ao microscópio óptico. Cerca de 25 metáfases foram analisadas por paciente. Posteriormente, os cromossomos foram identificados e classificados de acordo com o Sistema Internacional para Nomenclatura de Citogenética Humana (ISCN) de 2022.

## 5 RESULTADOS

Nesse estudo, foram analisadas 16 pacientes encaminhadas com suspeita clínica de síndrome de Turner. A idade das pacientes variou de 4 a 29 anos, com uma média de aproximadamente 11,5 anos. A análise cromossômica, realizada por bandeamento G, revelou que todas apresentavam cariótipo normal, 46,XX (Figura 9), sem alterações detectáveis.

**Figura 9.** Cariótipo 46,XX com bandeamento G.



Fonte: Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana/LGCAH/UFPE.

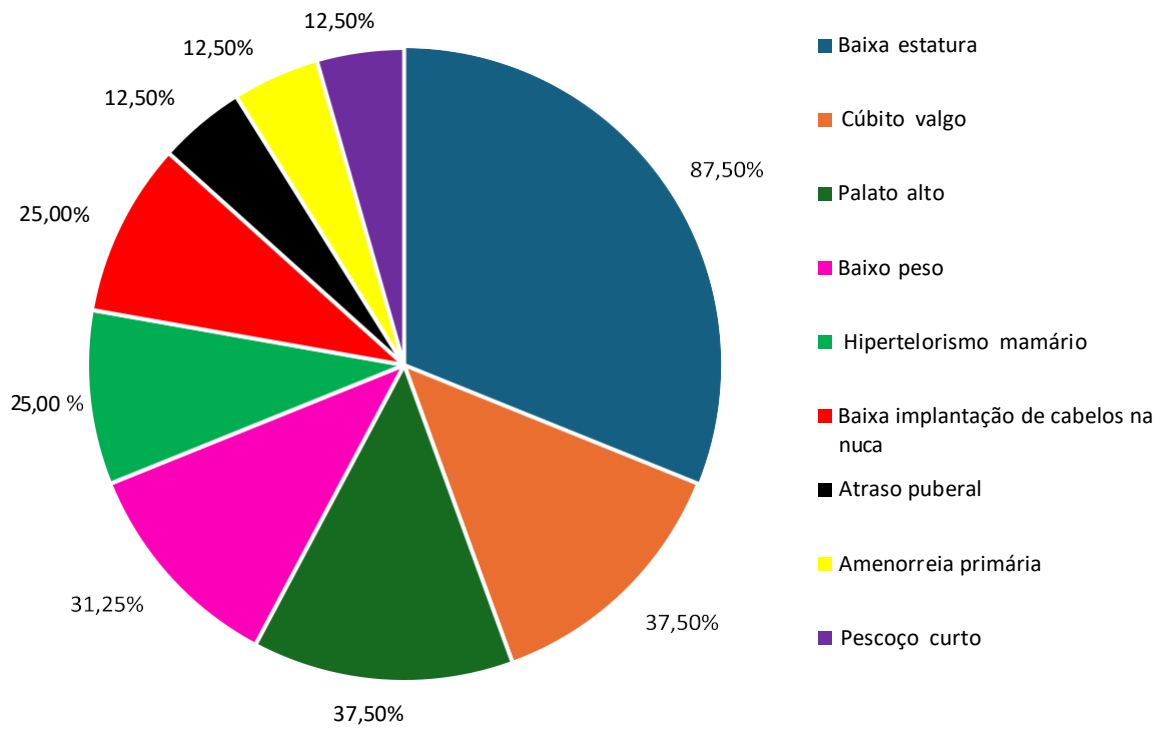
Com base na revisão dos prontuários, foi possível identificar as principais características clínicas das pacientes, conforme apresentado na Tabela 2.

De todos os achados clínicos, a baixa estatura, cúbito valgo e o palato alto foram as características mais frequentes observadas nessas pacientes, representando 87,5%, 37,5% e 37,5%, respectivamente. Seguidos de baixo peso (31,25%), hipertelorismo mamário (25%), baixa implantação de cabelos na nuca (25%), atraso puberal (12,5%), amenorreia primária (12,5%), pescoço curto (12,5%) sobrepeso (12,5%) (Figura 10).

Além disso, algumas características isoladas foram identificadas em algumas dessas pacientes, como dermatite atópica, rinite alérgica persistente, deficiência auditiva, hipotireoidismo, metacarpo curto, insuficiência adrenal, hepatomegalia e esteatose hepática. Essas últimas são realmente características menos comuns na síndrome de Turner.

**Tabela 2.** Achados clínicos das 16 pacientes investigadas.

| Paciente | Achados Clínicos                                                                                                                                                                                                                                                            | Idade   |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 1        | Baixa estatura                                                                                                                                                                                                                                                              | 6 anos  |
| 2        | Baixa estatura, sobrepeso, cúbito valgo, palato ogival, 5º metacarpo curto, atraso puberal                                                                                                                                                                                  | 13 anos |
| 3        | Baixa estatura, baixa implantação dos cabelos, palato alto, encurtamento dos dedos dos pés, menarca aos 13 anos                                                                                                                                                             | 12 anos |
| 4        | Cúbito valgo, pescoço alado, baixa implantação dos cabelos na nuca, sobrepeso, micrognatia, hipertelorismo mamário, palato alto, coartação da aorta.                                                                                                                        | 12 anos |
| 5        | Baixa estatura, amenorreia primária, atraso puberal, hipertelorismo mamário                                                                                                                                                                                                 | 8 anos  |
| 6        | Baixa estatura, dermatite atópica e discreto palato alto.                                                                                                                                                                                                                   | 9 anos  |
| 7        | Baixa estatura, discreto palato alto, discreto cúbito valgo                                                                                                                                                                                                                 | 8 anos  |
| 8        | Baixa estatura, rinite alérgica persistente, palato ogival, baixa implantação dos cabelos                                                                                                                                                                                   | 14 anos |
| 9        | Baixa estatura, dermatite, rinite alérgica persistente                                                                                                                                                                                                                      | 9 anos  |
| 10       | Baixa estatura, baixo peso, craniofaringioma, hipogonadismo hipogonadotrófico, hipotireoidismo, insuficiência adrenal, hepatomegalia, esteatose hepática, útero e ovários reduzidos de tamanho.                                                                             | 29 anos |
| 11       | Cúbito valgo, baixa implantação das orelhas com rotação externa, baixa implantação dos cabelos na nuca, amenorreia primária, pescoço curto e alado, <i>pectus excavatum</i> , epicanto, base nasal alargada, hipertelorismo mamário, ausência de pelos axilares e pubianos. | 17 anos |
| 12       | Baixa estatura, baixo peso                                                                                                                                                                                                                                                  | 11 anos |
| 13       | Baixa estatura, cúbito valgo                                                                                                                                                                                                                                                | 12 anos |
| 14       | Baixa estatura, baixo peso, deficiência auditiva, cúbito valgo, hipertelorismo mamário.                                                                                                                                                                                     | 13 anos |
| 15       | Baixa estatura, baixo peso, baixa implantação da orelha                                                                                                                                                                                                                     | 4 anos  |
| 16       | Baixa estatura e baixo peso                                                                                                                                                                                                                                                 | 9 anos  |

**Figura 10** - Prevalência dos achados clínicos nas pacientes

Fonte: O autor (2025).

## 6 DISCUSSÃO

Neste estudo, a análise citogenética, por bandeamento G, nas 16 pacientes encaminhadas com suspeita clínica de síndrome de Turner (ST), revelou que todas elas apresentaram cariótipo 46,XX, sem alterações cromossômicas visíveis.

Apesar da ausência de alterações cromossômicas detectáveis, a maioria das pacientes apresentou sinais fenotípicos compatíveis com ST, especialmente baixa estatura (87,5%), seguida de cúbito valgo (37,5%) e palato ogival (37,5%). Esses achados são frequentes em pacientes com ST e, em especial, a baixa estatura é comumente atribuída à haploinsuficiência do gene *SHOX*, cujo comprometimento afeta o crescimento ósseo longitudinal (Álvarez-Nava; Lanes, 2018; Kosteria; Kanaka-Gantenbein, 2018; Gravholt et al., 2019).

O padrão ouro para a determinação do diagnóstico é a análise do cariótipo por bandeamento G, contudo, é importante destacar que alterações no gene *SHOX* não são identificadas pela cariotipagem, sendo necessárias técnicas moleculares complementares, como hibridização *in situ* fluorescente (FISH), MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) ou microarranjos de CGH (comparative genomic hybridization), para a detecção de microdeleções, duplicações ou mosaicismos de baixa expressão (Grandone et al., 2016; Gravholt et al., 2019).

Técnicas recentes, como o *microarray* podem fornecer melhor resolução em comparação com a cariotipagem, mas apresentam limitações na detecção de mosaicismos 45,X quando este ocorre em baixa proporção, menos que 10%. Nesse contexto, o sequenciamento do exoma ou do genoma apresentam a capacidade de detecção maior, podendo identificar mosaicismos de até 5% (Gravholt et al., 2024). Assim, o fenótipo observado em algumas pacientes pode ter uma origem genética que escapa à resolução da citogenética clássica.

Além dos sinais clássicos, outras manifestações clínicas foram observadas em menor frequência, como hipertelorismo mamário (25%), baixa implantação de cabelos na nuca (25%), atraso puberal (12,5%), amenorreia primária (12,5%) e pescoço curto (12,5%). Essas características reforçam o espectro clínico da ST, especialmente em formas não clássicas (45,X) ou em mosaicismos, cuja expressão fenotípica pode ser extremamente variável (Gravholt et al., 2024).

A presença de sinais clínicos atípicos em algumas pacientes, também foram observados, como dermatite atópica, rinite alérgica, deficiência auditiva, insuficiência adrenal, hepatomegalia e esteatose hepática. Esses achados podem representar comorbidades relacionadas diretamente à ST, mas que podem coexistir com quadros genéticos complexos ainda não identificados. Nesse contexto, se destaca a paciente 10 (Tabela 2), que apresentou múltiplas alterações endócrinas e sistêmicas. Mulheres portadoras da ST que apresentam cariótipos que incluem o i(Xq) apresentam risco aumentado de desenvolver doenças autoimunes, como o hipotireoidismo. As pacientes apresentam um risco aumentado, de aproximadamente duas vezes maior, de desenvolver doenças autoimunes e inflamatórias crônicas comparadas às mulheres no geral, e até quatro vezes maior quando comparadas a homens no geral, sendo essa uma das características apontadas como uma das mais proeminentes da síndrome (Gawlik et al., 2018).

Estas observações reiteram a importância da avaliação multidisciplinar e da investigação diagnóstica ampliada em pacientes com sinais clínicos parciais ou atípicos da ST. A ausência de alterações cromossômicas visíveis ao cariótipo não exclui o diagnóstico, sobretudo diante de achados clínicos sugestivos. Em casos de resultados normais (46,XX) nas células sanguíneas com forte suspeita clínica de ST com base no fenótipo, é indicado realizar o cariótipo ou análise a partir de biologia molecular em um segundo tecido, incluindo pele, esfregaço da mucosa oral ou células epiteliais da bexiga na urina. O uso de técnicas moleculares de alta resolução será indispensável nesses casos, contribuindo para o diagnóstico diferencial e o adequado direcionamento terapêutico (Barbosa et al., 2021; Shoji et al., 2021).

Dessa forma, este estudo evidencia a necessidade de uma abordagem clínica criteriosa, associada a métodos diagnósticos mais sensíveis, para a elucidação de quadros fenotípicos compatíveis com a síndrome de Turner em pacientes com cariótipo 46,XX. Além disso, reforça a importância de considerar alterações no gene *SHOX* ou mosaicismos crípticos como possíveis causas da expressão fenotípica observada.

## 7 CONCLUSÕES

1. Todas as pacientes apresentaram o cariótipo 46,XX, sem alterações detectáveis pelo bandejamento G;
2. Os achados clínicos mais frequentes nas pacientes foram a baixa estatura, cúbito valgo e palato alto. Outras características observadas incluíram hipertelorismo mamário, baixa implantação de cabelos na nuca, atraso puberal, amenorreia primária e pescoço curto. Características clínicas condizentes com cariótipos associados à ST.
3. Embora muitas pacientes tenham apresentado manifestações fenotípicas compatíveis com a ST, a ausência de alterações cromossômicas ressalta a necessidade de considerar outros diagnósticos diferenciais. Contudo, não se pode descartar a possibilidade de mosaicismo críptico, sendo necessárias abordagens moleculares mais sensíveis para uma caracterização precisa do cariótipo.

## REFERÊNCIAS

ÁLVAREZ-NAVA, F.; LANES, R. Epigenetics in Turner syndrome. **Clinical Epigenetics**, v. 10, p. 45, 2018.

ARAUJO, C.; GALERA, B.B.; GALERA, M.F.; DE MEDEIROS, S.F. Clinical and cytogenetic aspects of the Turner syndrome in the Brazilian Western region. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [Brazilian Journal of Gynecology and Obstetrics]**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 8, p. 381-385, Aug. 2010.

BARBOSA, L.G.; SIVIERO-MIACHON, A.A.; SOUZA, M.A.; SPINOLA-CASTRO, A.M. Recognition of the Y chromosome in Turner syndrome using peripheral blood or oral mucosa tissue. **Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 26, n. 4, p. 272-277, 2021.

BINDER G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 75, n. 2, p. 81-89, 2011. doi:10.1159/000324105. Epub 2011 Feb 4. PMID: 21325865.

BISPO, A.V.; DOS SANTOS, L.O.; BURÉGIO-FROTA, P.; GALDINO, M.B.; DUARTE, A.R.; LEAL, G.F.; GOMES, B.; SOARES-VENTURA, E.M.; MUNIZ, M.T.; SANTOS, N. Effect of chromosome constitution variations on the expression of Turner phenotype. **Genetics and Molecular Research**, v. 12, n. 4, p. 4243-4250, 2013.

BUCERZAN, S.; MICLEA, D.; POPP, R.; ALKHZOUZ, C.; LAZEA, C.; POP, I.V.; GRIGORESCU-SIDO, P. Clinical and genetic characteristics in a group of 45 patients with Turner syndrome (monocentric study). **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 13, p. 613-622, 2017.

CARVALHO, A.B.; GUERRA JÚNIOR, G.; BAPTISTA, M.T.; DE FARIA, A.P.; MARINI, S.H.; GUERRA, A.T. Cardiovascular and renal anomalies in Turner syndrome. **Rev Assoc Med Bras (1992)**, 56(6):655-9. 2010.

COLLETT-SOLBERG, P.; GALLICCHIO, C.T.; COELHO, S.C.S.; SIQUEIRA, R.A.; ALVES, S.T.F.; GUIMARÃES, M.M. Endocrine diseases, perspectives and care in Turner syndrome. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, 55: 550-558. 2011.

DAI, H. L.; ZHOU, X.; GUANG, X. F. Turner syndrome. **QJM: An International Journal of Medicine**, 24;116(2):136-137. 2023

ERDAL, G.G.; BALKAN, M. Turner Syndrome with Isochromosome Xq. **Journal of Pediatric Genetics**, v. 9, n. 4, p. 243-245, 2020.

ESSAOUI, M. et al. Monozygotic twins discordant for 18q21.2qter deletion detected by array CGH in amniotic fluid. **European Journal of Medical Genetics**, 56(9):502-5. 2013.

FERDOUSI, T.; BANU, H.; SULTANA, N.; MAHRUKH, H.; HASANAT, M.A. Turner Syndrome With Isochromosome Structural Abnormalities: A Case Report. **Cureus**, v. 15, n. 6, e40516, 2023.

GARDNER, R. J. M.; AMOR, D. J. **Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling**. 5. ed. New York: Oxford University Press, 2018.

GAWLIK, A.M.; BERDEJ-SZCZOT, E.; BLAT, D.; KLEKOTKA, R.; GAWLIK, T.; BLASZCZYK, E.; HANKUS, M.; MALECKA-TENDERA, E. Immunological profile and predisposition to autoimmunity in girls with Turner syndrome. **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, p. 307, 2018.

GHERLAN, I.; BRAHA, E.; MANOLE, D.C.; RADOMIR, L.; NEDELCU, I.; POPA, O.; SCHIPOR, S. Rare dosage abnormalities - copy number variations flanking the SHOX gene. **Acta Endocrinologica (Bucharest)**, v. 19, n. 1, p. 115-124, 2023.

GRANDONE, A. et al. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Accurately Detects Turner Syndrome in Girls with Short Stature. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 86, n. 5, p. 330-336, 2016.

GRANGER, A.; ZURADA, A.; ZURADA-ZIELINSKA, A.; GIELECKI, J.; LOUÇAS, M. Anatomy of turner syndrome. **Clinical Anatomy**, v. 29, n. 5, p. 638-642, 2016.

GRAVHOLT, C.H.; VIUFF, M.H.; BRUN, S.; STOCHHOLM, K.; ANDERSEN, N.H. Turner syndrome: mechanisms and management. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 10, p. 601-614, 2019.

GRAVHOLT, C.H.; ANDERSEN, N.H.; CHRISTIN-MAITRE, S.; DAVIS, S.M.; DUIJNHOUWER, A.; GAWLIK, A. et al. International Turner Syndrome Consensus Group; Backeljauw PF. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome. **European Journal of Endocrinology**, v. 190, n. 6, p. G53-G151, 2024.

GUZMÁN-ARIAS, E. C.; GRAJALES-RESTREPO, D. A.; ZULUAGA-ESPINOSA, N. A.; LOPERA-CAÑAVERAL, M. V.; NIÑO-SERNA, L. F. Clinical characterization of girls with Turner syndrome. **Andes Pediátricos**, v. 94, n. 5, p. 606-615, 2023.

HJERRILD, B.E.; MORTENSEN, K.H.; GRAVHOLT, C.H. Turner syndrome and clinical treatment. **Br Med Bull**. 2008;86:77-93. doi: 10.1093/bmb/ldn015. Epub 2008 Apr 9. PMID: 18400842.

IBARRA-RAMÍREZ, M.; CAMPOS-ACEVEDO, L.D.; MARTÍNEZ DE VILLARREAL, L.E. Chromosomal Abnormalities of Interest in Turner Syndrome: An Update. **J Pediatr Genet**. 12(4):263-272. 2023.

**ISCN. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Ed. Karger, 2020.**

JACKSON, M.; MARKS, L.; MAY, G.H.W.; WILSON, J.B. The genetic basis of disease. **Essays in Biochemistry**, v. 62, n. 5, p. 643-723, 2018.

JORGE, A.A.; NISHI, M.Y.; FUNARI, M.F.A.; ARNHOLD, I.J.P.; MENDONÇA, P.P. Baixa estatura por haploinsuficiência do gene SHOX: do diagnóstico ao tratamento.

**Arq Bras Endocrinol Metabol.** 2008 Jul;52(5):765-73. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-27302008000500008. PMID: 18797583.

KILINC, S.; YILDIZ, M.; GUVEN, A. Associated clinical abnormalities among patients with Turner syndrome. **Northern Clinics of Istanbul**, v. 7, n. 3, p. 226-230, 2020.

KOSTERIA, I.; KANAKA-GANTENBEIN, C. Turner Syndrome: transition from childhood to adolescence. **Metabolism**, v. 86, p. 145-153, 2018.

LEPPIG, K. A.; DISTECHE, C. M. Ring X and other structural X chromosome abnormalities: X inactivation and phenotype. **Seminars in Reproductive Medicine**, v. 19, n. 2, p. 147-157, 2001.

LI, T. et al. The spontaneous differentiation and chromosome loss in iPSCs of human trisomy 18 syndrome. **Cell death & disease**, v. 8, n. 10, p. e3149, 2017.

LUO, H. et al. Characterization of a rare mosaic X-ring chromosome in a patient with Turner syndrome. **Molecular Cytogenetics**, v. 15, n. 1, p. 15, 2022.

MASLEN, C. L. Conference summary: What we have learned and where we are headed. **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**, v. 181, n. 1, p. 25-27, 2019.

MCCOY, R. C. et al. Evidence of Selection against Complex Mitotic-Origin Aneuploidy during Preimplantation Development. . **PLoS Genetics**, v. 11, n. 10, e1005601, 2015. doi: 10.1371/journal.pgen.1005601

OLIVEIRA, C. S.; ALVES, C. The role of the SHOX gene in the pathophysiology of Turner syndrome. **Endocrinología y Nutrición**, v. 58, n. 8, p. 433-442, 2011.

ORBAÑANOS, R.I.; DESOJO, A.V.; MARTINEZ-INDART, L.; BOLADO, G.C.; ESTEVEZ, A.; ECHEVARRIA, I.R. Turner syndrome: From birth to adulthood. **Endocrinol Nutr.** 62(10):499-506. 2015.

PAZ-Y-MIÑO, C. et al. Multi-institutional experience of genetic diagnosis in Ecuador: National registry of chromosome alterations and polymorphisms. **Molecular Genetics and Genomic Medicine**, v. 8, n. 2, p. 1–14, 2020.

PRAKASH, S. K. The impact of somatic mosaicism on bicuspid aortic valve and aortic dissection in Turner Syndrome. **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**, v. 181, n. 1, p. 7-12, 2019.

SEO, G.H.; KANG, E.; CHO, J.H.; LEE, B.H.; CHOI, J.H.; KIM, G.H.; SEO, E.J.; YOO, H.W. Turner syndrome presented with tall stature due to overdosage of the SHOX gene. **Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 20, n. 2, p. 110-113, 2015.

SHOJI, Y.; IDA, S.; KUBO, T.; ETANI, Y.; KAWAI, M. Diagnostic Pitfall: Mosaic Turner syndrome with a 46, XY lymphocyte karyotype. **Pediatrics international** :

**official journal of the Japan Pediatric Society**, 63(9), 1122–1123, 2021.  
doi:10.1111/ped.14551

SKUSE, D.; PRINTZLAU, F.; WOLSTENCROFT, J. Sex chromosome aneuploidies. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 147, p. 355-376, 2018.

STOCHHOLM, K.; JUUL, S.; JUEL, K.; NAERAA, R.W.; GRAVHOLT, C.H. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 10, p. 3897-3902, 2006.

THOMPSON & THOMPSON. Genética Médica, 8<sup>a</sup> Edition, de Robert L. Nussbaum, Roderick R. McInnes e Huntington F. Willard. **Editora Elsevier**, 2016.

THRASHER, B.J.; HONG, L.K.; WHITMIRE, J.K.; SU, M.A. Epigenetic Dysfunction in Turner Syndrome Immune Cells. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 16, n. 5, p. 36, 2016.

VAIDYA, P.; VAIDYA, A. Turner Syndrome with Mosaicism of X Chromosome: A Case Report. **JNMA; journal of the Nepal Medical Association**, 61(261), 482–484, 2023. doi:10.31729/jnma.8168

WEST, J. D.; EVERETT, C. A. Preimplantation chromosomal mosaics, chimaeras and confined placental mosaicism. **Reproduction & Fertility**, v. 3, n. 2, p. R66-R90, 2022.

YOON, S.H.; KIM, G.Y.; CHOI, G.T.; DO, J.T. Organ Abnormalities Caused by Turner Syndrome. **Cells**, v. 12, n. 10, 1365, 2023.

ZERROUKI, K.; ELIDRISSI, E.M.; ELIDRISSI, E.M.; BABAKHOUYA, A.; TAJIR, M. Double Isochromosome X, a Rare Cytogenetic Variant of Turner Syndrome: A Case Report and a Review of the Literature. **Balkan Journal of Medical Genetics**, v. 25, n. 1, p. 101-104, 2023.

ZHONG, Q.; LAYMAN, L. C. Genetic considerations in the patient with Turner syndrome--45,X with or without mosaicism. **Fertility and Sterility**, v. 98, n. 4, p. 775-779, 2012.

## ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS/UFPE)



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
Comitê de Ética em Pesquisa

Av. da Engenharia, s/n – 1º Andar, Cid. Universitária, CEP 50740-600, Recife - PE,  
Tel/fax: 81 2126 8588 - [www.ufpe.br/ccs](http://www.ufpe.br/ccs); e-mail: [cepccs@ufpe.br](mailto:cepccs@ufpe.br)

Ofício Nº. 253/2012 - CEP/CCS

Recife, 26 de abril de 2012

**A**  
**Doutoranda Adriana Valéria Sales Bispo**  
Departamento de Genética – CCB/UFPE

Registro do SISNEP FR - 476794  
CAAE –0485.0.172.000-11  
Registro CEP/CCS/UFPE Nº 493/11  
Título: Polimorfismos genéticos como fatores de risco a doenças autoimunes e a não-disjunção cromossômica na síndrome de Turner  
Pesquisador Responsável: Adriana Valéria Sales Bispo

Senhor (a) Pesquisador (a):

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, liberando-o para início da coleta de dados em 25 de abril 2012.

Ressaltamos que a aprovação definitiva do projeto será dada após a entrega do relatório final, conforme as seguintes orientações:

- a) Projetos com, no máximo, 06 (seis) meses para conclusão: o pesquisador deverá enviar apenas um relatório final;
- b) Projetos com períodos maiores de 06 (seis) meses: o pesquisador deverá enviar relatórios semestrais.

Dessa forma, o ofício de aprovação somente será entregue após a análise do relatório final.

Atenciosamente

Prof. Givaldo Bosco Lindoso Couto  
Coordenador do CEP/ CCS / UFPE