

**MINISTÉRIO DA SAÚDE  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA  
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher**

**INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA**  
Biblioteca

**Síndrome de Turner revisitada:**

**pesquisa bibliográfica e reconstituições narrativas**

Dissertação de Mestrado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher, Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em ciências ,na área de concentração de saúde da mulher.  
Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Helena Cabral de Almeida Cardoso  
Co-orientadora: Maria Auxiliadora Monteiro Villar

**Rio de Janeiro, Fevereiro de 2004**

**FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE  
CENTRO DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA  
BIBLIOTECA DO INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA**

J95s

Jung, Monica de Paula

Síndrome de Turner revisitada: pesquisa bibliográfica e reconstituições narrativas / Monica de Paula Jung. – 2004.

v, 135 f. : il., tab.

Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e da Mulher) - Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, 2004.

Orientador: Maria Helena Cabral de Almeida Cardoso.

1. Síndrome de Turner - Genética. 2. Síndrome de Turner - Etiologia. 3. Síndrome de Turner - História. 4. Aberrações cromossomicas. 5. Relato de caso. I. Título.

CDD – 20ª ed. 618.920042

## Síndrome de Turner revisitada: pesquisa bibliográfica e reconstituições narrativas

Dissertação submetida a exame em 19 de fevereiro de 2004, em cumprimento parcial para a obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher- área de concentração em Saúde da Criança do Instituto Fernandes Figueira /Fiocruz .

### **Banca Examinadora:**

Prof. Dra. Maria Helena Cabral de Almeida Cardoso	Orientadora
Dra. Maria Auxiliadora Monteiro Villar	co-orientadora
Prof. Dr. Fernando Regla Vargas	Examinador
Prof. Dr. Juan Clinton Llerena	Examinador
Prof. Dra. Rita Vasconcelos Weiss	Suplente
Prof. Dra. Susana Maciel Guillaume	Suplente

Rio de Janeiro, 19 de Fevereiro de 2004.

A Dimas Daniel,  
que me apresentou a endocrinologia e a genética.

## Agradecimentos

Início meus agradecimentos com minha orientadora Prof Dra. Maria Helena Cabral de Almeida Cardoso cujos incentivo e apoio foram essenciais para o desenvolvimento deste trabalho. Sua generosidade e agudeza de pensamento desempenharam um importante estímulo que encorajaram meus primeiros passos dentro do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Fernandes Figueira, e possibilitaram através de inúmeras trocas, baseadas em seu profissionalismo e amizade, a realização de *nossa* dissertação.

Meu penhorado reconhecimento a Maria Auxiliadora Monteiro Villar pelas conversas e discussões sobre a Síndrome de Turner e temas correlatos, sempre tão fecundas e esclarecedoras.

Aos Professores Dr. Juan Clinton Llerena Júnior e Dr. Fernando Regla Vargas, distintos membros da banca examinadora, por suas leituras cuidadosas e questionamentos seguros que auxiliaram na finalização desta dissertação. Assim como as Dras. Susana Maciel Wuillaume e Rita Vasconcelos Weiss membros suplentes da banca.

À Banca de Qualificação composta pelas Dras. Dafne Dain Gandelman Horowitz e Rosa Rita dos Santos Martins por seus fecundos questionamentos e contribuições durante a qualificação do projeto desta dissertação.

Aos Professores do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Fernandes Figueira pelos ensinamentos e possibilidade de convivência e intercâmbio acadêmico, mas também humano, geradores de algumas

propostas tratadas na presente dissertação e de outras para serem tratadas ao longo da vida diária na área da saúde de nosso estado.

A secretaria acadêmica do Programa sem a qual o desenvolvimento acadêmico e profissional do corpo discente seria inviável.

Aos colegas de turma do mestrado pelo convívio intelectual e trocas instigadoras que tanto contribuíram para meu trabalho.

À Dra. Joyce Cantoni pela leitura atenta e crítica, mas sobretudo pela amizade e cumplicidade que nos une para além da vida profissional há tanto tempo, sem a qual muito do aqui presente não teria sido possível.

A Mônica Torreão Carvalho pelos ouvidos e olhos atentos.

Ao Dr. Jorge Luiz do Amaral por sua leitura dedicada e minuciosa que possibilitou a transformação de um projeto em realidade.

*At last but not least*, ao Prof Dr José Carlos Cabral de Almeida, ícone de gerações de profissionais da saúde em nosso país, por todos estes anos de convívio e ensinamento que me fizeram ter a certeza de que não há conhecimento sem humildade, intercâmbio e generosidade. Sem seu trabalho na área de Genética e Endocrinologia e sua disponibilidade em conceder-me a entrevista aqui apresentada, meu trabalho não teria sido sequer pensado.

## Resumo

Esta dissertação tem como objetivo traçar um painel atual, através da reconstituição narrativa de relatos médicos, sobre as pesquisas clínicas e genéticas acerca da síndrome de Turner. Para tal optou-se por uma pesquisa bibliográfica em um banco de dados, *Medline*, entre os anos 2000 e 2002 com enfoque para: as características clínicas semiológicas do diagnóstico precoce; as propostas atuais de diagnóstico citogenético/molecular; as opções de tratamento e as intercorrências clínicas. Este estudo também realizou uma entrevista, aberta, com Dr. José Carlos Cabral de Almeida, com o objetivo de reconstruir o raciocínio empreendido pela equipe que publicou o artigo pioneiro desvendando a etiologia genética da síndrome de Turner. Além disto, apresenta quatro relatos de casos de pacientes tratadas no ambulatório de genética do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione-IEDE. No que tange à pesquisa bibliográfica os trabalhos apontaram: a preocupação com o atraso no diagnóstico; a utilização das novas técnicas de pesquisa de mosaicismos crípticos; o uso consensual do hormônio do crescimento, porém ainda sendo discutidos sua dosagem, seu tempo de início e sua associação com outras medicações; e as incidências das doenças associadas como hipertensão arterial, *diabetes mellitus* e hipotireoidismo. A entrevista demonstrou que o raciocínio empreendido foi hipotético dedutivo, baseado na clínica da paciente e na visualização dos cromossomos através do estudo citogenético. Os relatos de casos mostraram que o tratamento utilizado no IEDE é condizente com a literatura mundial, concordando com a literatura consultada que aponta um retardo no diagnóstico destas pacientes.

Palavras chaves: Síndrome de Turner; Clínica e Genética; História; Relato de casos.

## Abstract

The study aims to present an up-to-date picture of clinical and genetic researches about Turner's syndrome (ST). To achieve this goal a bibliographical research in *Medline* comprising published articles between 2000 and 2002 was performed. The focus was: principal clinical characteristics for early diagnosis; mostly recent results of molecular cytogenetics and molecular studies applied in diagnosis; treatment options; clinical complications, and associated diseases. It was also performed an open ended interview with Dr. José Carlos Cabral de Almeida in order to reconstruct the scientific reasoning that led to the establishment of the genetic base of Turner's syndrome. And at last, by analyzing patients charts belonging to the Genetic Outpatient Care Unit of Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE) four cases of ST were described. The bibliographical research showed: a) there is a world wide common preoccupation with the delayed diagnosis; b) the importance of molecular/cytogenetics techniques applied to the investigation of cryptic mosaicism; c) there is consensus about the use of growth hormone, but discrepancies about the dosage and its association with other drugs, and also about the time for its initiation and, finally, the clinical complications and associated disorders. The scientific reasoning was grounded on the hypothetical deductive method, making use of clinical experience and cytogenetic techniques. The cases report showed that treatment of Turner's syndrome patients in IEDE follows the literature, highlighting the delayed diagnosis.

Key Words: Turner's syndrome; Clinic and Genetics; History; Cases Report.



## Agradecimentos

Início meus agradecimentos com minha orientadora Prof. Dra. Maria Helena Cabral de Almeida Cardoso cujo incentivo e apoio foram essenciais para o desenvolvimento deste trabalho. Sua generosidade e agudeza de pensamento desempenharam um importante estímulo que encorajaram meus primeiros passos dentro do Programa de Pós-graduação em Saúde e da Mulher do Instituto Fernandes Figueira, e possibilitaram através de inúmeras trocas, baseadas em seu profissionalismo e amizade, a realização esta dissertação.

Meu penhorado reconhecimento a Dra. Maria Auxiliadora Monteiro Villar pelas conversas e discussões sobre a Síndrome de Turner e temas correlatos, sempre tão fecundas e esclarecedoras.

Aos Professores Dr. Juan Clinton Llerena Júnior e Dr. Fernando Regla Vargas, distintos membros da banca examinadora, por suas leituras cuidadosas e questionamentos seguros que auxiliaram na finalização desta dissertação. Assim como as Professoras Dra. Susana Maciel Wuillaume e Dra. Rita Vasconcelos Weiss membros suplentes da banca.

À Banca de Qualificação composta pelas Dras. Dafne Dain Gandelman Horowitz e Dra. Rosa Rita dos Santos Martins por seus importantes questionamentos e contribuições durante a qualificação do projeto desta dissertação.

Aos Professores do Programa de Pós-graduação em Saúde da Mulher e da Criança do Instituto Fernandes Figueira pelos ensinamentos e possibilidade de

convivência e intercâmbio acadêmico, mas também humano, geradores de algumas propostas tratadas na presente dissertação e de outras a serem tratadas ao longo da lida diária na área da saúde de nosso estado.

A secretaria acadêmica do Programa sem a qual o desenvolvimento acadêmico e profissional do corpo discente seria inviável.

Aos colegas de turma do mestrado pelo convívio intelectual e trocas instigadoras que tanto contribuíram para meu trabalho.

À Dra. Joyce Cantoni pela leitura atenta e crítica, mas sobretudo pela amizade e cumplicidade que nos une para além da vida profissional há tanto tempo, sem a qual muito do aqui presente não teria sido possível.

A Mônica Torreão Carvalho pelos ouvidos e olhos atentos.

Ao Dr. Jorge Luiz do Amaral por sua leitura dedicada e minuciosa que possibilitou a transformação de um projeto em realidade.

*At last but not least*, ao Prof Dr José Carlos Cabral de Almeida, ícone de gerações de profissionais da saúde em nosso país, por todos estes anos de convívio e ensinamento que me fizeram ter a certeza de que não há conhecimento sem humildade, intercâmbio e generosidade. Sem seu trabalho na área de Genética e Endocrinologia e sua disponibilidade em conceder-me a entrevista aqui apresentada, meu trabalho não teria sido sequer pensado.

## Sumário

**Resumo**

**Abstract**

**Introdução**

i

**Capítulo 1- Objeto, objetivos, pressupostos e caminhos metódicos** 1

1.Objeto 1

2.Objetivos 8

2.1.Objetivo geral 8

2.2.Objetivos específicos 8

3.Pressupostos 9

4.Fontes e métodos 10

4.1.Fontes 11

4.1.1.Pesquisa bibliográfica 11

4.1.2.Estudos de caso 11

4.1.3.Fonte oral 12

4.2.Métodos 12

4.2.1.Pesquisa bibliográfica 12

4.2.2.Levantamento de prontuários 13

4.2.3.Fonte oral 14

4.3.Análise dos dados 15

**Capítulo 2- A Clínica da Síndrome de Turner** 17

2.1.Diagnóstico 19

2.1.1.Diagnóstico pré-natal e precoce 19

2.1.2.Baixa estatura 24

2.1.3. Malformações congênitas 26

2.2. Tratamento 28

2.2.1.Utilização do hormônio do crescimento 29

2.2.2.Utilização dos estrogênios 35

2.3	Enfermidades associados à síndrome de Turner	38
2.3.1.	Alterações metabólicas	39
2.3.2.	Doenças endócrino-metabólicas	41
2.3.3	Alterações do metabolismo ósseo	42
2.3.4.	Doenças cardiovasculares	46
2.3.5.	Repercussões gastrointestinais	48
2.3.6.	Alterações otológicas	49
2.4.	Infertilidade	50
2.5	Mortalidade	51
<b>Capítulo 3- Diagnóstico etiológico da síndrome de Turner: Uma reconstituição narrativa:</b>		<b>53</b>
3.1	O encontro com a citogenética, Londres, 1959	56
3.2.	O artigo: a etiologia da Síndrome de Turner	63
3.3	A citogenética e seu começo	66
3.4.	Posicionamentos do entrevistado	74
<b>Capítulo 4- Perspectivas Atuais da ST: citogenética molecular e conduta</b>		<b>81</b>
4.1.	Pesquisa de Mosaicismo	83
4.1.1.	Mosaicismos crípticos, usos das técnicas, Citogenética Molecular	83
4.1.2.	Cromossomo Y e Gonadoblastoma	85
4.2.	Mapeamento gênico	88
4.2.1	Genes da Baixa Estatura	89
4.2.2.	Genes das Anormalidades Esqueléticas	90
4.2.3.	Genes da Falência Ovariana Prematura	92
4.3.	Herança-Origem parental	94
<b>Capítulo 5-Síndrome de Turner: reconstituição narrativa de quatro casos</b>		<b>96</b>
5.1.	1ª Narrativa sobre doença Caso 1	98
5.2.	2ª Narrativa sobre doença Caso 2	101
5.3.	3ª Narrativa sobre doença Caso 3	104
5.4.	4ª Narrativa sobre a doença Caso 4	106

Quadro 1	110
Quadro 2	111
Quadro 3	112
Quadro 4 a	113
Quadro 4 b	114
<b>Reflexões sobre a pesquisa</b>	<b>115</b>
<b>Referências bibliográficas</b>	<b>121</b>
<b>Anexos</b>	
1- A entrevista	
2-O artigo	

## Siglas

Anti-TPO	Anticorpos antiperoxidase
DEXA	<i>Dual energy x ray absorptometry</i> (densitometria óssea duo-energética de raio-X)
DMO	Densidade mineral óssea
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DP	Desvio padrão
EE	Etinil estradiol
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FISH	Hibridização <i>in situ</i> fluorescente
FSH	Hormônio Foliculoestimulante
GH	Hormônio do Crescimento
GTG	Bandeamento cromossômico por ação da tripsina e coloração com Giemsa
HCG	Gonadotrofina coriônica Humana
IEDE	Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione
IFF	Instituto Fernandes Figueira
IGF1	<i>Insulina growth factor 1</i> (somatomedina C)
IGFBP3	<i>Insulina growth factor 3</i>
IGFBPs	Proteínas ligadoras dos <i>insulina growth factors</i>
IO	Idade óssea
IC	Idade Cronológica
LH	Hormônio Luteinizante
NCGS	<i>National Cooperative Growth Study</i>
PCR	Reação em cadeia da polimerase
POF	Falência ovariana prematura
PRINS	<i>Primed in situ labeling</i>
SD	<i>Standart desviation</i>

SDS	<i>Score of Standart desviation</i>
SDP	<i>Score do desvio padrão</i>
SHBG	Globulina ligadora dos esteroides sexuais
SHOX	<i>Short Stature Homeobox –Containing Gene</i>
ST	Síndrome de Turner
SRY	<i>Sex-Determining Region Y gene</i>
TSH	Hormônio Tireoestimulante
T4livre	Tiroxina livre
T3	Triiodotironina
TGO	Transaminase oxalacética/aspartato aminotransferase
TGP	Transaminase pirúvica/alanina transferase

## Introdução

Ao introduzir esse trabalho acho necessário prestar alguns esclarecimentos sobre o título que escolhi. Quando falo de reconstituições narrativas sobre a síndrome de Turner (ST), quero em primeiro lugar esclarecer que o propósito é o de através de consultas bibliográficas, expor as últimas "narrativas médicas" sobre a ST. Tais narrativas, embora científicas, ancoram-se na história clínica dos pacientes e voltam-se para estreitar a margem de possibilidades das doenças que os acometem, mediante um relato que vai das primeiras impressões até às hipóteses diagnósticas, incluindo aquelas dirigidas às hipóteses correlacionadas a suas etiologias, até mesmo quando genéticas (Cardoso, 2000). Em segundo, trata-se de fazer uma narrativa que explicita e "conte" como foi que se processou o raciocínio experimental que levou a descoberta do cariótipo mais característico da síndrome e, finalmente, a minha "reconstituição narrativa" se remete ao estudo e apresentação de quatro casos – quatro pacientes que desde a infância e adolescência são acompanhadas no Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE) –, por meio de pesquisa em prontuários médicos, que me permitiu **reconstruir** a história do diagnóstico e do tratamento efetuados.

A autópsia do corpo de uma mulher com baixa estatura, ausência de desenvolvimento mamário e de pelos pubianos, malformações renais e disgenesia



gonadal propiciou ao anatomista Giovanni Morgagni, em 1768 na Itália, descrever o que poderia ser considerado um dos primeiros relatos, do que viria a se chamar Síndrome de Turner (ST). Esta descoberta foi ignorada até 1883 quando Kobylinski descreveu um paciente com fenótipo masculino e pescoço alado.

Com a chegada do século 20, em 1902, uma garota de 15 anos de idade com baixa estatura, sem sinais puberais, com linfedema congênito, pescoço alado e disgenesia gonadal despertou a atenção de Funke que relatou o caso na literatura médica e foi considerado como um dos primeiros casos que ilustram esta condição (Tesch & Rosenfeld, 1995).

Em Munique, dezembro de 1929 na Sociedade de Pediatria, Ullrich apresentou o caso de uma garota com oito anos de idade, que havia nascido com linfedema congênito, pescoço alado, ptose palpebral, micrognatia, palato estreito, baixa implantação posterior dos cabelos, mamilos invertidos e hipoplásicos, tendo sido sua descrição estimada como a definitiva sobre a disgenesia gonadal (Idem).

Em 1938, foram descritos por Henry Turner, sete casos de mulheres da Clínica Endocrinológica do Hospital Universitário de Oklahoma, com as características semelhantes as do caso descrito por Ullrich, acrescidos da deformidade dos cotovelos (*cubitus valgus*). Turner enfatizou a disgenesia gonadal e a deformidade dos cotovelos, no artigo "*A Syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus*" publicado em novembro de 1938. Iniciou, naquela época, o tratamento hormonal destas pacientes que viriam a ser, posteriormente denominadas de portadoras de Síndrome de Ullrich-Turner ou Seresevskij-Turner (Idem).

Uma definição acurada da ST seria, resumidamente, a seguinte: "*é uma anomalia cromossômica, na qual apenas um cromossomo X está funcionando normalmente e o outro cromossomo sexual pode estar perdido ou ser anormal*"

caracterizando-se por baixa estatura, disgenesia gonadal e malformações congênitas. A incidência é de 1: 4000 nativos do sexo feminino (Hall & Lopez-Rangel, 1995).

A relevância deste trabalho repousa na alta incidência da síndrome e na singularidade de poder entrevistar o Dr. José Carlos Cabral de Almeida, um dos pesquisadores da equipe dos professores Ford, Jones e Polani, que publicou em 1959, em Londres, o artigo "*A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's Syndrome)*" descrevendo a etiologia da Síndrome de Turner.

Ao iniciar a Pós-graduação sob a forma da Residência Médica no IEDE no ano de 1981 comecei a participar do ambulatório de genética, sob a orientação do Dr. José Carlos Cabral de Almeida e da Dra. Rosa Rita dos Santos Martins, onde me deparava com vários casos de crianças com baixa estatura oriundas de diversas instituições de saúde da cidade do Rio de Janeiro, município vizinho e até de outros estados.

Durante todo o transcorrer da Residência Médica, mais precisamente nos ambulatórios de crescimento e de genética, atendia crianças com baixa estatura algumas das quais eram portadoras de síndrome de Turner.

No decorrer desses anos cresceu, cada vez mais, o meu interesse pessoal pelo tema, reforçado diante das re-atualizações freqüentes que realizava em função das pacientes atendidas no IEDE.

Dai minha motivação em desenvolver este trabalho. Diante de minha experiência ficou muito claro que se tornava necessário empreender uma pesquisa bibliográfica mais sistematizada sobre o tema. Por isso procurei a Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz, tendo em mente realizar uma dissertação de mestrado cujo tema seria a re-constituição das narrativas científicas recentes sobre a ST.

A utilização, no estudo, de uma pesquisa bibliográfica me permitiu voltar ao passado recente para aproximar-me melhor do que atualmente tem sido feito no Ambulatório de Genética do IEDE, onde atuo há 23 anos. Tal pesquisa bibliográfica se justificaria porque: a) o aumento do conhecimento sobre a ST nos permite o diagnóstico e o início do tratamento mais precoce, e b) o início precoce do tratamento pode proporcionar à paciente, e seus responsáveis, não só a prevenção de complicações associadas, mas também um maior entendimento sobre o processo evolutivo da síndrome e, conseqüentemente uma soma nos esforços para melhorar a qualidade de vida de todos os envolvidos.

Compreender e analisar estas questões foram o um dos focos desta dissertação que está dividida em cinco capítulos:

- o primeiro aborda o objeto, os objetivos, os pressupostos que guiaram o estudo e, finalmente, as fontes e métodos empregados;
- o segundo, tomando por base uma pesquisa bibliográfica, centra-se na parte clínica da ST, abrangendo questões relativas ao diagnóstico, ao tratamento e às morbidades à ela associadas;
- o terceiro, a partir de entrevista concedida pelo Dr. José Carlos Cabral de Almeida, (re)conta o processo de investigação que permitiu estabelecer a etiologia genética da ST, contextualizando-o dentro da história da citogenética humana. Nele também são discutidas não só a importância de trabalhos pioneiros, como também as considerações do entrevistado sobre o que significa ser médico, endocrinologista, geneticista clínico e pesquisador.
- O quarto ,como no segundo, baseados na pesquisa bibliográfica abordaremos os passos utilizados no diagnóstico citogenético e molecular, com seus progressos e dificuldades.

- o quinto reconstitui e exemplifica, mediante o relato de quatro casos diferenciados, como as pacientes com ST vêm sendo atendidas, diagnosticadas e tratadas no Ambulatório de Genética do IEDE.

Após a exposição destes capítulos são tecidas considerações que visam refletir sobre as problemáticas neles levantadas e apontar perspectivas para o tratamento da ST.

Terminando essa Introdução, quero adiantar que a maior preocupação que todos devemos ter é com a qualidade de vida de nossas pacientes com ST e, para mim, tal meta só será atingível na medida em que se compreenda o quanto o diagnóstico e o tratamento precoces estão implicados nela.

## Capítulo 1

### Objeto, objetivos, pressupostos e caminhos metódicos

#### 1. Objeto

O interesse da comunidade científica com as questões relacionadas à hereditariedade está intimamente ligada a G. Mendel quando em 1865, ao fazer experiências com as ervilhas de seu jardim, postulou as três leis que levam o seu nome. Contudo seu trabalho permaneceu ignorado até o início do século XX, quando Hugo de Vries na Holanda, Carl Correns na Alemanha e Erich von Tschernak na Áustria re-encontraram as leis de Mendel independente e concomitantemente (Thompson et al, 1993).

A partir de então a universalidade de seus postulados foi reconhecida e já, em 1902, Archibald Garrod foi capaz de descrever a alcaptonúria como o primeiro exemplo humano do que atualmente se conhece como herança mendeliana (Idem).

Em plena década das controvérsias entre mendelistas (preocupados com a aplicação dos princípios mendelianos na ampliação dos conhecimentos sobre os mecanismos de herança vegetal e animal) e biometristas (centrados nas concepções eugênicas e defendendo a utilização das leis de Mendel no aprimoramento da espécie humana), William Bateson, biólogo inglês, ao cunhar o termo **genética** contribuiu definitivamente

para a divulgação desta área de conhecimento que viria ser enriquecida por H. Nilsson-Ehle ao formular, em 1908, a hipótese do gene múltiplo<sup>1</sup>(Salzano, 2002).

Novos avanços aconteceram de 1910 a 1935 quando os importantes estudos de T.H.Morgan, A H Sturtevant e A. B. Bridges expandiram ainda mais as bases da genética, mediante experimentos com a mosca *Drosophila melanogaster* (Idem).

Estes experimentos levaram a um crescente entendimento da natureza e função biológica dos organismos vivos, abrindo caminho para o processo de identificação do material genético, destacando-se aí as pesquisas de F. Griffith com a transformação em bactérias e a descoberta, em 1944, por O.T. Avery, M. Macleod e M. MacCarthy do DNA como sendo o material transformante (Idem).

A confirmação da importância do material genético por Hershey e Chase, em 1952, o estabelecimento da estrutura helicoidal da dupla hélice de DNA por James Watson e Francis Crick, em 1953 e a elucidação da natureza do código genético por F.H.C. Crick, L. Barnett, S. Brenner e R. J.Watts-Tobin oito anos depois (Idem) constituem importantes descobertas incorporadas ao estoque de conhecimentos da medicina e, mais ainda, são marcos na história da ciência.

O estudo da citogenética, isto é, o das anomalias cromossômicas começou a ser impulsionado a partir de pesquisadores como Hsu (1952), na época que se convencionou chamar de "era hipotônica", pois voltada para investigar soluções que tornassem os cromossomos metafásicos mais visíveis. Foi graças às suas pesquisas que cientistas como Ohno, Lejeune, Jacobs, Ford, Polani e Lyon, nomes aos quais voltarei a me referir no terceiro capítulo dessa dissertação, compuseram o "período das trissomias", no qual as origens de síndromes como Down, Klinefelter e Turner foram desvendadas. Contudo, como bem ressaltou Nussbaum (2002): "(...) a ciência da

---

<sup>1</sup> A hipótese do gene múltiplo refere-se à descoberta por Nilsson da origem multigênica da herança dos traços contínuos.

*moderna citogenética humana data de 1956, quando Tjio e Levan desenvolveram técnicas efetivas de análise cromossômica e estabeleceram que o número normal de cromossomos humanos é de 46”*(p.3).

Com o advento das técnicas da citogenética, da manipulação do DNA, da análise detalhada dos genes normais e anormais e das inúmeras técnicas de DNA recombinante, problemas que até momento eram enfrentados apenas com recursos clínicos expandem-se além da medicina, englobando conforme afirma Petzel-Erler (2002), o campo da saúde pública, uma vez que: *“O conhecimento e as ferramentas da genética e da biologia molecular podem ser utilizados para diagnóstico, triagem populacional, monitoramento, prevenção e tratamento de doenças infecciosas”* (p.37).

Dentro dessa perspectiva os avanços das pesquisas genéticas, que apenas se situavam na esfera das enfermidades mendelianas<sup>2</sup>, passaram a ser apropriados por inúmeros segmentos responsáveis pela promoção à saúde, integrando o campo da saúde coletiva e influenciando, inclusive, a reformulação das bases conceituais clássicas da saúde pública (Cardoso & Castiel, 2003).

Com o aumento do interesse pelos estudos das condições multifatoriais e, particularmente, das malformações congênitas, mutagênese, teratogênese, carcinogênese, hemoglobinopatias e talassemias, patenteou-se que:

*“As doenças infecciosas têm uma enorme interface com a genética e com a biologia molecular de hospedeiros e parasitas, seus vetores, suas mutações cepas, clones parasitários, imunogenética, patógenos e variações regionais de doenças e seu diagnóstico e tratamento, a ponto de ter sido criado uma nova disciplina a epidemiologia molecular”*  
(Coura, 2002:32).

<sup>2</sup> São doenças com padrão de herança mendeliana clássica que é caracterizada por um distúrbio monogênico.

E, não menos importante, evidenciou-se o salto da vinculação específica da genética com os tratamentos de indivíduos isolados, para a aplicação destes conhecimentos aos processos infecciosos coletivos associados a diversos vetores responsáveis pela transmissão. Nesse sentido uma melhoria das condições de saúde pública, adquirida com o auxílio da ampliação do conhecimento molecular, de acordo com, Penchaszadeh:

*“É possível (...) Por outro lado, o sequenciamento dos genomas dos principais germens patógenos e seus vetores podem ser um primeiro passo para o desenvolvimento de métodos de controle baseados na genética molecular, como as vacinas recombinantes. Todavia, não se pode perder de vista que os principais fatores que explicam a persistência e recrudescimento de infecções como a tuberculose, malária e a AIDS, são do tipo social, econômico e cultural. A menos que estes fatores sejam assistidos e controlados, não haverá tecnologia genética capaz de erradicá-las”*(2002: 36).

Neste contexto, ampliando mais ainda a discussão acerca do que os sociólogos ingleses denominam de "nova genética", ou seja, aquela que incorpora a biologia molecular (Petersen & Bunton, 2002), e sua importância para a saúde pública, Salzano (2002), abordando as interfaces entre as duas, entende que:

*“(...) as relações entre a genética, a biologia molecular e a saúde pública são mais amplas, incluindo questões sobre a qualidade do meio ambiente e as alterações causadas no mesmo pelo desenvolvimento tecnológico, bem como ferramentas para a prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças infecciosas, enfermidades mendelianas (causadas por fatores genéticos simples) ou condições multifatoriais nas quais ocorrem componentes genéticos importantes (como nas diabetes, hipertensão, câncer ou malformações congênitas em geral)”*(p.10).

Tais relações, ao implicarem na ampliação do conhecimento sobre os fatores de risco genéticos, associam-se diretamente à melhoria das condições da assistência pré e



perinatais, nas quais o estabelecimento de serviços de aconselhamento genético (AG) tornam-se uma necessidade cada vez mais palpável. Discutir as formas e os objetivos do AG, sobretudo, considerando as questões éticas envolvidas não é objeto desse estudo. Entretanto, cabe frisar que técnicas bioquímicas e/ou biofísicas de rastreamento pré-natal já são uma realidade na prevenção dos defeitos congênitos e que a detecção precoce pode não só ajudar os médicos a administrarem as complicações correlatas a eles, como principalmente fazê-los atuar mais beneficentemente em prol de seus pacientes que, no caso das doenças genéticas, de acordo com Castilla (2003), são as famílias.

Todavia, não são somente as mudanças e avanços citados acima que colocam as doenças genéticas na pauta das discussões pertinentes à área da saúde coletiva, sobretudo, quando se realiza um trabalho acadêmico numa instituição voltada à assistência materno-infantil, como o Instituto Fernandes Figueira. Há que se ter em mente que a prevalência dos distúrbios genéticos é estimada em 2% a 3% do total de nascidos vivos, sendo as doenças mendelianas encontradas em 3,5 por mil nascimentos (Penchaszadeh, 1999).

Conforme documento da Organização Pan-Americana de Saúde, emitido em 1984, pelo menos 5% dos nascidos vivos apresentam anomalias do desenvolvimento, determinadas por causas genéticas. Sabe-se também que em 2% das gestações de mulheres com mais de 35 anos de idade, os distúrbios citogenéticos se manifestam e, dentre eles, as aberrações cromossômicas ocupam uma categoria de destaque (Nussbaum et al, 2002).

A síndrome de Turner, cuja etiologia genética foi determinada, em 1959, por Ford e colaboradores se insere no grupo de doenças acima referidas e apresenta uma variada associação de sinais e sintomas, que se expressam clinicamente, tais como: as

cardiopatias congênitas, as anomalias renais, os distúrbios da audição e as doenças endócrino-metabólicas, dentre outras.

As primeiras abordagens terapêuticas mais eficazes para melhorar as condições de saúde e vida das pacientes com Turner foram o uso do hormônio do crescimento e estrógenos. Conforme assinala Rennert (1995), e de acordo com a pesquisa bibliográfica realizada para este estudo, o próprio Turner (1938) já reportava o uso de extratos hipofisários no tratamento de suas pacientes.

No que tange ao diagnóstico, aos sinais cardinais clássicos (disgenesia gonadal, baixa estatura, linfedema, pescoço alado, *cubitus valgus*) foram sendo incorporados métodos de diagnóstico pré-natal e de detecção precoce logo após o nascimento e na infância, utilizando dosagens sanguíneas, exames de imagem, de citogenética convencional e molecular, dentre outros.

Como já referido anteriormente, com o advento da citogenética esclareceu-se a etiologia das diversas síndromes anteriormente estudadas apenas clinicamente, sendo a ST a terceira delas a ser estabelecida. Em curto intervalo de tempo, as técnicas de biologia molecular e o deslançar do Projeto Genoma Humano permitiram se iniciar o mapeamento gênico da ST, o que forneceu esclarecimentos que se buscava, nas décadas anteriores, através dos estudos de correlação fenótipo-cariótipo.

O conhecimento dos genes e sua disposição no genoma foram fundamentais, portanto, para o entendimento das doenças, influenciando em definitivo a prática médica. As palavras de Paul Berg (1981), ao receber o Prêmio Nobel de Química, sintetizam bem a minha posição diante da pesquisa que realizei para esta dissertação.

Segundo ele:

*“Assim como nosso atual conhecimento e nossa prática da medicina baseiam-se em um sofisticado conhecimento da anatomia humana, da*

*fisiologia e da bioquímica, lidar com a doença no futuro demandará uma compreensão detalhada da anatomia molecular, fisiologia e bioquímica do genoma humano... Precisaremos de um conhecimento mais detalhado sobre como os genes humanos são organizados e como eles funcionam e são regulados. Precisaremos também de médicos que conheçam a anatomia molecular e a fisiologia dos cromossomos e genes, como o cirurgião cardíaco conhece o funcionamento do coração” (p.13).*

Minha dissertação está focada nas perspectivas atuais da clínica, das pesquisas genéticas e da experiência prática de atender a portadoras de síndrome de Turner, via o estudo de quatro casos matriculados no IEDE.

Voltar ao passado foi imperioso para conseguir entender o presente. Ter o privilégio de entrevistar José Carlos Cabral de Almeida, um dos pesquisadores que compôs a equipe que descreveu a etiologia da ST (Ford et al, 1959), foi o destaque desta dissertação.

Através da entrevista sobre o artigo publicado no *Lancet* em 1959 e, principalmente, das informações colhidas sobre o trabalho da equipe do Guy's Hospital (Londres) e sua inserção nela puderam, a partir daí, conhecer de maneira mais aprofundada a lógica do raciocínio utilizada pelos pesquisadores, sistematizar os acontecimentos relevantes da época, para disponibilizá-los aos que não os conhecem ou que não se recordam de dados importantes.

Estudar descobertas, polêmicas, progressos foi o desafio desta pesquisa que tem por objeto a clínica e a genética da síndrome de Turner.

## **2 - Objetivos**

### **2.1. Objetivo geral**

Traçar um painel atual das pesquisas clínicas e genéticas sobre a síndrome de Turner.

### **2.2. Objetivos específicos**

2.2.1 - Selecionar e descrever os artigos publicados acerca da ST, no período compreendido entre janeiro de 2000 e dezembro de 2002, que discutam:

- as principais características semiológicas que permitem o diagnóstico precoce;
- a utilização do hormônio do crescimento e de estrogênios no tratamento da ST;
- as intercorrências clínicas associadas a ST;
- as propostas atuais sobre o diagnóstico citogenético e biomolecular da ST;
- descrever as descobertas atuais sobre o mapeamento gênico da ST.

2.2.2 - Descrever o raciocínio empreendido pela equipe do prof. Ford que demonstrou a etiologia genética da ST

2.2.3 - Relatar como é conduzido o tratamento da ST no Ambulatório de Genética do IEDE, exemplificado pelo estudo de quatro casos.

### 3- Pressupostos

3.1 - A pesquisa bibliográfica de conteúdo, levando em conta as publicações referentes ao período entre os anos 2000 a 2002, acerca da ST, embora remetendo-se sempre a assuntos já descritos desde o final da década de 70 apresentará contudo modificações importantes no que tange à etiologia e aos mecanismos de expressão gênica, estabelecendo possíveis correlações entre genótipos e fenótipos.

3.2 - A entrevista com um dos autores e a análise do artigo que demonstrou a etiologia genética da síndrome de Turner mostrará que este seguiu as pesquisas experimentais tradicionais, isto é, foi baseado no processo hipotético dedutivo tendo como fundamento a observação clínica e as hipóteses levantadas anteriormente sobre a constituição cromossômica sexual XO de indivíduos com disgenesia gonadal.

3.3 - A reconstrução de quatro estudos de caso mostrará se a prática clínica no IEDE, sobretudo no que tange ao tratamento, é condizente com as propostas da literatura científica publicada nos três últimos anos.

#### 4 - Fontes e Métodos

O estudo foi elaborado dentro de uma perspectiva qualitativa e realizou-se em três etapas. A primeira compreendeu uma pesquisa bibliográfica de conteúdo; a segunda um depoimento cedido por um médico brasileiro, componente da equipe de pesquisadores do Serviço de Endocrinologia e Radiobiologia do Guy's Hospital (Londres) responsável pela publicação do artigo que apontou a etiologia genética da ST em 1959 e, finalmente, a terceira baseada em pesquisa de prontuários pertencentes ao Ambulatório de Genética do IEDE – R.J.

A pesquisa, como pretendeu produzir uma narrativa atual sobre a ST, partiu da premissa de que o ato de narrar está presente em todos os níveis, sendo condição intrínseca do viver do homem. As narrativas, portanto, não devem ser consideradas como desvirtuadoras ou anticientíficas, mas sim como características primárias dos eventos que ordenam (Carr, 1986).

Nessa dissertação, as narrativas sobre doença foram entendidas sob um aspecto básico, ou seja, aquela que traz em si conhecimentos e idéias sobre as doenças (Hydén, 1997). Tal aspecto se refere não só à pesquisa bibliográfica de conteúdo, quanto ao depoimento do pesquisador entrevistado. Todas as duas formas de captação de dados trazem embutidas uma epistemologia narrativa que fala sobre corpos, doenças, suas causas e o modo de tratá-las.

E, além disso, assumi que, ao realizar relatos de caso baseados em quatro prontuários médicos, estava me apoiando nas narrativas das pacientes já vertidas num texto clínico elaborado por mim e meus colegas. Para tanto, interpretei os sinais, sintomas, exames complementares e a terapêutica proposta, a fim de produzir uma outra narrativa capaz de ordenar como os avanços no conhecimento médico foram incluídos

em nossa prática e de que forma deles nos utilizamos para acompanhar a evolução individual da doença.

#### **4.1 Fontes**

##### **4.1.1 Pesquisa Bibliográfica**

Artigos publicados entre os anos 2000 e 2002, coletados a partir do MEDLINE que possuíam em seus títulos referência direta à síndrome de Turner. Entretanto, por necessidade histórica, determinados artigos considerados clássicos também foram utilizados.

##### **4.1.2 Estudos de Caso**

Quatro prontuários do Ambulatório de Genética do IEDE, escolhidos no arquivo médico, referente às portadoras da síndrome de Turner, cujos diagnósticos foram realizados clinicamente, quando se encontravam na faixa etária compreendida entre 0 a 18 anos, tendo sido todos confirmados por cariótipo.

O critério para a escolha dos prontuários remeteu-se ao desejo de ilustrar situações diversificadas e também englobar pacientes que, em dezembro de 2003, estivessem com 43, 20, 16 e 7 anos de idade.

Nesse sentido, optei, por exemplo, pelos prontuários de duas pacientes cujos diagnósticos foram feitos quando tinham 15 e 16 anos de idade, sendo que o primeiro foi realizado em 1975 e o segundo em 1999, pois desejava avaliar se ocorreram mudanças de conduta ao longo do tempo.

Também me guiei pela variação da idade cronológica ao diagnóstico, como no caso de uma paciente que atualmente tem sete anos de idade, tendo sido diagnosticada aos sete meses em 1996, e de outra que teve o diagnóstico feito aos 10 anos de idade, em 1997.

#### **4.1.3 Fonte oral**

Entrevista gravada com o José Carlos Cabral de Almeida, endocrinologista e geneticista clínico co-autor do primeiro trabalho a demonstrar a etiologia genética da síndrome de Turner.

### **4.2 Métodos**

#### **4.2.1 Pesquisa bibliográfica**

A pesquisa empreendida partiu de dois índices de fichamento que compreenderam:

I - Problema Central (PCe):

I.1. Características Clínicas da ST (CcST)

I.1.1. Morbidade na síndrome de Turner (MoST).

I.1.2. Diagnóstico de síndrome de Turner (DiST)

I.1.3. Dismorfias na síndrome de Turner (DsST)

I.1.4. Hormônio do Crescimento (GH)

I.1.5. Reposição dos esteróides sexuais (RES)

I.1.6. Baixa estatura (BE)

I.1.7. Infertilidade (IF)



## II - Problema Central (PCe): Genética De Turner (GT)

### II. 1. Mapeamento de genes da baixa estatura (MGBE)

### II. 2. Mapeamento de genes das anomalias esqueléticas (MGAE)

### II. 3. Mapeamento do gene da falência ovariana prematura (MGPOF)

### II. 4. Moissacismo em Turner (MsT)

### II. 5. Herança em Turner (HT)

Essa estrutura inicialmente foi compreendida como uma árvore na quais os itens apresentados configuraram-se como galhos. Ao longo do estudo, entretanto, foram inseridas sub-ramificações à medida que o trabalho de investigação avançou.

Nas fichas, foi colocada, no canto superior direito, a sigla que as remetiam para os índices de fichamento acima descritos. Elas basicamente contiveram:

- a) indicação bibliográfica precisa;
- b) informação sobre o (s) autor(es);
- c) breve ou longo resumo do livro ou artigo;
- d) citações extensas, entre aspas, dos trechos considerados importantes e o(s) número(s) da página(s) de onde foram retiradas;
- e) comentários pessoais, no começo, meio ou fim do resumo, colocados entre colchetes;

A par da triagem por superposição de referências, considerou-se, para fins de evitar repetições, os resumos de cada artigo em questão.

#### 4.2.2 Levantamento de prontuários

Descreveram-se os eventos que traduziam a história do diagnóstico, as morbidades apresentadas e as formas de tratamento empregadas, com a finalidade de

comparar a prática de atuação clínica no IEDE àquela propugnada pela literatura revista.

O índice geral do relato constou de:

- a) aspectos relativos às características clínicas do paciente: idade, história familiar; história gestacional; história do parto; idade do diagnóstico; idade e peso ao nascimento; idade e peso ao diagnóstico; idade e peso atuais; existências ou não de sinais puberais; avaliação da velocidade de crescimento; morbidades apresentadas; exames complementares.
- b) aspectos genéticos: dismorfias específicas; malformações congênitas cariótipo; cromatina sexual.
- c) outros: número de consultas ambulatoriais e cirurgias.

#### 4.2.3 Fonte oral

Entrevista temática, gravada, com o Dr. José Carlos Cabral de Almeida realizada, após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, no dia 5 de julho de 2003, tendo a duração de 70 minutos.

A entrevista temática foi aberta e se voltou a elucidar aspectos e momentos definidos de uma dada realidade social em estudo (Camargo, 1981). A realidade em questão foi a produção de um artigo, dando conta dos passos empreendidos pela pesquisa realizada por Ford e colaboradores (1959) acerca da demonstração etiológica da síndrome de Turner. Quando falo em aberta é porque conduzi a entrevista nos moldes de um depoimento livre, dirigindo perguntas ao entrevistado a partir dos aspectos por ele abordados, aprofundando-os.

Isso, entretanto não prescindiu da análise prévia do citado artigo e da confecção de um roteiro de assuntos a serem discutidos. Não houve a estruturação de perguntas, mas tão somente questionamentos que foram delineados para contra-checkar as

reconstituições do entrevistado com o exposto no trabalho publicado, assim como para instigar a memória e preencher as lacunas referentes à racionalidade experimental posta em execução.

#### 4.3- Análise dos dados

No que diz respeito à pesquisa bibliográfica foi processada uma análise qualitativa dialógica, isto é, empreendido um entrecruzamento dos tópicos escolhidos, no âmbito dos livros e artigos levantados, considerando-se o contexto de produção dos resultados e de sua discussão, assim como a metodologia empregada, sempre referenciada aos índices de fichamento apresentados no item métodos.

A leitura do material coletado foi entendida enquanto um *corpus*, considerando basicamente:

- as questões e métodos foram claramente esclarecidos nos artigos?
- os materiais e métodos foram descritos com suficiente clareza e coerência?
- os artigos enfocaram o que realmente é realizado na prática clínica?
- os desfechos foram avaliados objetivamente?
- o tratamento apresentado é factível de ser aplicado na nossa prática?
- os ensaios clínicos referentes aos processos terapêuticos apresentaram significância estatística?
- as associações entre as malformações congênitas e as morbidades são clinicamente importantes?
- as contribuições dos estudos citogenéticos e moleculares para o diagnóstico foram bem abordadas?

Em relação aos quatro prontuários foram analisadas todas as informações neles contidas para montar-se quatro relatos de casos tomando por base:

- achados biológicos e fisiológicos, verificáveis através dos exames pedidos;
- elementos históricos- biográficos do paciente;
- aspectos formulados pelo paciente que se encontrem registrados e que digam respeito à crenças, valores e idéias acerca de sua doença;
- a transformação dos sintomas nos sinais clínicos;

Quanto à fonte oral se aplicou procedimentos de codificação qualitativa analítica, comuns na análise de documentos históricos e que, basicamente compreendem uma codificação aberta, processando-se a leitura linha por linha do que foi perguntado e respondido, com a finalidade de identificar as idéias, os temas e os assuntos que elas sugerem e de codificação enfocada, tendo por base tópicos já identificados como de particular interesse do pesquisador (Cardoso, 2000).

Finalizando, cabe assinalar que o projeto dessa pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética do IEDE, sob o parecer nº 83 /2002 que foi ratificado pelo Comitê de Ética do Instituto Fernandes Figueira.

## Capítulo 2

### A Clínica da Síndrome de Turner

Ao revisar um grande número de artigos, que abordam a clínica da Síndrome de Turner, escolhi os que se enquadravam na proposta metodológica deste estudo (vide cap. 1) e que foram publicados de Janeiro de 2000 a Dezembro de 2002.

O ponto de partida foi o interesse prático, isto é, a assistência aos meus pacientes. Em seguida selecionei as publicações que exemplificavam o estágio atual da discussão sobre a ST. Não expor todo material consultado e disponível foi uma opção de desenvolvimento deste trabalho.

A prioridade e o enfoque utilizado na seleção dos artigos foi, ao mesmo tempo, reflexiva e interpretativa, enquadrando-se numa perspectiva de análise semelhante àquela da pesquisa qualitativa.

A descrição dos artigos recentes, o registro de experimentos clássicos que ainda fundamentam a discussão nos dias de hoje, teve a intenção de adotar uma “atitude etnográfica”. Esta postura é proposta por Donna Haraway (1997), uma pesquisadora norte-americana dedicada a pensar epistemologicamente a produção da ciência contemporânea.

Concordo com Haraway (Idem), quando frisa que uma “atitude etnográfica” é uma modalidade de atenção teórico-prática, ou seja, uma maneira de permanecer atento e responsável. Não se trata, afirma, Haraway, de “tomar partido” de forma pré-determinada, mas sim assumir riscos, objetivos e esperanças – suas e dos outros – que se encontram corporificados em projetos de conhecimento.

Cabe sublinhar que a exposição está em ordem temporal, isto é, de início as proposições relacionadas ao diagnóstico pré-natal e precoce, onde os principais sinais indicadores estão destacados; em seguida as propostas de tratamento e as complicações clínicas mais frequentes e, para terminar, as causas mais comuns de mortalidade.

Embora estejam relatados artigos sobre os temas centrais e sub-temas, o percurso assemelha-se ao de uma narrativa: os eventos estão ordenados no tempo (do nascimento às morbidades que podem acarretar a morte), através das publicações escolhidas.

Ressalto ainda que acrescentei, de forma breve e concisa alguns comentários, ao longo do capítulo, apontando, sobretudo, as evidências mais significativas, as controvérsias entre os autores consultados, sempre explicitando as correlações com o estudo que aqui é apresentado.

A exposição e discussão de questões como diagnóstico, baixa estatura, malformações congênitas, tratamento, utilização de hormônio do crescimento e dos estrogênios teve a intenção de sistematizar o material consultado.

Chamo atenção, inclusive, para a preocupação que pesquisadores tiveram e ainda têm com as investigações dos problemas médicos associados a ST, com destaque para as alterações metabólicas, as do metabolismo ósseo, fertilidade, as patologias

cardiovasculares, as doenças endócrinas (auto-imunes ou não) e as não menos importantes repercussões gastrointestinais e otológicas.

## 2.1- Diagnóstico

### 2.1.1. - Diagnóstico pré-natal e precoce

A busca do diagnóstico precoce é um dos procedimentos mais significativos quando se cuida das pacientes com ST.

Vários trabalhos ressaltam a importância de exames de imagem (translucência nugal, ultra-sonografia convencional e tridimensional), como as ferramentas mais utilizadas para levantar a hipótese de anomalias cromossômicas.

Tanriverdi e colaboradores (2001) exemplificaram esta questão, quando estudaram durante quase cinco anos (janeiro de 1996 a setembro de 2000), os achados morfológicos-ultrasonográficos pré-natais de conceptos que apresentaram *hygroma colli cysticum*<sup>3</sup> e que realizaram cariótipo fetal. Os resultados apontaram que 56.5% dos fetos eram portadores de anomalias cromossômicas e dentre eles 17,4% com ST e 17,4% com trissomia do cromossomo 18.

Ainda dentro do campo de investigações das anomalias congênitas intra-útero, (Tesch 2000), em conferência apresentada na Sociedade Americana de Síndrome de Turner e publicada na Revista da Sociedade Japonesa de Endocrinologia Pediátrica, afirmou que a pesquisa cromossômica por amniocentese, geralmente, estava indicada

<sup>3</sup> *Hygroma Cysticum*: linfangioma que ocorre geralmente no pescoço e é composto de grandes cistos multiloculares de parede espessa.

pela idade materna avançada ou quando uma ultra-sonografia de rotina mostrava alguma alteração sugestiva de: aumento da translucência nucal; edema na região da cabeça, do pescoço ou do tórax; malformações cardíacas e rim em ferradura.

Sobre o mesmo tema, Huang e colaboradores (2002), preocupados com a identificação de linhagem celular contendo material de Y, revisaram 38.698 amostras de amniocentese e todos os casos com linhagem 45,X foram incluídos no estudo. Encontraram 105 fetos com cariótipo 45 X, mosaicos ou não<sup>4</sup>. Investigaram os achados ultra-sonográficos e o resultado destas gestações que haviam sido identificados durante o segundo trimestre da gravidez, por análise citogenética. Encontraram 74 casos não eram mosaicos neste total de 105 fetos com linhagem 45,X. Destes 74 casos 68 apresentavam anormalidade ultrassonográfica, características da ST. O restante seis casos tinham ultra-sonografia normal e dentre estes três apresentavam-se com genitália masculina normal (com material do cromossomo Y nos três, sendo um dicêntrico<sup>5</sup> Y;14, e dois casos com cromossomo *marker* contendo SRY). Ao contrário, nos casos com linhagem 45,X associados a mosaico, foi identificado apenas um caso de anormalidades ultra-sonográficas e que era numa portadora de cariótipo 45,X/ 46,XX. Mostraram que 95,8% dos casos 45,X, não mosaico, apresentaram alterações ultra-sonográficas. Concluíram afirmando a necessidade de acompanhamento ultrasonográfico e de citogenética molecular nos casos de achados pré-natais.

Este estudo reforçou, a meu ver, a necessidade da realização de acompanhamento pós-natal com análise citogenética e molecular nos casos de linhagem 45,X diagnosticado em exame pré-natal para pesquisa de mosaicismo críptico.

---

<sup>4</sup> Mosaicismo é a presença num mesmo indivíduo de duas ou mais linhagens celulares originadas de um mesmo zigoto.



A alteração num exame de teste triplo ou quádruplo<sup>6</sup> pode também sugerir o diagnóstico de ST, porém se deve ficar atento, pois resultados falsos-positivos ocorrem. Em virtude disto é fundamental confirmar o cariótipo após o nascimento (Nussbaum, 2002). Nos casos de suspeita de ST, ainda em fase pré-natal, os pais precisam ser cuidadosamente aconselhados sobre a possibilidade de abortamento espontâneo (Saenger et al, 2001).

Diversos autores, com os quais concordo, ressaltaram que o aconselhamento genético poderia antecipar as possibilidades da criança com ST vir a apresentar baixa estatura e mais tarde infertilidade. Conforme afirmou Saenger e colaboradores (2001) o prognóstico, as complicações e as possibilidades terapêuticas deveriam ser informadas aos seus familiares, incluindo a possibilidade de abortamento. Eles concluíram afirmando: *“Deve ser também enfatizado que podem ser saudáveis, felizes e membros produtivos da sociedade”*<sup>7</sup>(p. 3062).

Savendahl e Davenport (2000), revendo 81 prontuários de pacientes durante a tenra infância, frisaram que o linfedema (fig. 1) foi a chave diagnóstica em 97% dos casos. Já, na fase escolar ou na adolescência, a baixa estatura foi a responsável pelo diagnóstico em 82% das crianças. Estes autores observaram que houve, em média, um atraso de cinco anos, no diagnóstico, dentre aquelas que se mantiveram a altura abaixo do quinto percentil.

---

<sup>5</sup> Dicêntrico: tipo raro de cromossomo anormal que contém dois segmentos cromossômicos, de cromossomos diferentes ou das duas cromátides de um mesmo cromossomo, cada um com um centômero.

<sup>6</sup> Teste triplo e teste quádruplo são realizados através de dosagens, no sangue materno, de  $\alpha$  fetoproteína, HCG, estriol não conjugado, no teste triplo além destes a inibina A no teste quádruplo.

<sup>7</sup> A tradução é da própria autora.



Figura 1: linfedema dos pés – foto cedida pela ECLAMC.

Verificaram também que o diagnóstico foi realizado nas pacientes muito baixas, isto é, as que tinham em média -2.9 desvio padrão (SD) em altura. Por fim, enfatizaram que o diagnóstico da ST é frequentemente tardio. Recomendaram, sem hesitar, a análise do cariótipo para todas aquelas meninas com baixa estatura não explicada, ou com puberdade atrasada.

Esta recomendação motivou uma controvérsia expressa pelos pesquisadores alemães Partsch e colaboradores.(2002), que em carta intitulada: “*Screening for Turner's syndrome by chromosome analysis of girls with short stature*”, a contestaram, argumentando sobre as dificuldades de realização do exame do cariótipo em todas as meninas, devido ao seu alto custo e, principalmente, por implicar no aumento do número de procedimentos desnecessários.

Propuseram que uma simples medida do perímetro craniano poderia ser um critério importante para a suspeita diagnóstica de ST. Esta afirmação foi baseada na avaliação que fizeram de 60 portadores de ST, comparadas com 59 meninas com baixa

estatura de diversas origens (constitucional, familiar e por déficit secretório de GH, todas com cariótipo 46, XX normal). A análise dos resultados apontou que naquelas com ST a circunferência cefálica era maior que nas com baixa estatura e sem ST (Idem).

No mesmo jornal Davenport e Savendhál (2002), em resposta à carta, reconheceram que existiriam outros parâmetros antropomórficos auxiliares ao diagnóstico da ST.

Finalmente entraram na polêmica Massa e colaboradores (2002), que se associaram a Savendhál e Davenport, ressaltando trabalho por eles realizado na Bélgica, em 1991, sobre a influência da altura dos pais na estatura das pacientes com ST, no qual estabeleceram que aquelas cujos pais são altos se mantêm dentro da curva normal, embora não no canal familiar.

Essa controvérsia veio reforçar a importância do acompanhamento clínico e a plotagem das medidas da altura da criança com baixa estatura na curva de crescimento, objetivando avaliar a curva de crescimento em relação ao canal de crescimento esperado, baseado na altura alvo<sup>8</sup>, como também permanecer mensurando a velocidade com que a criança cresce.

Tal procedimento, aparentemente óbvio, é muitas das vezes negligenciado, daí a necessidade de se chamar a atenção para ele, inclusive, porque pode constituir um critério valioso para a indicação da realização do cariótipo.

Assim também como não é possível negar os resultados divulgados por Savendahl e Davenport (2000) de que a presença de linfedema deve sempre ser verificada e, naquelas crianças as quais não se teve acesso direto logo após o

---

<sup>8</sup> Altura alvo é calculada baseando-se na altura dos pais.

nascimento, deve-se perguntar aos pais se suas filhas apresentaram pés e mãos inchadas ao nascer. A resposta afirmativa, em conjunto com outros dados semiológicos pode também compor o conjunto de informações para a decisão de se requisitar o cariótipo.

### **2.1.2. - Baixa estatura**

A baixa estatura é a principal preocupação dos pais das crianças que procuram atendimento. Os médicos que se deparam com meninas com déficit de crescimento devem estar sempre atentos, pois estas podem ter ST.

Após a análise longitudinal do crescimento de 47 garotas israelenses com ST e 40 controles nos primeiros três anos de vida, Even e colaboradores (2000) mostraram que a média de déficit de altura final na ST é de três SD. Nesta investigação, um terço deste déficit ocorreu antes do nascimento e os 2/3 restantes até os três anos de idade.

A análise deste intervalo de tempo foi importante para o entendimento do mecanismo da perda do crescimento. Estes dados confirmaram as opiniões de Ranke e colaboradores (1983) que, já no início da década de 80, após avaliarem o crescimento espontâneo de 150 portadoras de ST, em três centros de pesquisa da Alemanha, comparando-o com o registrado na literatura, constataram o déficit de -2,2 SD de altura nestas meninas aos três anos de idade.(vide figura 2.2)

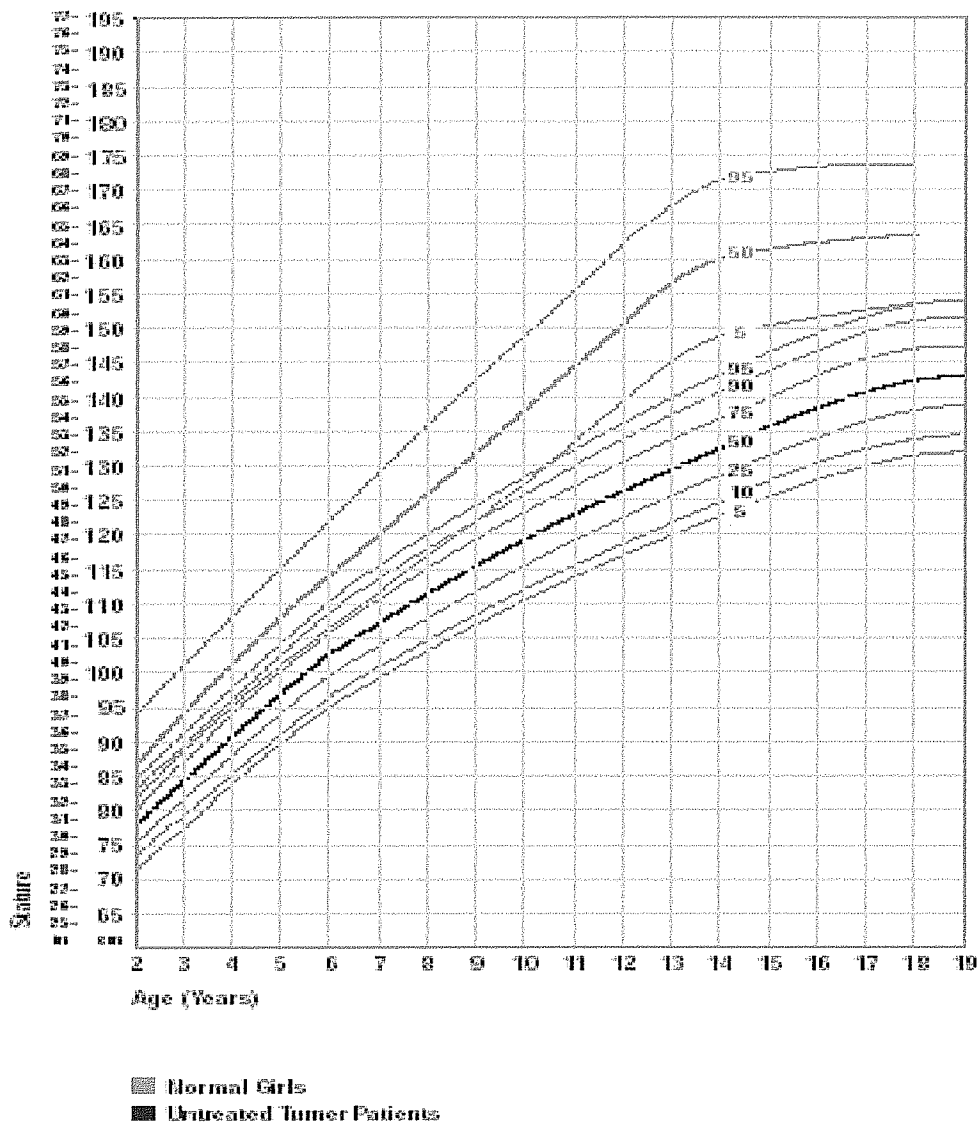


Fig 2: Curva específica para meninas com ST- Ranke et al 1983

Uma curva de crescimento específica para garotas americanas de 0 a 8 anos de idade com ST foi estabelecida por Davenport e colaboradores (2002), após avaliarem as medidas de 112 garotas. Concluíram também que, quando comparadas às controles, a baixa estatura dessas meninas é devida a uma taxa de crescimento lenta no período de lactância e no início da infância.

Os artigos aqui expostos evidenciam a importância do grande déficit de crescimento nos primeiros anos de vida das crianças com ST.

Ressalta-se, nesse item, o trabalho de Davenport e colaboradores (2002), pois propõem uma curva específica para crianças de 0 a 8 anos o que, inegavelmente, constitui-se numa novidade. Resta, entretanto, considerar a necessidade de testar esta curva para aferir a validade de sua aplicação nas pacientes brasileiras.

### 2.1.3. - Malformações congênitas

Dentre as malformações congênitas associadas a ST, as cardiovasculares são as mais prevalentes (de 23% a 40%), com destaque para as localizadas no lado esquerdo. De acordo com a revisão de literatura de Elsheikh e colaboradores (2002), publicada na *Endocrine Reviews*, a coarctação da aorta está presente em 10% de todas as pacientes com ST.

Na Universidade de Michigan nos Estados Unidos, Barr e Oman-Ganes (2002), ao realizarem um estudo morfológico e morfométrico em autópsia de 117 fetos de gestações de segundo trimestre, apresentando fenótipo de ST, verificaram que mais de 90% deles apresentavam um coração com peso abaixo do percentil 2,5. A partir daí formularam a hipótese que a hipoplasia miocárdica era um defeito primário na ST e que seria um dos principais fatores a contribuir para a morte fetal neste período da gestação.

Na mesma época, Lin (2002), em editorial intitulado: "*The heart of Turner syndrome: small matter*", comentando o artigo de Barr & Oman-Ganes publicado na mesma revista afirmou que:

- não existiria um *locus* no cromossomo X associado às malformações cardiovasculares;
- trabalhos em modelos animais demonstraram que a obstrução do influxo no ventrículo esquerdo e do efluxo na valva aórtica poderia produzir cardiopatia congênita no lado esquerdo, podendo ser aplicado tanto às pacientes com ou sem ST;
- as malformações cardiovasculares poderiam ser resultado de um “defeito disruptivo”<sup>9</sup> da hemodinâmica cardíaca;
- a hipoplasia linfática e a hidropsia seriam intrínsecas à ST e não secundárias ao débito cardíaco reduzido.

E ainda concluiu que o trabalho de Barr e Oman-Ganes apresentou uma “nova visão”, pois sugeria que a hipoplasia miocárdica levaria à morte fetal por um baixo fluxo cardíaco e não o contrário.

Na ST, a incidência das malformações renais varia em torno de 30% a 41%. As mais comuns são: rim em ferradura e anomalias dos sistemas pielocaliciais e coletores, o que favorece as infecções do trato urinário e hipertensão arterial (Lippe, 1991; Sybert, 1995).

Bilge e colaboradores (2000), em estudo recente com 82 crianças turcas com ST, verificaram, após submetê-las a ultra-sonografia, a existência de 37,8% de malformações renais (80% dos sistemas coletores e 30% de rim em ferradura). Nas portadoras do cariótipo 45,X verificou-se 51,1% de malformações renais contra 21,6% nos demais cariótipos mosaicos ou anormalidades estruturais.

<sup>9</sup> Termo usado por dismorfologistas para defeitos aparentes ao nascimento que foram resultantes de uma disrupção, interrupção do desenvolvimento normal de um tecido, que poderia ocorrer por mais de uma causa específica.

Outras malformações descritas são as oculares: ambliopia, estrabismo, ptose, hipertelorismo, epicanto, hipermetropia e daltonismo também são comuns e segundo Denniston (2001) subestimadas.

Todos os trabalhos acima corroboram aquilo que a literatura já vem apontando desde muito tempo, ou seja, a grande incidência de malformações cardíacas e renais nas portadoras do cariótipo 45,X (sem mosaico). A importância deles é a de reforçar o quanto é obrigatório a pesquisa delas em todas as pacientes diagnosticadas com ST.

Por sua vez, o trabalho de Denniston sobre as malformações oculares oferece, a meu ver, um importante alerta, uma vez que atentar para elas poderá se constituir numa ferramenta a mais para prevenir complicações e assim minimizar o impacto destas na qualidade de vida das pacientes com ST. Acrescente-se que raramente tais malformações são consideradas na rotina ambulatorial.

## 2.2.- Tratamento

O tratamento das pacientes com ST necessita uma abordagem multidisciplinar com a finalidade de melhorar a qualidade de suas vidas. Recomenda-se que o acompanhamento seja feito por endocrinologistas ou geneticistas, devendo ser avaliados o aparelho cardiovascular, o sistema renal, a função tiroídiana além da tolerância glicídica (Tesch, 2000).



### 2.2.1.- Utilização do hormônio do crescimento

Administração do GH ocupa a maior parte das publicações, aqui revisitadas, sobre tratamento. A terapia está indicada para todas as meninas diagnosticadas. Deve ser iniciada quando se apresentam abaixo do quinto percentil da curva de crescimento para meninas normais da mesma idade. A prescrição pode ser mantida até se alcançar uma estatura satisfatória ou até atingir uma idade óssea de 14 anos (ou mais). Nas que cresceram menos de 2 cm num ano recomenda-se a suspensão (Saenger, 2001).

Na Alemanha, Bramswig (2001), após uma revisão bibliográfica extensa, afirmou que os resultados reportados pelas publicações sobre a altura final assim como o ganho sobre a altura prevista<sup>10</sup> eram ainda preliminares e bastantes variáveis. Segundo ele, existiriam evidências de que a idade de início do tratamento, a dosagem do GH utilizada, a duração do tratamento, a altura alvo, o tempo para o início da reposição do estrogênio, ou a terapia associada com oxandrolona afetavam a altura adulta. Os ganhos relatados sobre o ganho projetado variaram de -0.2 a +16.0cm (mediana: 5.1cm) em pacientes tratados com GH apenas e de +0.68cm a 10.3cm (mediana: 6.40 cm) em pacientes tratados com GH associado à oxandrolona.

Ranke e colaboradores (2000) em associação ao *Kabi International Growth Study* (KIGS), desenvolvido na Alemanha, Suécia, França, Nova Zelândia e Reino Unido, elaboraram e validaram modelos matemáticos para a previsão da resposta à terapia com GH a longo prazo, em 686 pacientes pré-puberes com ST. Avaliaram a velocidade de crescimento (VC) em cm/ano e observaram que vários parâmetros têm relevância potencial na resposta ao uso do GH variando positivamente ou

<sup>10</sup> Existem diversos métodos para previsão da estatura final que fornecem valores estimados, com precisão inadequada, são válidos para crianças normais.

negativamente com a VC. A dose semanal usada foi parâmetro encontrado mais importante. O quadro 1 demonstra os parâmetros:

**Quadro 1: parâmetros da resposta ao uso de GH**

<b>Variáveis negativas (no 1º ano de uso de GH) *</b>	<b>Variáveis positivas (no 1º ano de uso de GH)*</b>
Idade de início	Dose semanal usada
Diferença entre altura inicial e altura alvo (score DS)	Desvio Padrão do peso corporal
	Número de doses semanais
	Tratamento adicional com oxandrolona

\*Em ordem decrescente de relevância

Do segundo ao quarto ano de uso de GH os fatores preditivos identificados foram: a VC nos anos prévios, a dose semanal de GH, o desvio padrão (SD) de peso, a associação à oxandrolona (todos positivos) e a idade (negativo). Os autores concluíram que estas variáveis são importantes para fazer modelos práticos e adequados ao planejamento do custo-benefício efetivo da terapia e que crianças com menor altura, mais jovens e que usaram uma dose maior de GH tiveram uma maior VC.

Ainda para determinar a eficácia do GH, Quigley e colaboradores (2002), num estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego e controlado, acompanharam 232 pacientes (todas maiores de 5 anos de idade cronológica, com a idade óssea menor que 12 anos, abaixo do percentil 10 de altura e com VC < 6 cm /ano) com ou sem associar doses baixas de estrogênios. Verificaram que após  $5,5 \pm 1,8$  anos de tratamento com GH, a altura quase final<sup>11</sup> do grupo todo foi igual a  $148,7 \pm 6,1$  cm, implicando numa média maior  $1,3 \pm 0,6$  cm que as não tratadas.

<sup>11</sup> Altura quase final foi considerada naquelas com idade óssea de, pelo menos, 14 anos considerando que já tenha ocorrido 98% do crescimento linear.

Ao analisar os resultados dos grupos, em separado, pode-se observar diferenças significativas, retratadas no quadro 2 :

**Quadro 2: O efeito dose de GH com relação à altura**

Grupos	Dose de GH com ou sem estrogênio /placebo	Média da altura final
Grupo I	0.27mg/kg/ semana com placebo oral	149,9 ± 6,0 cm
Grupo II	0.27mg/kg/semana com baixa dose de estrogênio	145,1 ± 5,4 cm
Grupo III	0.36mg/kg/semana com placebo oral	150,4 ± 6,0 cm
Grupo IV	0.36mg/kg/semana com baixa dose de estrogênio	149,1± 6,0 cm

Apoiados neste estudo, realizado com uma grande amostra proveniente de 50 regiões geográficas dos Estados Unidos e com a colaboração do *U S Turner Syndrome Study Group*, os autores concluíram que as pacientes com ST que usaram doses maiores de GH e iniciaram a terapia em idade mais precoce tiveram ganho maior na altura quase final.

Johnston e colaboradores (2001) realizaram um estudo multicêntrico, no Reino Unido, reunindo 58 garotas com ST que usaram GH e estrogênio em doses baixas e iniciaram o tratamento numa idade média de 9,1 anos. Verificaram que a utilização das doses recomendadas de GH de 28-30 UI/m<sup>2</sup>/semana (unidade internacional por metro quadrado de superfície corporal por semana), ocasionava uma aceleração inicial e, a médio prazo, da velocidade de crescimento.

Estes autores observaram a existência de um benefício moderado na altura final (4,6 cm) e levantaram a hipótese que a melhora do crescimento teria um impacto positivo na paciente e sua família. Já as garotas mais jovens e menores tiveram uma vantagem maior em relação ao ganho de altura. A conclusão alcançada foi a de que doses baixas de estrogênios não foram benéficas antes da puberdade.

Em carta ao editor da *Archives of Disease in Childhood*, Price e Ranke (2001) criticaram o termo “benefício moderado” usado por Johnston e colaboradores, pois poderia induzir a dúvidas sobre a eficácia do GH. Continuaram a contraposição a Johnston e colaboradores citando o estudo de Rosenfeld (1998).

Anteriormente Rosenfeld havia acompanhado pacientes com ST até a idade de 17-18 anos separadas em dois grupos: um usando GH e outro usando GH com a oxandrolona. O primeiro grupo ganhou 8,4 cm em altura final e o segundo grupo cresceu 10,3 cm. Price e Ranke apontaram que a grande diferença entre o trabalho de Rosenfeld e o de Johnston foi que o último usou estrogênio a partir dos doze anos de idade. Para tanto continuaram seus argumentos citando Chernausek e colaboradores (2000), que também haviam observado que para se obter um ganho maior em altura seria importante o tempo anterior ao uso dos estrogênios, propondo uma fórmula simples:

**Ganho de altura em cm = 2,1 x nº de anos de uso de GH antes do estrogênio (p<0,00011; r<sup>2</sup> = 41%)**

Na pesquisa de Chernausek e colaboradores (Idem), referida por Price e Ranke (Idem), haviam sido estudadas 60 pacientes com menos de 11 anos de idade e que foram submetidas a aproximadamente seis anos de terapia, com 0,375mg/ kg de peso/ semana de GH. Quanto ao resultado na altura final ou quase final verificaram: no grupo que iniciou o uso de estrogênios aos 12 anos obtiveram uma média de altura de 147 cm e o grupo que usou estrogênios a partir dos 15 anos alcançou a média de altura igual a 150,4 cm. O quadro 3, a seguir, sintetiza os resultados:

**Quadro 3: Grupos de pacientes usando GH**

GH + Estrogênios a partir do 12 anos de idade	GH + Estrogênios a partir do 15 anos de idade
Média da Altura final : 147 cm	Média da Altura final : 150,4 cm
Ganho em altura: 5.1 cm	Ganho em altura: 8,4 cm

Ao analisar os resultados concluíram que os fatores preditivos para a resposta à terapia com GH foram: tipo de cariótipo; altura média dos pais; duração do tratamento com GH, idade cronológica e óssea ao início do tratamento, idade quando da última medida de altura durante o uso de GH antes de iniciar os estrogênios.

Um outro estudo prospectivo randomizado, dose-resposta, com 19 pacientes com ST divididas em dois grupos o primeiro utilizando 4UI/ m<sup>2</sup>/ dia de GH e o segundo usando 8UI/ m<sup>2</sup>/ dia, concluiu que aquele que usou a dose maior de GH ganhou mais na altura final. Todas as pacientes iniciaram o tratamento aos 7,9 anos, os estrogênios aos 12,7 anos e completaram 93,3 meses de tratamento com GH (Sas et al, 2000a).

No mesmo ano, na Holanda, na *Erasmus University* e no *Sophia Children's Hospital*, através de outro estudo multicêntrico randomizado, dose-resposta, em 68 pacientes com ST, Sas e colaboradores (2000b) afirmaram que para se obter o melhor resultado com o tratamento com GH seria importante iniciá-lo o mais precocemente possível (aos 8 anos de idade ou menos). O tratamento assim administrado poderia até resultar em normalização da altura. Frisaram ainda que 8UI/m<sup>2</sup>/dia (~0.045 mg/ kg/dia) de GH não provocaria efeitos adversos. O uso do GH antes dos 8 anos de idade, segundo os autores, permitiria a indução puberal com estrogênios na idade adequada, sem interferir na resposta ao tratamento com GH.

Reiter e colaboradores (2001), com o objetivo de avaliar o impacto dos estrogênios na altura final das pacientes com ST tratadas com GH, acompanharam a altura de 344 garotas que se submeteram ao tratamento com GH e estrogênios, ligadas ao *National Cooperative Growth Study* (NCGS). O tempo do início da terapia com estrogênios variou, uma vez que a amostra foi estratificada em quatro grupos etários. O tempo mais longo de uso foi o do grupo que iniciou mais precocemente a administração do GH (idade média de  $8,2 \pm 1,5$  anos) e dos estrogênios (idade média de 12.7 anos). Baseados nestes dados concluíram que as garotas que iniciaram mais cedo o tratamento com GH tiveram ganho maior em *score* SD<sup>12</sup> de altura, quando comparado as que iniciaram mais tarde e sinalizaram que: “*se a terapia com GH for iniciada mais cedo o tratamento com estrogênios poderia ser associado em idade mais jovem e mais apropriada*”(p. 1936).

Em Praga, Hampl e colaboradores (2001), num estudo com 65 pacientes com ST, demonstraram que o *sex hormone binding globulin* (SHBG) plasmático seria um marcador bioquímico sensível para a resposta ao tratamento com GH, já que este se mostra diminuído durante o tempo da administração do GH.

Ao avaliar as reações adversas do GH, Saenger (2000) numa meta-análise, afirmou que o seu uso é seguro e adequado às crianças com déficit de GH e com ST. Nestes pacientes identificaram-se como efeitos colaterais: papiledema e alteração dos níveis de insulina, que em sua maioria foram reversíveis após a suspensão do tratamento.

---

<sup>12</sup> SDS ou *score* do desvio padrão para altura ou para peso é calculado: peso ou altura da paciente menos

### 2.2.2. - Utilização dos estrogênios

O aparecimento dos caracteres sexuais secundários, a função ovariana, a gravidez espontânea, a idade de início precoce e o tempo de utilização dos estrogênios, associação com progestágenos, desde a descrição da síndrome de Turner em 1938 (Turner, 1938) ocupam a agenda dos endocrinologistas e geneticistas clínicos

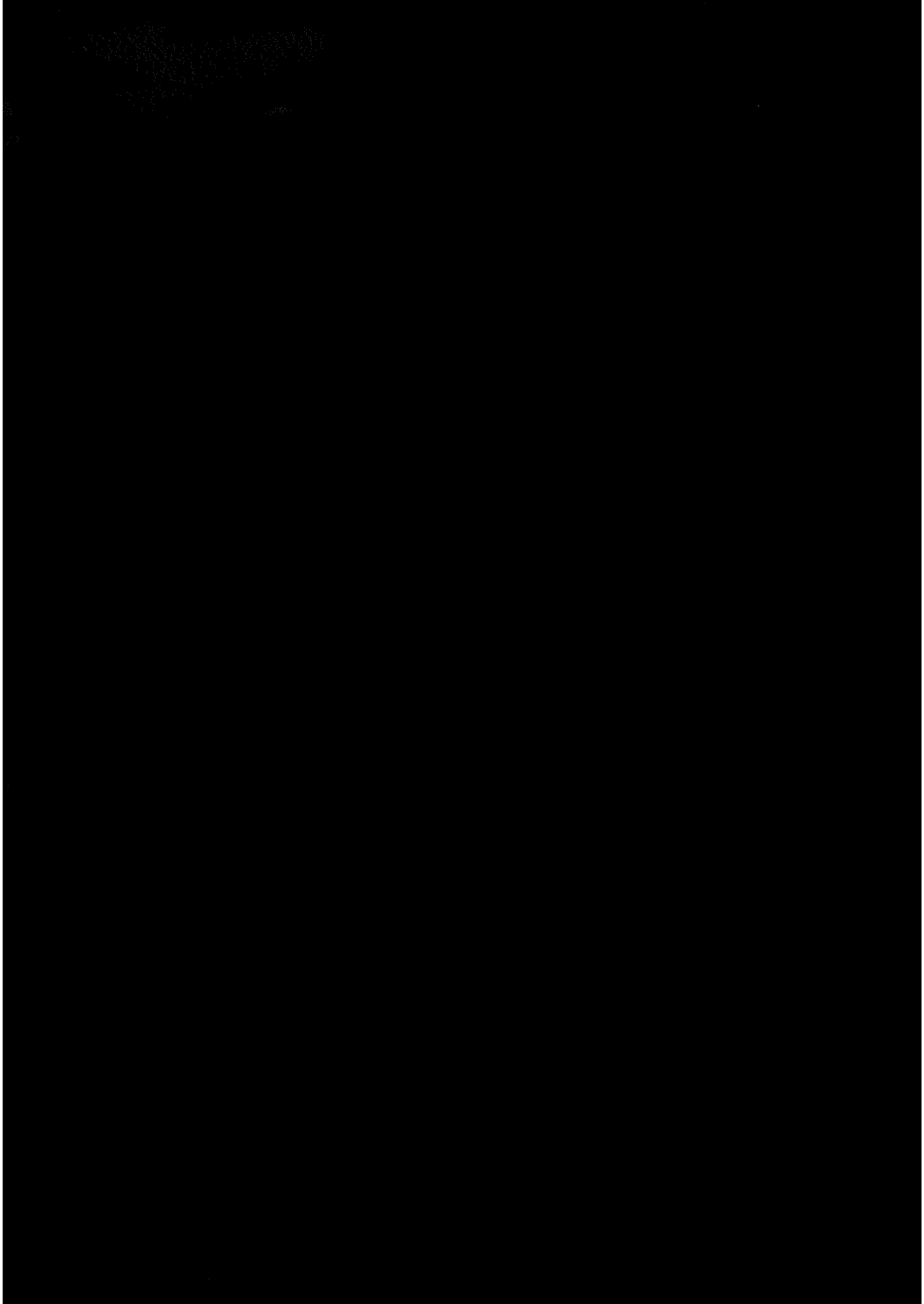
Em Roma, na Universidade *La Sapienza*, um estudo de coorte em 522 pacientes com ST realizado por Pasquino e colaboradores (1997) registrou que 16% delas tiveram menarca e 3,6% desenvolveram gestação espontânea. Nesta pesquisa verificou-se que a falência gonadal era um dos sinais cardinais da síndrome e ocorria na maioria dos casos (90%).

A reposição de hormônios sexuais ( $17\beta$  estradiol e noretisterona) foi por sua vez avaliada após 6 meses de uso, por Gravholt e colaboradores (1998), em Aarhus-Dinamarca, acompanhando 26 pacientes com ST. Observaram que o tratamento com hormônios sexuais piorou a tolerância glicídica, efeito possivelmente mediado pela noretisterona.

Como citado anteriormente, a utilização dos estrógenos e sua influência na estatura motivaram Chernausk e colaboradores (2000) a desenvolverem pesquisa em ST, com 60 garotas, sendo que 30 iniciaram o estrogênio aos 12 e as outras 30 aos 15 anos. As últimas obtiveram um ganho em altura significativamente maior, tornando evidente que o início mais tardio do estrogênio, nestas pacientes, foi mais vantajoso para o crescimento delas.

---

o valor médio para a idade de normais divididos pelo desvio padrão do valor para a idade e sexo.





A opção terapêutica com etinilestradiol (análogo do estradiol) ou estrogênios equinos conjugados foi analisada por Guttman e colaboradores (2001), em Israel, num estudo duplo-cego com 17 pacientes com ST que utilizaram estrogênios conjugados (0,625mg) e etinilestradiol (30µg).

Esses autores avaliaram os parâmetros de atividade estrogênica através dos níveis hormonais, bioquímicos, do *turnover* ósseo, das variáveis cardíacas e uterinas, que constituem fatores de risco para *diabetes mellitus* (DM), aterosclerose, osteoporose e dissecação da aorta. Concluíram que dois fatores de risco, hiperinsulinemia e a melhora do *turnover* ósseo, os quais podem levar a morbidades na ST, foram minimizados pela reposição hormonal. E ainda que doses mais altas de etinilestradiol são mais efetivas na normalização dos marcadores ósseos. Verificaram também que as enzimas hepáticas eram discretamente elevadas sem o tratamento e que foram suprimidas por ambas as formas de estrogênios eficazmente pelo etinilestradiol (Idem).

Concordo com Attie e colaboradores (1995), que desde a década de 90, demonstraram que altas doses de estrogênios poderiam inibir o crescimento e a geração de somatomedina C e com isto prejudicar a estatura final; entretanto alguns trabalhos do mesmo autor apontam que baixas doses podem estimular o crescimento (Attie et al, Idem).

Rosenfield e colaboradores (2000) num estudo piloto, multicêntrico, compreendendo 9 pacientes com ST de idades variando entre 12 a 15 anos, em tratamento com GH há pelo menos seis meses, associaram *estradiol-depot*, intramuscular, nas doses de 0.2 mg, 0.4mg, 0.6mg e 0.8 mg. Após o período de seis meses, concluíram que a utilização de doses baixas de estradiol (0.2 e 0.4mg) sistêmico,

para induzir a puberdade, antes dos 15 anos de idade, aumentou mais a altura final das pacientes do naquelas que usaram as doses habituais de estrogênios conjugados.

No Reino Unido, Conway (2001), ao abordar o artigo de Gutmann et colaboradores (Idem) afirmou que existiam diversas formas de apresentação e de preparações dos estrogênios para a reposição hormonal. Esta multiplicidade de opções terapêuticas dificultava a decisão dos médicos e, ao mesmo tempo, influenciava a escolha dos medicamentos por parte das pacientes que, por hábito, preferiam apresentações mais conhecidas como os contraceptivos orais combinados.

A revisão destes artigos mantém inquestionável a baixa estatura como o sinal clínico que motiva o início do tratamento nas portadoras da ST. Vários trabalhos, desde o final da década de 80, já vinham mostrando que o uso do GH pode acelerar a velocidade de crescimento e aumentar a estatura final, na tentativa de resolver essa questão.

Atualmente é consensual a indicação do GH para as pacientes com ST (Saenger et al 2001), sendo ainda motivo de discussão a idade de início do tratamento, a dose e a associação com estrogênios. Estou de acordo, entretanto, com Chernausek e colaboradores (2000) quando afirmam: *“a idade para se iniciar o GH é também importante para o resultado final da altura”*(p. 2444).

Do trabalho de Quigley e colaboradores (2002) pode-se tirar a conclusão de que doses maiores de GH e sua utilização mais precoce são mais benéficas para os pacientes.

Diante destas opiniões extraídas desta revisão bibliográfica concordo:

- que o uso dos estrogênios deve ser iniciado em torno dos 15 anos de idade cronológica com o objetivo de desenvolver os caracteres sexuais secundários;

- a terapia com progestágenos deve ser posteriormente associada para induzir a menstruação;
- a escolha da melhor forma farmacológica de estrogênio para reposição é comumente discutida na literatura e diversos fatores devem ser considerados sendo um deles o tempo de início da administração.
- em nosso meio não temos relatos do uso da oxandrolona e poucos são os trabalhos, na literatura, que o associam ao tratamento das pacientes com baixa estatura e com ST devendo então se aguardar outros estudos sobre o assunto.

### **2.3- Enfermidades associadas à Síndrome de Turner**

As portadoras da ST são mais susceptíveis a algumas doenças que podem se manifestar muito cedo ou se desenvolverem com o passar do tempo, tais como: as doenças cardiovasculares, endocrinológicas, intestinais, renais, ósseas e, sobretudo na infância, as otites médias de repetição.

Com a finalidade de avaliar a incidência, a evolução clínica, os tratamentos específicos das mais distintas doenças associadas a ST, diversos estudiosos vêm se preocupando não só em determinar a origem, mas também as repercussões de tais doenças na qualidade de vida das pacientes. A seguir abordaremos aquelas que a literatura privilegia e que têm relevantes implicações para a prática médica.

### 2.3.1.- Alterações metabólicas

A pacientes com ST têm predisposição maior que a população geral a desenvolver *diabetes mellitus* (DM). Segundo Saenger (2001) esta ocorrência acrescenta mais um fator de risco para doença cardiovascular, sendo que, após realizar uma revisão cuidadosa da literatura, afirmou também que o uso do GH pode provocar aumento da glicemia e da insulinemia, porém, quando estes efeitos ocorrem, geralmente são reversíveis após a suspensão do GH

Nesta mesma época, a resistência insulínica foi avaliada por Van Pareren e colaboradores (2002), associados ao *The Dutch Advisory Group on Growth Hormone*, mediante estudo multicêntrico (dose-resposta) realizado com 56 pacientes portadoras de ST, que utilizaram 4 UI, 6UI ou 8 UI /m<sup>2</sup>/dia de GH associado a baixas doses de 17  $\beta$ estradiol. Os autores relataram que após a suspensão do tratamento com GH: desapareceu a resistência insulínica, a pressão arterial (PA) decresceu, porém permaneceu maior que nas mulheres normais, sendo que os níveis dos lipídios sanguíneos diminuíram.

Os efeitos do tratamento com GH sobre a sensibilidade à insulina, o metabolismo da glicose, o *turnover* ósseo e a composição corporal foram estudados por Gravholt e colaboradores (2002) em 12 garotas dinamarquesas com ST, submetidas ao GH por 2 meses (0,1UI/kg/semana) e a placebo por outros dois meses. Os autores mensuraram as dosagens de GH, IGF1, IGFBPs, da insulina, da glicose, dos precursores lipolíticos e dos gliconeogênicos após um teste oral de tolerância à glicose (TOTG). Já a composição corporal foi avaliada por densitometria, índice de massa corporal (IMC) e marcadores ósseos em jejum. Os resultados mostraram que havia diminuição da

secreção e ação do GH, composição corporal desproporcional e metabolismo dos carboidratos normal. A terapêutica com o GH, segundo eles, melhorou a composição corporal, mas prejudicou a tolerância glicídica e a sensibilidade insulínica.

Por sua vez, numa investigação randomizada, dose-resposta em 68 pacientes com ST, Sas e colaboradores (2000) administraram 4UI, 6UI ou 8 UI /m<sup>2</sup> /dia para avaliar os efeitos do GH no metabolismo dos carboidratos durante quatro anos. Após a suspensão do GH constataram que a dose de 8 UI/m<sup>2</sup>/dia não causou efeitos adversos na glicemia de jejum, mas induziram ao aumento dos níveis de insulina em jejum, tendo o estímulo com glicose (TOTG), portanto, provocado uma relativa resistência insulínica. A pesquisa demonstrou também que os níveis de insulina diminuíram após a suspensão do tratamento.

No final do século XX, pesquisadores suíços como Joss e colaboradores (2000), num estudo longitudinal, avaliaram o metabolismo da glicose em 18 pacientes com ST (a idade média no início foi de 10,4 anos e no final de 15 anos) que usaram GH (24UI/m<sup>2</sup>/semana ou 8mg/ m<sup>2</sup>/semana) e oxandrolona (0.06mg/kg/dia), tendo verificado um aumento moderado, não significativo, da glicemia de jejum durante o tratamento.

A intolerância à glicose na TOTG não é considerada um fator de risco para DM. Entretanto, a insulina com níveis elevados, na área sob a curva da insulina (AUCi), e o seu retardo na secreção durante a curva glicêmica são indicadores de risco para desenvolvimento da DM, tanto na população geral quanto nas portadoras da ST. Joss e colaboradores (2000), também salientam, neste trabalho, que nas pacientes com ST, não tratadas, a insulina em jejum e a AUCi aumentavam com a idade. Finalmente, relataram que a insulina retornou ao normal e que os efeitos no metabolismo dos carboidratos durante o tratamento com GH conjugados à oxandrolona eram reversíveis.

O que os trabalhos aqui referidos mostraram de interessante é que a preocupação atual recai nas alterações metabólicas associadas ao uso do GH. Pesquisas como as de Van Pareren e colaboradores (2002), assim como as de Sas e colaboradores (2000) apontam que os metabolismos dos carboidratos e da insulina alteram-se durante o uso do GH, porém tais alterações são reversíveis após a suspensão do tratamento.

### 2.3.2.- Doenças endócrino-metabólicas:

Dentre as doenças metabólicas ressalta-se o *diabetes mellitus* (DM) que comparado com a população geral é duas a quatro vezes mais comum nas portadoras de ST. O DM, segundo Gravholt (2002a), tende a se manifestar ainda na idade jovem e mais da metade das pacientes podem ter resistência insulínica.

Quanto à obesidade, estudos apontaram que sua causa ainda é desconhecida, mas levantaram a hipótese de que ela provavelmente relaciona-se à deficiência de estrogênio, conforme assinalado por Elsheikh e Conway (1998). Nesse estudo, após a análise de 91 pacientes com ST, foi verificado que a hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia podiam ser decorrentes tanto da obesidade quanto da hiperinsulinemia. Concluíram, então, que essas pacientes poderiam ter um risco aumentado para o desenvolvimento de doenças coronarianas por serem freqüentemente hipertensas e obesas.

Posteriormente Elsheik e colaboradores (2001a), ao realizarem em Londres um estudo de coorte compreendendo 145 pacientes com ST, com idade média de 26 anos, encontram que 41% delas tinham anticorpos antiroidianos positivos e 16%

apresentavam hipotireoidismo. As que possuíam um cariótipo com um isocromossomo de braço longo do X (Xq) apresentavam 83% de positividade para os anticorpos antiroidianos comparadas àquelas com outros cariótipos (33%). Após correlacionarem esta positividade dos anticorpos com o cariótipo, levantaram a hipótese de que o risco para desenvolvimento da doença tireoidiana autoimune era maior nas mulheres com isocromossomo de X e que talvez um gene no braço longo do X poderia estar associado à propensão em manifestar a doença.

Afirmaram Elsheikh e colaboradores (Idem): *“mulheres com síndrome de Turner, em particular aquelas com cariótipo com isocromossomo de X, têm dez vezes mais chances de desenvolverem disfunção tireoidiana autoimune e numa idade média menor que na população geral”* (p. 225).

Como já se sabia há muito tempo, as doenças como *diabetes mellitus*, hipotireoidismo e obesidade têm uma alta prevalência nas portadoras da síndrome de Turner, apontando a importância da vigilância e do controle no sentido de prevenir ou diagnosticar precocemente, melhorando o prognóstico e evitando complicações futuras.

### **2.3.3. - Alterações do metabolismo ósseo**

A osteoporose é um tema recorrente nas publicações atuais sobre a ST, talvez por ser considerado um dos mais importantes problemas de saúde pública no mundo contemporâneo. As fraturas, sua principal complicação, comprometem a qualidade de vida e aumentam a morbi-mortalidade da população atingida pela doença.

Os métodos para o diagnóstico e a sua terapia apresentam avanços significativos com destaque para a avaliação da densidade mineral óssea (DMO) que é considerado

um dos melhores parâmetros para se conhecer as condições ósseas e diagnosticar a osteoporose (Melton et al, 1990).

A ST está associada à osteoporose em mulheres jovens. Apesar desta frequência aumentada poucos são os relatos de fraturas tanto na infância como na idade adulta e os mecanismos envolvidos para que isso ocorra ainda são controversos, divergindo desde os resultados encontrados sobre a DMO até a forma de avaliação destes (Costa et al, 2002).

A patogênese da desmineralização óssea permanece não esclarecida. Rubin (1998) em revisão da literatura, já afirmava que as evidências sugerindo existir um defeito ósseo intrínseco, seriam exacerbadas em função de uma série de fatores hormonais correlacionados, como: o hormônio do crescimento e esteróides gonadais, assim como, possivelmente, aqueles hormônios associados ao metabolismo do cálcio.

Hindmarsh (2000), comentando, na *Clinical Endocrinology*, um outro artigo sobre estudo longitudinal com jovens portadoras de ST usando GH — realizado por Sas e colaboradores (2000c) e publicado no mesmo volume — afirmou que a osteopenia na fase adulta e o risco aumentado de fraturas estão presentes na ST. Estes se superpõem num esqueleto que já possui outras anormalidades ósseas: de metacarpos, falanges, ossos longos e vertebrais. Cuidou também de destacar que os problemas de interpretação dos resultados de densitometria óssea, em esqueletos na fase de crescimento podem prejudicar a avaliação da DMO. Comentou a utilidade de se medir a DMO nas falanges, como havia sido feito no trabalho Sas e colaboradores (2000c), pois assim se evitaria interações, nos resultados, do tamanho do osso com a densidade.



No ano seguinte, Sas e colaboradores (2001) publicaram outros resultados de sua pesquisa sobre a densidade mineral óssea das falanges, através da DEXA<sup>13</sup>, em 68 pacientes com ST (com idade de 2 a 11 anos) antes e depois de serem tratadas com 4UI, 6UI, e 8 UI/m<sup>2</sup>/dia de GH (não associado a estrogênios nos quatro primeiros anos de tratamento). Verificaram que, anteriormente, ao tratamento, a DMO estava normal. E também constataram que o grupo que usou 8 UI/m<sup>2</sup> /dia, durante os 7 anos de tratamento, teve um aumento da massa cortical óssea. Concluíram, então, que a maioria das garotas jovens com ST tinham uma DMO volumétrica (DMOv) normal e, após o tratamento com GH, apresentaram aumento significativo do *score* SD DMO.

Mc Donough (2000), em editorial da revista *Fertility and Sterility*, observou que a DEXA avalia a medida bidimensional do osso, isto é, a DMOa (g/cm<sup>2</sup>) e não o seu volume real (DMOv), e aquela variava com o tamanho da vértebra, podendo assim alterar os resultados dos exames nas pacientes com ST.

Costa e colaboradores (2002) avaliaram 34 pacientes com ST, com média de idade de 16,8 anos, e nenhuma havia utilizado GH. Através da DEXA mediram a DMOa e encontraram que apenas 50 % apresentavam redução acentuada da DMOa da coluna lombar (-2,5 SD). Não observaram associação da perda óssea com o tipo de cariótipo. Concluíram que em decorrência das pacientes com ST apresentarem a idade óssea atrasada estes valores da DMOa reduzidos, se fossem corrigidos para a idade cronológica, talvez se encontrassem dentro do normal.

Em Barcelona, Gussinyé e colaboradores (2000) estudaram, durante dois anos, a DMO em 12 jovens com ST que estavam medicadas com estradiol transdérmico a longo prazo. Observaram que aquelas que iniciaram a terapia com estrogênios mais

<sup>13</sup> Densitometria óssea duo-energética de raio-X

tardiamente apresentavam uma DMO menor. Diante destes resultados, chegaram à conclusão que prolongar a deficiência de estrogênios na puberdade poderia contribuir para explicar a DMO baixa nas mulheres com ST, enfatizando ainda a importância dos estrogênios para garantir o pico de massa óssea.

Recentemente, os dinamarqueses Gravholt e colaboradores (2002b), ao estudarem o conteúdo mineral ósseo, a área óssea, a DMO<sub>a</sub> e DMO<sub>v</sub> na coluna, os componentes bioquímicos referentes ao *turnover* ósseo, os hormônios gonadais, a SHBG e os componentes do eixo GH-IGF em 60 pacientes com ST (idade média de 37,9 anos) e 181 mulheres controles saudáveis e da mesma faixa etária, averiguaram que estes estavam reduzidos nas pacientes com ST. Diante desses resultados deduziram que deveriam ser considerados como fatores de influência sobre metabolismo ósseo da ST: os defeitos na remodelação óssea causados por anormalidades cromossômicas, a diferença na composição corporal, a DMO<sub>v</sub> somente discretamente reduzida, as alterações endocrinológicas como a deficiência de estrogênios, os níveis de testosterona total, a diminuição do IGF1 e da vitamina D e a elevação do PTH (caracterizando um hiperparatiroidismo relativo).

Estes trabalhos evidenciam as dificuldades em diagnosticar o conteúdo mineral ósseo, a presença ou não de osteopenia/osteoporose e principalmente os fatores que tomam parte no processo etiológico. As evidências apresentadas nos trabalhos de Sas e colaboradores (2001) usando GH e Gussinyé e colaboradores (2000) com a terapia estrogênica são fundamentais para o entendimento do ganho e da manutenção da massa óssea.

### 2.3.4.- Doenças cardiovasculares

A hipertensão arterial sistêmica é o principal fator de risco cardiovascular que contribui diretamente para a ocorrência de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte prematura na população geral. A prevalência na população brasileira adulta é de 15 a 20% ( Silveira et al, 2001)

Na Dinamarca estudos sobre a mortalidade de 624 pacientes com ST mostraram que 50% delas morreram por doenças cardiovasculares, 25 % por *diabetes mellitus* e 20% por doenças malignas (Naeraa et al, 1995).

Nathwani e colaboradores (2000a), no Reino Unido, estudaram a medida ambulatorial de pressão arterial (MAPA) em 75 jovens com ST com idades variando de 5.4 a 22.4 anos, tendo averiguado que mais de 50% tinham um ritmo circadiano de pressão arterial anormal semelhante a de adultos com hipertensão secundária.

Na mesma linha de pesquisa, em outro estudo com 62 portadoras ST, Nathwani e colaboradores (2000b), apuraram que 21% apresentavam pressão arterial sistólica média acima do percentil 95 e 17% possuíam a pressão média diastólica acima do percentil 95. A partir daí concluíram que 30% das pacientes com ST apresentavam hipertensão arterial leve e mais de 50% um perfil diurno de tensão arterial anormal.

Também preocupados com o aumento de doença arterial coronariana em mulheres com ST, num estudo prospectivo abrangendo pacientes, submetidas ou não à terapia de reposição hormonal (TRH), Elsheik e colaboradores (2000) encontraram resultados sugestivos de que a TRH teve efeito favorável na hemodinâmica arterial central e na sensibilidade insulínica, não provocando, contudo, efeitos benéficos nos lipídios sanguíneos.

O pesquisador Chan e seus colaboradores (2002), após estudarem 7 mulheres jovens na Inglaterra antes, durante e depois da TRH, publicaram que ela corrigia a complacência aórtica, mediada por uma melhora na função endotelial.

Elsheik e colaboradores (2001b), atentos ao aumento da mortalidade por dissecação de aneurisma aórtico e considerando que a hipertensão arterial era um dos principais fatores de risco para a dilatação aórtica avaliaram, clinicamente e através de ecocardiografia bi-dimensional, a prevalência de dilatação do arco aórtico em 38 pacientes com ST. Os resultados mostraram que 50% destas eram hipertensas e 50% apresentavam anomalias cardíacas sendo a valva aórtica bicúspide a mais comum. Constataram também a correlação positiva entre o diâmetro aórtico, a pressão arterial sistólica e o espessamento ventricular esquerdo. Sugeriram, então, ser fundamental o tratamento da hipertensão arterial para prevenir a progressão da dilatação aórtica, mesmo na ausência de outros fatores de risco.

Concordando com o estudo acima referido, Rosenfeld (2001) recomendou a avaliação periódica com ecocardiografia e o tratamento agressivo da hipertensão, para minimizar os riscos de dissecação da aorta nas portadoras da ST.

Na pesquisa de Landim-Wilhelmsen e colaboradores (2001), tendo como amostra 100 pacientes suecas com ST, calculou-se a prevalência das malformações e os fatores de risco cardiovasculares (pressão arterial, lipídios sanguíneos, glicemia, fatores de coagulação, fatores sociais e fumo). Os resultados apontaram que 17% destas pacientes apresentavam malformações cardíacas principalmente as que tinham o cariótipo 45,X. A investigação ainda mostrou que a hipertensão arterial estava presente em 22% e os fatores de risco cardiovasculares não eram aumentados.

Recentemente, em revisão de literatura, Elsheikh e colaboradores (2002) apontaram que o risco de hipertensão arterial nas portadoras da ST é três vezes maior do que na população geral. Após revisarem os trabalhos de Lippe (1991) e Sybert (1995) chamaram atenção para o fato de que nas pacientes com ST o aumento da pressão arterial variava de 7% a 17% nas crianças e de 24% a 40% das mulheres adultas.

### 2.3.5. - Repercussões gastrointestinais

As doenças do aparelho digestivo associadas a ST, as alterações orgânicas decorrentes dos efeitos adversos da terapia de reposição hormonal (TRH) têm motivado inúmeras pesquisas nos últimos anos.

Gravholt e colaboradores (1998a), ao estudarem 594 portadoras da ST, encontraram uma prevalência de apenas 0,7% de doença inflamatória do intestino tais como doença de Crohn e colite ulcerativa. Estes resultados contrariam os publicados até então, uma vez que estes registravam uma incidência aumentada para doença inflamatória do intestino nas pacientes com ST.

Com preocupação idêntica, Bonamico e colaboradores (2002), num estudo multicêntrico colaborativo entre a *Società Italiana di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica* (SIGEP) e o *Italian Study Group for Turner Syndrome* (ISGTS), investigaram retrospectivamente 389 pacientes com ST para determinarem a prevalência de doença celíaca, através da dosagem dos anticorpos antigliadina e antiendomíseo<sup>14</sup>. Encontraram 6,4% de positividade, sendo que 60% das pacientes

<sup>14</sup> Anticorpo anti endomíseo e anti gliadina são utilizados no diagnóstico da doença celíaca sendo o

apresentavam quadro subclínico. Concluíram então, que deveria ser pesquisada periodicamente, em todas pacientes com ST, a doença celíaca, principalmente naquelas que apresentam uma má resposta ao tratamento com GH.

Elsheik e colaboradores (2001), num estudo retrospectivo abrangendo 80 pacientes com ST e prospectivo reunindo 20 delas (acompanhadas a cada três meses), submetidas ou não a TRH (valeriato de estradiol 2mg e levonorgestrel 75µg) relataram que no primeiro grupo 35 delas, ou seja, 44% apresentavam enzimas hepáticas elevadas e apenas 2.5% um discreto aumento das bilirrubinas antes da utilização da TRH. Com o uso da TRH houve uma queda significativa de todas as enzimas hepáticas. A conclusão foi a de que a TRH havia melhorado a função hepática.

### 2.3.6. -. Alterações otológicas

As alterações otológicas foram relatadas numa frequência de 78% das pacientes com ST, sendo as infecções do ouvido médio as mais prevalentes. As malformações faciais e do crânio, com a conseqüente distorção das trompas de Eustáquio e o mal funcionamento da ventilação do ouvido médio, predisporia as meninas com ST a estas infecções (Sybert, Idem).

Elsheikh e colaboradores. (2002) salientam a associação dos problemas do ouvido ao tipo de cariótipo encontrado. As otites são, frisam eles, prevalentes nas mulheres com cariótipo 45,X, sendo menos freqüentes nos casos de mosaicismo. No mesmo estudo ressaltaram os trabalhos de Hultcrantz e Sylvén (1995) que

---

primeiro mais específico, estando positivos em 90% dos casos da doença.

demonstraram que 65% das mulheres com ST, acima dos 35 anos, apresentavam perda significativa da audição.

## 2.4 - Infertilidade

A falência ovariana prematura é a causa da infertilidade na ST. O número de folículos primordiais nos ovários permanece normal até a 18ª semana de vida fetal. Na literatura consultada não está claro quando os folículos começam a desaparecer. Segundo a publicação clássica de Weiss (1971), do *Institut für Humangenetik*, da Universidade de Heidelberg, a ausência de um cromossomo X nas células germinativas resulta numa degeneração dos ovócitos e uma fibrose do estroma ovariano.

Ainda dentro dos parâmetros da literatura reconhecida mundialmente sobre o tema, Trounson e colaboradores (1995) publicaram os resultados de seus estudos, demonstrando que as mulheres com ST poderiam ter ciclos menstruais com ovulação, mas que a maior parte delas teria menopausa precoce.

Pasquino e colaboradores (1997), após estudo de coorte com 522 pacientes com ST, relataram que 16% apresentaram puberdade espontânea, indicando a possibilidade da presença de folículos.

Sob a influência desses dois trabalhos cresceu a preocupação em realizar a criopreservação do tecido ovariano. Com este objetivo, Hreinsson e colaboradores (2002), num estudo multicêntrico desenvolvido na Suécia e na Finlândia avaliaram 10 pacientes com ST, de idades variando entre 12 e 19 anos, que expressaram o desejo de criopreservar para armazenar folículos ovarianos. Em oito destas jovens foram

encontrados folículos, com predominância maior nas mais novas. A mesma pesquisa registrou que a densidade folicular se correlacionou negativamente com os níveis de FSH e que o aspecto ovariano assemelhava-se ao das mulheres na pré-menopausa. Por fim, os pesquisadores declararam não ter estabelecido correlação com o cariótipo, apesar das pacientes diagnosticadas como casos de mosaicismo apresentarem um número maior de folículos.

Birkebaek e colaboradores (2002) examinaram retrospectivamente, de 1989 a 1998, os registros de 410 pacientes dinamarquesas com ST, que tinham 18 anos ou mais no período compreendido entre 1973 e 1993. Identificaram que 7,6% (31 mulheres) tiveram gestação espontânea. A incidência da fertilidade foi maior do que a previamente relatada por Pasquino e colaboradores (Idem) que haviam encontrado 3,6% de gestação espontânea. Ressaltaram, na mesma oportunidade, que a gravidez só ocorreu nas portadoras de cariótipo em mosaico ou que apresentavam o cariótipo 46,X associado a anomalias estruturais no segundo X. Neste estudo não se constatou gestação nas portadoras do cariótipo 45,X. Diante dos resultados obtidos, Birkebaek e colaboradores reafirmaram que o número de gestações nas pacientes com ST foi superior ao registrado na literatura prévia, mas que seria necessário um segundo cromossomo sexual para ocorrer a gestação.

## **2.5. - Mortalidade**

Em um estudo de coorte realizado em três centros de pesquisa citogenética na Grã-Bretanha com 400 pacientes com ST, acompanhadas durante 31 anos, Swerdlow e



colaboradores (2001), estimaram que elas tiveram quatro vezes mais risco relativo<sup>15</sup> de morte (RR= 4.16) e que também tinham risco aumentado de manifestar diversas doenças: endócrinas, dos sistemas nervoso, circulatório, respiratório, digestivo, genitourinário e as associadas às malformações congênitas.

As causas de morte mais frequentes foram epilepsia, doença isquêmica do coração, aneurisma da aorta, pneumonia e aquelas decorrentes das complicações das malformações congênitas cardiovasculares como coarctação da aorta, defeito de septo e outras não especificadas.

O risco relativo de todas as causas de morte verificadas nestas pacientes estava aumentado na infância (RR= 9.86), por força das mortes por malformações congênitas. Relataram que o RR foi igual a 3.06 nas idades mais avançadas e que na faixa etária de 15 a 49 anos era de 4.82, sendo a mortalidade por doenças malignas baixa.

Após a apresentação destes tópicos, acerca da clínica, o capítulo que se segue trata de aspectos históricos relacionados ao estabelecimento da etiologia genética da ST. Mas, como se verá a clínica foi a determinante para levantar a hipótese diagnóstica que os adventos da solução hipotônica e da definitiva conclusão de que as células somáticas humanas possuíam 46 cromossomos permitiu comprovar laboratorialmente.

---

<sup>15</sup> Risco relativo: risco de desenvolver a doença ou morte nos indivíduos expostos ao evento.

## Capítulo 3

### Diagnóstico etiológico da síndrome de Turner: Uma reconstituição narrativa.

O presente capítulo centra-se no artigo de Ford e colaboradores (1959), intitulado *A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome)*. Procura-se através dele reconstituir os passos que levaram ao desvendar da etiologia genética da ST, partindo-se de entrevista oral realizada com o Dr. José Carlos Cabral de Almeida.

Seguindo as proposições metodológicas expostas no capítulo 1, a entrevista foi feita na casa do entrevistado, em hora e dia por ele marcados. Durou cerca de uma hora e dez minutos, tendo sido gravada e posteriormente transcrita pela entrevistadora.

A análise dos tópicos/temas de interesse começou no próprio momento do encontro, tendo sido aprofundada após a conferência de fidelidade. Depois se processou duas revisões, sendo que a primeira delas foi executada em conjunto com o entrevistado e, a segunda, correspondeu à checagem final; com o objetivo de obter seu aval sobre o documento produzido. A seguir fez-se uma ligeira revisão textual, com vistas a dar maior inteligibilidade ao depoimento que está reproduzido, na sua íntegra, no Anexo 1.

O Dr. José Carlos Cabral de Almeida nasceu no Rio de Janeiro em 1932. Seu pai era um médico anesthesiologista português e sua mãe, uma brasileira. Formou-se pela Universidade do Brasil, atual Universidade Federal do Rio de Janeiro, em 1955.

Durante seus últimos anos na Universidade já havia se aproximado da endocrinologia, através do convívio com o grande endocrinologista brasileiro José Sherman<sup>14</sup> e também com a equipe de endocrinologia da Santa Casa de Misericórdia. Logo após se formar, começou a clinicar, porém mantendo-se unido ao grupo com o qual já trabalhava, freqüentando os hospitais Moncorvo Filho e da Santa Casa, ambas instituições ligadas à Universidade do Brasil, que serviam de campo para a realização de estágios.

Para aprofundar-se mais nas questões endocrinológicas fez um curso de radiologia com o prof. Amarino de Oliveira<sup>15</sup>, até hoje seu amigo e uma pessoa a qual se refere como "*meu mestre querido em radiologia*". Nessa ocasião, em conjunto com o Dr. José Sherman, já proferia palestras sobre radiologia e pseudo-endocrinopatias.<sup>16</sup>

Em 1959 fez sua especialização na Universidade de Londres, quando entrou em contato com a equipe que iria elaborar o artigo decifrador da etiologia da síndrome de Turner, foco deste capítulo.

Ao retornar, ingressou no Instituto Fernandes Figueira, onde criou em 1960 o serviço de endocrinologia e genética que, posteriormente, foi incorporado à Instituição como Departamento de Genética, no qual permaneceu na chefia por volta de trinta anos. Voltado para a assistência, pesquisa e ensino, na área da genética médica, o Departamento, atualmente, é considerado centro de referência e chefiado pelo Prof. Dr.

---

<sup>14</sup> Foi um pioneiro na endocrinologia brasileira, chefiou a 4ª cadeira de Clínica Médica do Prof. Luiz Feijó e foi um dos fundadores da Sociedade de Endocrinologia do Rio de Janeiro.

<sup>15</sup> É reconhecidamente um dos maiores radiologistas brasileiros e chefia o serviço do Hospital Samaritano do Rio de Janeiro.

<sup>16</sup> Pseudo-endocrinopatias: doenças ou síndromes que pareciam ser de etiologia endócrina mas não eram.

Juan Clinton Llerena Jr. Nesta mesma época tornou-se pesquisador do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho ligado a UFRJ, onde fundou o laboratório de citogenética humana, que permanece até hoje como um centro investigativo e de formação de pesquisadores, além disso, realizando análises citogenéticas para os serviços da rede pública de saúde. Foi, neste Instituto, que José Carlos Cabral de Almeida, começou sua atuação como orientador de dissertações/teses de mestrado e doutorado, sendo-lhe outorgado o título de notório saber.

Em 1965 viajou para os Estados Unidos, e no *Oak Ridge National Laboratory*, realizou especialização na área de mutagênese.

Paralelamente conduzia suas atividades clínicas privadas e continuava a colaboração com os endocrinologistas do Hospital Moncorvo Filho onde, em meados da década de 60, foi fundado o Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE). Aí também criou o ambulatório de genética, atualmente sob a responsabilidade da Profª Drª Rosa Rita dos Santos Martins.

José Carlos Cabral de Almeida publicou mais de 100 artigos, tendo sido o único geneticista latino-americano a integrar, durante 10 anos, o comitê de pesquisadores encarregado de elaborar o *International System for Human Cytogenetics Nomenclature* (ISCN). Foi também um dos fundadores da Sociedade Brasileira de Genética Clínica (SBGC).

Hoje permanece em atividade, embora já aposentado do Instituto Fernandes Figueira e não mais atuando diretamente no IEDE e no Instituto de Biofísica, embora ainda oriente dissertações/teses no último e no Departamento de Genética do Centro de Ciências da Saúde da UFRJ. Por mais de três décadas manteve reuniões semanais de trabalho em sua residência, congregando médicos e pesquisadores de diversas áreas do

conhecimento, cujas atividades articulavam-se ao campo da genética humana. Conforme suas próprias palavras:

*“A nossa tradição, a nossa linha de pesquisa, nos nossos serviços, tanto no IEDE, no Fernandes Figueira, como no Instituto de Biofísica, foi sempre a mesma. Nós trabalhamos com genética clínica”.*

### 3.1 – O encontro com a citogenética, Londres, 1959.

Em 1959, subvencionado pelo *British Council*, o entrevistado chegou a Londres.

Sua intenção inicial de trabalhar com o endocrinologista Raymond Greene já havia sido abandonada porque, ainda no Rio de Janeiro, ultimando os preparativos para a viagem, foi jantar na casa do Dr. Oliveira Coutinho<sup>17</sup>, um dos endocrinologistas da Santa Casa de Misericórdia, e lá encontrou Lawson Wilkins, por quem nutria grande admiração. O prof. Wilkins ao tomar conhecimento de seus planos, imediatamente, sugeriu que ele realizasse seus estudos junto ao prof. P M F Bishop, um dos maiores endocrinologistas ingleses ligado ao *Guy's Hospital*, instituição tradicional cujo renome da Escola de Medicina era indiscutível. O Dr. Lawson Wilkins é considerado um dos grandes personagens da história da endocrinologia e da medicina. É um autor conhecido em todo o mundo e famoso na maior parte da Europa e das Américas por suas palestras. Sua preocupação maior era com a formação de endocrinologistas pediátricos. Viajava aos lugares mais distantes difundindo e incentivando a ampliação das pesquisas e dos

---

<sup>17</sup> Dr. José Sales Oliveira Coutinho foi um dos fundadores da sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia.

estudos sobre os distúrbios endócrinos na infância e adolescência (Money, 1965). Por seus méritos a Sociedade Americana de Endocrinologia Pediátrica leva o seu nome.

Wilkins nasceu em Londres em 1894 e morreu aos 69 anos. Seu maior legado é o livro *The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*, cuja primeira edição data de 1950, sendo a que a terceira, tomada aqui como base, é de 1965, portanto, posterior à sua morte. Nesta edição Wilkins aborda especificamente a síndrome de Turner nos capítulos XII e XIII, sendo que no último o artigo de Ford, Jones, Polani, de Almeida e Briggs é citado como referência na página 340.

Ao se folhear o livro de Wilkins, a partir do depoimento colhido, tem-se, de uma certa forma a impressão que um ciclo se fecha. O que é sublinhado por Money, na breve elegia que abre a terceira edição, isto é, o objetivo de Lawson Wilkins de sempre ampliar seu conhecimento e os dos demais sobre a área da endocrinologia infanto juvenil, confirma-se. Por volta de uma década atrás ele havia recomendado o jovem médico brasileiro a Bishop, e agora um trabalho no qual este havia participado compunha a lista de referências bibliográficas que indica para o estudo do que chama “*Aplasia gonadal e suas variantes*<sup>18</sup>” (p.339).

Quanto às pacientes com Turner, Lawson Wilkins (Idem) afirma que estas precisam de aconselhamento psicológico e muito encorajamento, especialmente porque a baixa estatura é freqüentemente a maior de suas preocupações. Para ele, deve-se recorrer a quaisquer recursos que as façam parecer jovens mulheres normais, ao invés de crianças imaturas.

---

<sup>18</sup> A tradução é da própria pesquisadora.

Aliada à experiência clínica de Bishop e aos conselhos que nunca mais esqueceu, o entrevistado, contudo, faz questão de ressaltar que a maior recompensa/surpresa foi encontrar Paul Polani.

Quanto ao primeiro, reconhecendo sua importância no apoio a união da endocrinologia com a genética, diz:

*“Eu pessoalmente não gostava dele, mas era um extraordinário endocrinologista clínico. Ele me ensinou muita coisa. Era pomposo. Acho que seu sonho era ser sir, mas não conseguiu. Tinha uma experiência clínica! Nunca vi ninguém com uma experiência clínica, de endocrinologia, como a que ele tinha, talvez só o Sherman. Ele me disse coisas muito importantes e uma delas foi: “José Carlos, você sempre tem que tomar cuidado com o cliente antigo. O cliente antigo com diagnóstico de uma doença endócrina, você considera que o diagnóstico está estabelecido, pronto. Não esqueça que esse cliente, contudo, pode vir a apresentar uma nova endocrinopatia em cima daquela ou uma nova patologia. Então, o cliente antigo, com quem você tem uma relação mais íntima, mais próxima e com um diagnóstico já realizado, é aquele que você tem que estar sempre mais alerta”.*

Quanto a Paul Polani, recorda como se deu o encontro, contando:

*“Um dia uma pessoa extraordinária, por quem tenho uma admiração enorme, Paul Polani chegou no serviço e perguntou: ‘Quem foi que fez a observação dessa paciente com síndrome de Turner?’. Alguém lhe respondeu: ‘Foi o Dr. José Carlos Cabral de Almeida, um bolsista que está trabalhando conosco’. Então ele disse: ‘Eu quero conversar com ele’. E veio conversar comigo. Eu tinha uma admiração enorme por ele, porque é realmente um gênio. Ele me perguntou: ‘Olha, José Carlos, você quer trabalhar comigo?’. Eu respondi: ‘Claro que eu quero trabalhar com o senhor’. Foi assim que comecei a trabalhar com o Polani.”*

O que talvez caracterize melhor o Professor Paul Polani, formado em Medicina pela Universidade de Pisa, na Itália, seja a natureza eclética de seus interesses intelectuais, refletindo diferentes especialidades estreitamente inter-relacionadas. No seu ponto de vista uma abordagem multidisciplinar à doença é mais efetiva quando motivada por uma filosofia genética (Adinolfi et al, 1982). Desde o início, perpassada por seu interesse na paralisia cerebral, sua carreira solidificou-se quando assumiu o cargo de *Prince Philip Professor of Paediatric Research*, na Escola de Medicina do Guy's Hospital.

Ao longo dos anos foram múltiplas atividades centradas, sobretudo a partir de 1983, na *Paediatric Research Unit, Division of Medical and Molecular Genetics* das Escolas de Medicina do Guy's Hospital, do King's Hospital e do St. Thomas Hospital, da Universidade de Londres, da qual, hoje, é professor emérito.

Como o próprio entrevistado afirma: “*O Polani era neurologista, cardiologista, pediatra, geneticista... Era um dos mais importantes nomes a trabalhar com o quê, naquela época, se chamava ‘cerebral palsy’ – paralisia cerebral. Ele preenchia todas essas especialidades*”.

Polani contribui de forma efetiva na organização de diversas fundações voltadas para as crianças com os mais diversos distúrbios, mas indubitavelmente seu nome, atualmente, pertence aos anais da história da genética humana. É membro da *Royal Society* e, dentro da moldura descrita pelo entrevistado, isto é, como humanista e dotado de grande cultura, colabora com o *The History of Twentieth Century Medicine Group* no *Wellcome Trust Center* para a história da medicina na UCL (University College London- <http://www.ucl.ac.uk/>). Em sua última participação no grupo, no *Witness Seminar* de 2001, integrou as sessões sobre genética, análise de ligações e testagem de



DNA; genética bioquímica, *screening* pré-natal, imunologia genética e grupos sanguíneos e fármaco-genética.

Nas década de cinquenta, publicou diversos artigos em colaboração com P. M. F. Bishop sendo um deles exatamente sobre estudos com daltonismo (Polani et al, 1956), um dos dados que heurísticamente ordenou para formular a hipótese do cariótipo XO na síndrome de Turner.

A participação de Paul Polani no artigo em questão é bastante explorada no depoimento. Quando é colocada pelo entrevistado que coube a ele a elaboração de todo o trabalho, a formulação das hipóteses, as mudanças de abordagem em relação à questão do *nuclear sexing*<sup>19</sup> e a conclusão sobre como deveriam ser sexualmente classificadas as pacientes com Turner, o que está em pauta é um trabalho realizado exatamente sob a perspectiva apontada por Andinolfi e colaboradores (Idem), ou seja, a de um médico, pesquisador clínico e cientista para o qual compreender a doença passava necessariamente por adotar uma abordagem genética.

A ordenação da autoria do artigo seguiu os preceitos da época, isto é, ele foi encabeçado por Ford, não só porque, tal como Kenneth W. Jones, era Phd, mas também porque chefiava o laboratório da *Medical Research Council Radiobiological Research Unit*, no *Atomic Research Establishment* em Harwell.

Charles Edmund Ford (1912-1999) nasceu na Inglaterra. Recebeu seu título de doutorado pelo *Kings College* de Londres.

É reconhecido por sua fantástica habilidade técnica na adaptação de métodos (tal como a aplicação das soluções hipotônicas de T. C. Hsu<sup>20</sup> para a visualização de cromossomos metafásicos) e por elaborar novas técnicas que permitiram a análise de

<sup>19</sup> Era o termo usado na época para a cromatina sexual ou de Barr.

<sup>20</sup> A esse respeito ver Hsu, T. C., 1952. Mammalian chromosomes *in vitro*. The karyotype of man. *Hereditas*, 43: 167-172.

cromossomos mesmo em tecidos difíceis como os testículos (Kent-First, 1999). Ford juntamente com John Hamerton demonstrou inequivocamente a presença do número haplóide de 23 cromossomos nas células germinativas de homens normais (Idem). Ambos juntamente com Mary Lyon e outros investigadores compartilhavam o chá da tarde, em Harwell, desenvolvendo debates científicos diários.

Ford e Hamerton sempre se dedicaram às pesquisas com modelos animais, sendo que o segundo desenvolveu investigações sobre a intersexualidade em cabras (Hamerton et al, 1969), assunto que também foi objeto de estudo do depoente (Just, 1994). A importância desse tipo de estudos para o desenvolvimento do campo da determinação e diferenciação sexual é bem ressaltada no depoimento, inclusive, o entrevistado faz questão de falar que não existe coincidência entre o fato de Hamerton haver desenvolvido pesquisas semelhantes às dele. O que acontece, na verdade, é o desenvolvimento do raciocínio fundamentado na cultura científica, agenciado com rigor investigativo e discernimento, trazendo transformações a partir dos resultados obtidos, interpretados e corroborados. Assim:

*“Nada é coincidência. Nada. A gente sabe disso. O que é legal foi a revolução que os trabalhos provocaram no que diz respeito à drosófila. Aquilo que se esperava como modelo da drosófila era exatamente o oposto. A drosófila XO e a drosófila XXY. A drosófila XO que resulta de uma relação entre um autossomo e X é um macho estéril. E a drosófila XXY é a fêmea fértil.”*

Com a divulgação cada vez maior de observações cromossômicas fundamentais cresceu mundialmente o interesse na citogenética humana. Esta expansão levou a um acúmulo de publicações e a uma crescente ampliação no número de discrepâncias de terminologia entre elas.

Charles Ford foi instrumental na organização de um grupo de estudo cuja missão era lançar as bases de um sistema internacional de nomenclatura em citogenética. Começando em 1960, na cidade de Denver, as reuniões sob sua orientação foram caminhando até a formação de um comitê do qual o entrevistado seria membro por 10 anos. Ele relembra:

*“A citogenética foi progredindo cada vez mais, de tal forma que houveram diversas reuniões para propor um sistema de nomenclatura dos cromossomos humanos, tendo sido a primeira realizada em Denver, sob a orientação do prof. Charles Ford, em 1960. Em 1976, no Congresso Mundial de Genética, no México, propôs-se um comitê de pesquisadores eleitos pela comunidade científica internacional e, em 1977, em Estocolmo, criou-se o International System for Human Cytogenetics Nomenclature (ISCN). Participei como membro deste comitê de 1986 a 1996. No ano de 1994, na cidade de Memphis, com Felix Mitelman na função de chairman, elaborou-se a nomenclatura atual que abrange todos os resultados das reuniões anteriores e as recentes técnicas como a da hibridização ‘in situ’ fluorescente (FISH)”.*

Segundo Kent-First (Idem) não há dúvidas que os trabalhos realizados por Ford e aqueles de Paul Polani são um marco na genética da determinação e diferenciação sexual, sobretudo, a fundamental observação que um fator no cromossomo Y é crítico para o desenvolvimento do testículo.

O trabalho de Ford, no artigo aqui focado, foi aquele de bancada. Juntamente com Jones, a quem nosso entrevistado se refere como: “*uma pessoa encantadora, um ‘real gentleman’*” fez a cultura de tecidos. O entrevistado e John H. Briggs foram os responsáveis pelas atividades de investigação que envolvia a parte clínica propriamente dita.

*“O Jones trabalhava junto com o Ford (...) Briggs era o meu senior. A hierarquia era: Bishop, chefe do serviço de endocrinologia, o Briggs e depois eu”.*

Conjugando-se a leitura do artigo com o que se encontra narrado no depoimento, fica claro que sua construção foi perpassada pela inteligência, raciocínio, cultura médica e rigor tanto de investigação quanto em termos de interpretação dos resultados, que Paul Polani possuía. Todos esses atributos foram ressaltados pelo entrevistado que fez questão absoluta de frisar: *“a cabeça de tudo, obviamente, foi o Polani”*.

### 3.2 – O artigo: a etiologia da Síndrome de Turner

O artigo intitulado *A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome)* –ver Anexo 2–, em sua introdução define a disgenesia gonadal, reporta as pesquisas sobre cromatina de Barr<sup>21</sup> na disgenesia gonadal, aponta duas abordagens para o estudo do problema e discute brevemente o desenvolvimento das técnicas que permitiram estudar-se os cromossomos humanos. A seguir faz um relato de caso médico de uma paciente com ST, apresentando suas características clínicas. Este relato compreende: a identificação, a história familiar, a história pessoal, os resultados dos exames complementares e a descrição do cariótipo contendo 45 cromossomos, já afirmando que: *“Estas observações, por si só, fortemente sugerem que a constituição cromossômica é XO”*<sup>22</sup> (p.711).

<sup>21</sup> Como é chamada a cromatina vista nas células somáticas femininas, representando um cromossomo X inativo.

<sup>22</sup> A tradução é da própria pesquisadora.

A discussão aborda a inadequação do termo cromatina negativa para determinar o sexo dessas pacientes, pois são "*anatomicamente e psicologicamente femininas*"<sup>23</sup> (p. 712); propõe uma explicação para a origem da anomalia dos cromossomos sexuais na disgenesia gonadal, corroborando a hipótese do XO.

A conclusão é:

*"A paciente XO não deve ser referida como um tipo de 'sexo reverso', de 'macho cromossômico', ou como um 'macho genético': é uma fêmea, com um genótipo anormal"*<sup>24</sup>. (p. 713).

Ao lembrar sua participação neste artigo, o entrevistado salientou o fato de que, talvez, em qualquer outro lugar fora da Inglaterra, um médico recém-chegado, por estar participando há alguns meses da pesquisa clínica que foi um dos alicerces do trabalho, não teria seu nome incluído numa publicação de tal importância.

Rememorando o acontecido, reporta-se ao cotidiano de suas atividades dizendo que alternava seus sábados entre as visitas domiciliares às pacientes e o hospital, onde ficava analisando os dermatóglifos e revisando os prontuários.

Quanto ao artigo propriamente dito suas observações remeteram-se, principalmente, ao desenvolvimento do raciocínio de Polani, sobretudo, a maneira como a partir do estudo do daltonismo e da incidência da coarctação da aorta ele se aproximou da hipótese do XO:

*"E o Polani tinha observado, com aquela perspicácia extraordinária e profunda experiência clínica, que a coarctação da aorta, por exemplo,*

<sup>23</sup> A tradução é da própria pesquisadora.

<sup>24</sup> A tradução é da própria autora.

*em indivíduos sexualmente normais, era mais comum no sexo masculino normal e nas pacientes com síndrome de Turner. Ele começou a suspeitar que as mulheres com Turner, talvez, não fossem nem XY, nem XX, mas, provavelmente, XO. Depois ele foi estudar daltonismo. Este estudo demonstrou que a frequência de daltonismo na síndrome de Turner era semelhante ao da população masculina. Ele observou que as meninas, com síndrome de Turner daltônicas, tinham pais que não eram daltônicos. Consequentemente, concluiu que as mães eram as portadoras do daltonismo. Eu, até, trabalhei muito com daltonismo na síndrome de Turner. Eu fazia as prova de daltonismo usando as placas de Ishihara. Tem até um quadro de Ishihara lá no IEDE que nós usávamos muito.*

*(...)E isto está muito bem escrito no trabalho. Logo no terceiro parágrafo, ele propõe: 'Dois 'approaches' ao problema da identificação dos cromossomos sexuais na síndrome Turner se sugeriram: observação citológica direta e estudo de daltonismo que é um caráter ligado ao sexo, recessivo, e um marcador do cromossomo X'.*

*Os resultados mostraram: primeiro, na citologia que elas eram cromatina negativa – o 'nuclear sexing' daquela época, que depois ele propõe seja mudado – e, em segundo, a frequência do daltonismo, reforçando a possibilidade que elas fossem XO."*

Outro aspecto ressaltado no depoimento são as transformações de significado propostas por Polani, com ênfase na questão da terminologia, até então usual, de *nuclear sex* ou "sexo genético" como definidora do padrão de cromossomo sexual.

Segundo o entrevistado, foi o grupo de Luciano Décourt (1954), endocrinologista da Escola Paulista de Medicina que é uma das referências de Polani na introdução do artigo em questão, um dos primeiros a aplicarem nos humanos a descoberta de Barr e Bertram.

Segundo o entrevistado a mudança proposta deve-se não só ao fato de que *nuclear sexing* poderia causar impacto psicológico negativo nas pacientes, mas,

sobretudo por ser cientificamente incorreto, pois cromatina positiva ou negativa não responde se um indivíduo é XO ou XY, XX ou XXY...

De acordo com suas palavras essa era uma grande preocupação do Polani, *“porque além de ser um cientista extraordinário, um clínico magnífico, ele é um humanista (...) ele se preocupava muito com suas pacientes, sem paternalismo. Nunca paternalizando, mas sempre cuidando delas”*.

### 3.3. - A citogenética e seu começo

*“Na realidade, o que aconteceu de muito importante, nessa ocasião, foi a citogenética: Tjio e Levan, Lejeune, Jacobs. Polani, Mary Lyon, Ohno. Esses foram os pesquisadores mais importantes: Mary Lyon com sua teoria de inativação e, antes, pouco antes dela, o Ohno com o estudo do cromossomo X. Esses foram os grandes trabalhos revolucionários”*.

É com essas palavras que o entrevistado relembra o período do nascimento da citogenética, fazendo questão de nomear os principais personagens que começaram a escrever a história de um episódio maior no desenvolvimento dos estudos acerca de genética humana.

A genética humana, a citogenética e a genética molecular compõem o tripé sobre o qual se assenta o trabalho de Patricia Jacobs. A união desta geneticista inglesa com o grupo do *Medical Research Council Radiobiology Unit*, de Harwell, já claramente estabelecida, no seu artigo seminal sobre a síndrome de Klinefelter, mantém-se via suas pesquisas atuais sobre as correlações genótipo-fenótipo, exemplificada na investigação da pequena região do cromossomo 15 e sua contribuição no espectro de desordens do autismo. (University of Southampton - school of medicine- <http://www.soton.ac.uk> ).

O artigo ao qual o entrevistado faz referência foi inicialmente publicado em 1959, na *Nature*, sob o título "*A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism*", em conjunto com J. A. Strong. Ele trata especificamente de um paciente, "*aparentemente um homem, com 24 anos*" (p.241)<sup>25</sup>, com disgenesia gonadal, ginecomastia e testículos pequenos associados a pouco crescimento dos pêlos da face e voz estridente. As tentativas de se realizar a análise cromossômica a partir do tecido testicular foram infrutíferas, mas a o material proveniente da mucosa oral e sangue "*demonstrou morfologia típica feminina no que diz respeito à 'cromatina sexo nuclear'*"<sup>26</sup>. (Ibidem)

Entretanto, o material colhido da medula óssea permitiu a observação e contagem de 44 células metafásicas e a maioria delas (29 células) registraram a presença de 47 cromossomos "*bem fixados e espalhados, cuja contagem não deixou dúvidas*" (Idem, p.242). O estudo de oito dessas células mostrou que tinham o Y masculino normal, mas que havia um cromossomo extra, de tamanho médio, com centrômero sub-mediano. Os autores concluem o estudo dizendo que há fortes evidências, tanto observacionais quanto genéticas, para se acreditar que os seres humanos com núcleos de cromatina positiva são geneticamente fêmeas possuindo dois cromossomos X. O fato do paciente estudado ser cromatina positiva e ter um cromossomo a mais do mesmo tamanho do X, assim como um Y normal, aponta para a constituição XXY.

O cunho eminentemente descritivo do artigo, sem a apresentação da construção das hipóteses e o detalhamento do raciocínio, de certa forma, condiz e segue a estrutura do artigo de Lejeune sobre a etiologia da síndrome de Down (Lejeune et al, 1959).

<sup>25</sup> A página indicada corresponde a Boyer, S. H., IV (ed.), 1963. *Papers on Human Genetics*, Englewood Cliffs: Prentice-Hall

<sup>26</sup> A tradução é da própria pesquisadora.



Neste último, há uma breve apresentação das células contadas, tal como no de Jacobs, culminando na afirmação: *“As células ‘perfeitas’ de indivíduos não mongolóides nunca apresentam essas características, portanto, parece legítimo concluir que nos Mongolóides existe um pequeno cromossomo telocêntrico super numerário, responsável pelo número anormal de 47”* (Idem, p. 602).

O entrevistado chamou atenção para as semelhanças de método expositivo e dedutivo entre Jacobs e Lejeune, apontando para a diferença que se estabelece em relação a Polani. Segundo ele:

*“A grande revolução foi exatamente o início da citogenética. Lejeune, por exemplo, havia descrito a etiologia da síndrome de Down (...) Então, o Lejeune descreveu a etiologia da síndrome de Down e a Patricia Jacobs descreveu a de Klinefelter. Se você ler os três trabalhos, verá, na realidade – e digo isso com a profunda admiração que tenho por eles – que o trabalho da Patricia nada mais é do que a constatação da correlação entre o cariótipo XXY e Klinefelter e o de Lejeune, a trissomia do 21 e a síndrome de Down que era chamada de mongolismo, ou idiotia mongol.*

*Agora, se você vir, o trabalho do Polani é inteiramente diferente. Não é só a constatação do XO na síndrome de Turner. Tem toda uma evolução extraordinária, atualíssima em tudo, quase profética em relação ao que estamos vendo hoje. Os outros dois trabalhos são só uma constatação”.*

Jerome Lejeune, de todos os geneticistas clínicos aqui nomeados, talvez, seja o mais conhecido. Nascido na França em 1926, inicialmente pensava em ser um médico rural, mas no início da década de 50, após haver servido no Pelotão de Oficiais da Reserva para os Serviços de Saúde, durante a Segunda Guerra Mundial, decidiu se

dedicar à pesquisa científica, especificamente estudando a síndrome de Down (SD), na época chamada de “mongolismo” (Miranda, 2003)

Em 1953 começou a publicar sobre o assunto, descrevendo as anomalias palmares das crianças com SD, expondo sua hipótese sobre o determinismo genético da síndrome. Os resultados de suas investigações foram publicados na revista da Academia de Ciências da França, em 1959, e foi através deles que obteve seu doutoramento em 1960. As pesquisas de Lejeune continuaram até sua morte em 1994, incluindo-se, dentre elas, por exemplo, a descoberta de que a falta de um segmento no cromossomo 5 resultava na síndrome do *Cri du Chat*.

Como o entrevistado deixa claro, em 1956, começando pelo trabalho de Tjio e Levan, estabelecendo o número de cromossomos das células somáticas humanas, até o final da década, marca-se a história da genética humana com o surgimento do que aponta como o mais importante: os trabalhos revolucionários que historicamente determinam o nascimento da citogenética.

Joe Hin Tjio nasceu em 1919 na ilha de Java e morreu aos 82 anos de idade. Foi o primeiro cientista a contar corretamente o número de cromossomos das células somáticas humanas, pois previamente a ele acreditava-se que o montante era 48 (Wright, 2001). Tjio era um cientista experimental e suas conquistas se deram em torno do desenvolvimento de novas técnicas, objetivando a separação dos cromossomos dos núcleos das células de tecidos de mamíferos.

No que tange a descoberta dos 46 cromossomos humanos, Tjio sempre se referiu a ela como uma “*serendipity discovery*”<sup>27</sup> feita de manhã bem cedo, em 22 de dezembro

---

<sup>27</sup> Uma tradução ao pé da letra seria “descoberta ao acaso”. Entretanto o termo deriva de uma fábula oriental sobre três irmãos que, interpretando uma série de indícios, foram capazes de descrever um animal que nunca tinham visto antes. Essa história teria se tornado familiar, no Ocidente, em meados do século XVI, sob o título *Peregrinação Dos Três Jovens do Rei de Serendip*. Seu sucesso, ao longo do tempo foi tão grande que, em 1745, Horace Pole cunhou o neologismo *serendipity* para designar descobertas não

de 1955, quando extraía os cromossomos do núcleo de algumas células. Testava uma idéia para refinar a técnica padronizada de separação dos cromossomas em lâminas. Quando olhou para estas, sob o microscópio, encontrou melhorias que permitiam obter resultados espantosos (Idem).

Tjio pode contar claramente que, no tecido embrionário pulmonar, haviam 46 cromossomos nas células ao invés de 48. Ele mostrou seus resultados para seus colegas suecos, porque Levan estava de férias. Todos foram unânimes em indicar a publicação imediata (Idem).

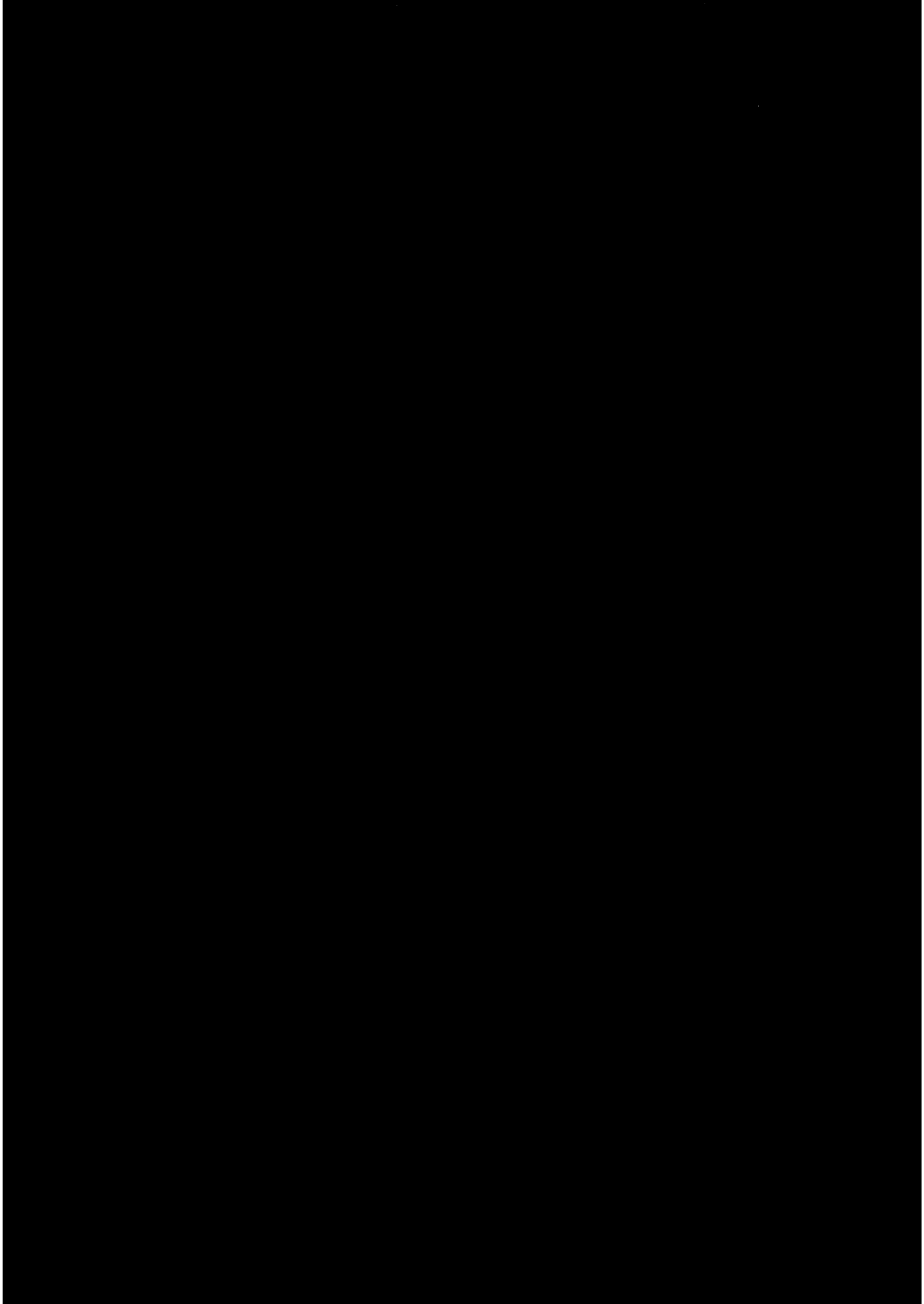
Ao publicar – com o nome dele aparecendo como primeiro autor – rompia com uma longa convenção estabelecida nas universidades européias, ou seja, o protocolo exigia que o primeiro nome fosse do chefe do laboratório, em função de dar crédito ao trabalho do laboratório e reconhecer o apoio e a orientação dos *seniors*.

Cabe salientar que tal convenção foi mantida na ordenação dos nomes dos autores do artigo aqui focado, conforme já dito anteriormente, só que, ao contrário do que aconteceu com o trabalho no qual nosso entrevistado fez parte, onde Ford e Jones realizaram todas as culturas de tecido, Levan não havia participado da tarefa. Foi exatamente esse o argumento levantado por Tjio que, diante da atitude irredutível do chefe do laboratório, se viu obrigado a ameaçar jogar o trabalho fora. Segundo Wright, o próprio Tjio contava que havia dito a ele que se quisesse ser o autor, então deveria ter feito o trabalho.

Em 1957, Tjio assumiu um posto de pesquisador na Universidade do Colorado, tendo sido convidado para se juntar ao *US National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases Laboratory of Experimental Pathology*, em Besthesda. Aí no *National*

---

previstas, feitas ao acaso e devidas à inteligência O termo, até hoje, é bastante usado pelos citogeneticistas no cotidiano de suas pesquisas (Ginzburg, 1986).



*Institutes for Health* (NIH) ele ampliou suas pesquisas com cromossomos estudando leucemia e retardo mental

O outro pesquisador citado pelo entrevistado, Susumu Ohno, cientista japonês, somente se voltou para o estudo dos cromossomos numa segunda fase de sua carreira, inaugurada pela invenção de técnicas cinematográficas para estudar a medula óssea (NAS, 2002).

Com relação à citogenética, ele demonstrou que a cromatina encontrada nas células das mulheres não era, como se pensava antes, os dois cromossomos X, mas um único cromossomo X que era heterocromático. Essa descoberta levou-o a concentrar-se no estudo da função cromossômica, particularmente, no que se articulava à determinação sexual.

Sabia-se que nos insetos a heterocromatina era geneticamente inativa, sugerindo independentemente a numerosos cientistas que um dos cromossomas das fêmeas mamíferas podia ser geneticamente inativo. Estudando a derivação filogenética dos cromossomos X, Ohno estabeleceu que eles deveriam ter se desenvolvido de um par de autossomos, um dos quais havia sofrido um desenvolvimento especial. Nos mamíferos isso levava a função relativamente menor do cromossomo Y (Idem).

Suas investigações também permitiram que percebesse que, embora haja uma grande diversidade no número dos cromossomos nas diferentes espécies, mesmo aquelas estreitamente relacionadas, o montante total de material cromossômico parecia ser o mesmo.

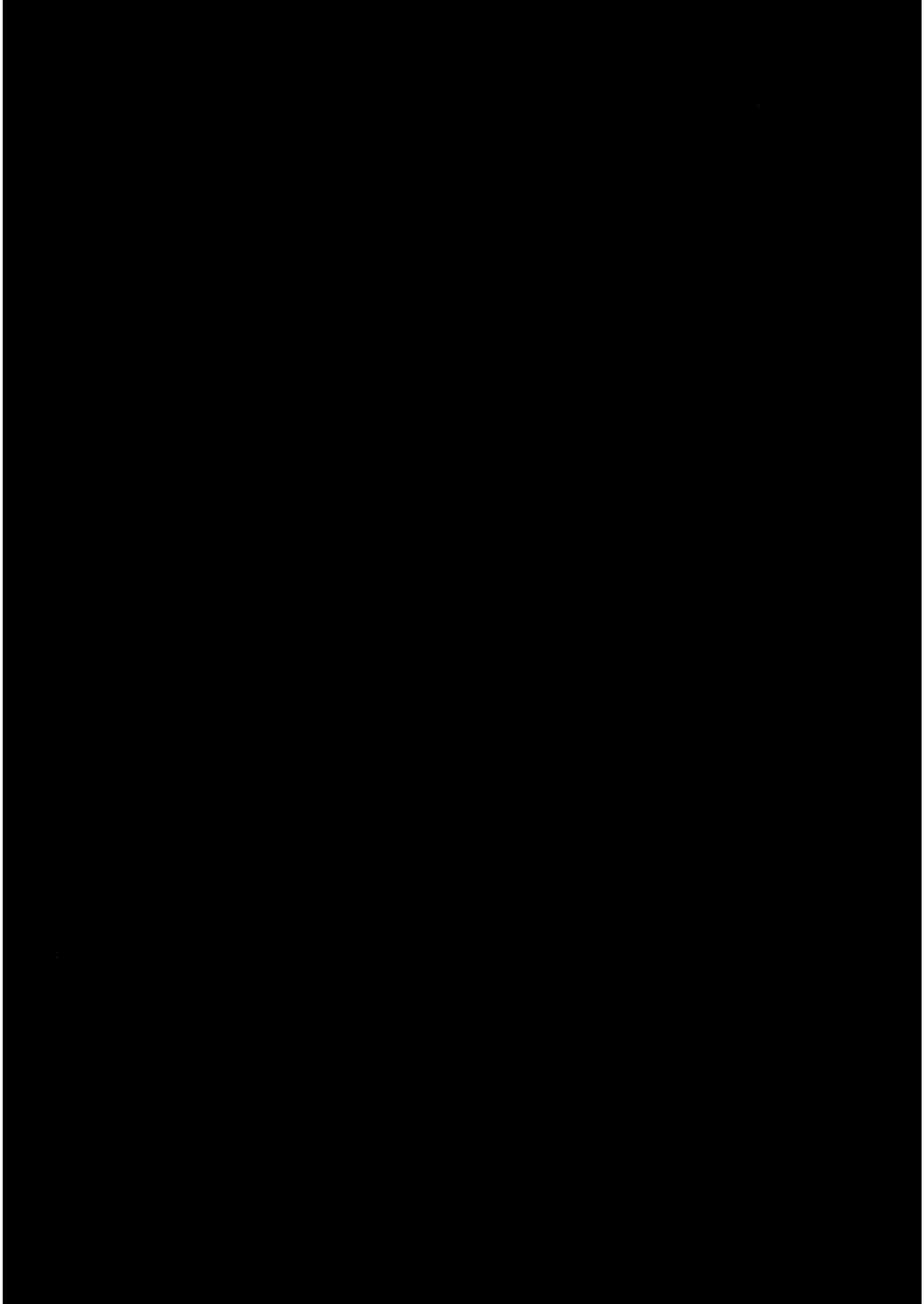
Ohno mostrou que, mesmo havendo 17 pares de cromossomos na ratazana ou 84 pares no rinoceronte negro, a quantidade total de material cromossômico era a mesma. Mas, achou que isso não acontecia com os organismos inferiores da árvore filogenética, nos quais sugeriu que tivesse havido sucessivas replicações do montante do material.

Ele designou esse DNA extra, como “DNA lixo”. Nessa mesma ocasião já apontava que a maioria do DNA dos organismos superiores consiste de seqüências não codificadoras de proteínas (Idem).

Junto a ele, o entrevistado declara ser a cientista inglesa Mary Lyon fundamental ao desenrolar das pesquisas sobre citogenética humana. Membro da *National Academy of Sciences* (NAS) da Inglaterra desde 1979 declara que seus interesses em pesquisa centram-se em genética dos mamíferos, genética de radiações, mutagênese, mapeamento genético, genes mutantes e ligações, genética humana, inativação do cromossomo X, e t-haplótipos de ratos (NAS, 2003).

Seu trabalho pioneiro foi realizado no *Medical Research Council Radiobiological Unit*, em Harwell, tal como o aqui focado. Tornou-se conhecido por detalhar o princípio da inativação do X, chamado de “hipótese de Lyon” que pode explicar o mecanismo pelo qual embora os homens tenham só uma cópia de cada gene ligado ao X e as mulheres duas, a quantidade de produtos formados por um único alelo no homem ou por um par de alelos na mulher é, em geral, equivalente (Nussbaum et al, 2002).

Este princípio tem três pontos: 1) nas células somáticas das fêmeas de mamíferos, apenas um cromossomo X é ativo, sendo que o segundo é heterocromático e inativo, surgindo nas células interfásicas como cromatina sexual; 2) a inativação acontece logo após a fertilização, no início da vida embrionária, completando-se por volta do final da primeira semana de desenvolvimento e, 3) em qualquer célula somática feminina o X inativo pode ser de origem paterna ou materna, devendo-se ao acaso qual deles ficará inativo em qualquer célula, mas depois que um cromossomo X ficou inativo em uma célula, todas as células descendentes desta terão o mesmo X inativo (Idem).



O artigo de Mary Lyon, referido pelo entrevistado, articula-se declaradamente aos resultados das pesquisas publicadas por Ohno e seus colaboradores<sup>28</sup>, assim como faz uso do artigo que se está enfocando, exatamente para argumentar que nos homens o XO não é como nos ratos. Se nestes XO é uma fêmea fértil, “no homem tipo XO é fêmea, mas não normal; mulheres com esse tipo cromossômico têm síndrome de Turner, que inclui baixa estatura e digenesia gonadal” (Lyon, 1963: 254)<sup>29</sup>. Conclui dizendo: “descobertas recentes no que concerne às anormalidades dos cromossomos sexuais no homem sugerem que nesses casos todos os cromossomos X em excesso, além de um normal, serão inativados (...)”<sup>30</sup> (Idem, p.262).

A posição desses autores referenda aquela do entrevistado, quando afirma que, em genética humana, é aconselhável a união entre pesquisa clínica e básica:

*“A inter-relação entre o clínico e o geneticista, ou entre o clínico e o biólogo molecular, tem que ser estreita, extremamente estreita. Porque, se você vai trabalhar com uma doença para detectar o gene deve ter a certeza de que o paciente tem aquela doença. E se é dismorfologia, então! Você pega um grupo: 70% tem essa mutação. E o que têm os outros 30%? Será que o gene estudado é realmente o gene promotor? Será que o diagnóstico clínico não foi correto? Eu gosto sempre de frisar isso.”*

<sup>28</sup> Ver a esse respeito páginas 264/265 da re-edição publicada na edição organizada Samuel H. Boyer, IV (1963).

<sup>29</sup> O artigo original data de 1962, e foi publicado no *American Journal of Human Genetics*, 4:135-148. Aqui utilizamos a re-edição publicada na edição organizada Samuel H. Boyer, IV (1963). A tradução é da própria pesquisadora.

<sup>30</sup> A tradução é da própria pesquisadora.



### 3.4 - Posicionamentos do entrevistado :

É em função de todos esses estudos que autores como Therman e Susman (1993) ao sintetizarem a história da citogenética humana, dividem-na em cinco eras: a “era das trevas”; o “período hipotônico”, o “período trissômico”; a “era do bandeamento” e, finalmente, a “era molecular”.

O artigo que é foco desse capítulo, assim como os de Tjio, Lejeune, Jacobs, Lyon e Ohno, se situaria na terceira delas. Segundo Therman e Susman (Idem) foi, nessa fase, que os citogeneticistas voltaram sua atenção para os pacientes com anomalias congênitas. As anormalidades cromossômicas, sobretudo, as numéricas, ocuparam o centro das investigações e foram definitivamente associadas com específicos fenótipos clínicos.

O interessante, contudo, é observar que se consegue estabelecer um marco inicial, mas não um final delimitando cronologicamente estes períodos. Embora, nos dias atuais, aos menos avisados, parece que tudo se limita a expressão “Genoma Humano” e sua íntima conexão com a idéia da preponderância da última era (a era Molecular), na verdade, todas elas mantêm-se interpenetradas, sendo que no que diz respeito à citogenética não há como não concordar com o entrevistado quando este, fazendo seu próprio balanço histórico, afirma:

*“Até hoje acho que a citogenética é um campo extraordinário para a medicina, para o diagnóstico e para a orientação. É óbvio que passou por diversas fases. A primeira fase, aquele ‘boom’ incrível, com os trabalhos iniciais, quando se começou a descrever todas as síndromes: Patau, Edwards, XXX, enfim, as anomalias estruturais (...) Logo após esse ‘boom’ aconteceu a aplicação da citogenética em vários campos*

*tais como: radiobiologia, malformações congênitas, câncer, aberração sexual... Muito bem. Depois surgiu a biologia molecular. A biologia molecular foi um avanço além da citogenética, é claro. Ela corresponde a uma nova fase de revolução, o que não permite desvalorizar ou desapreciar a citogenética. Pelo contrário, inclusive, há a aplicação da própria biologia molecular dentro da citogenética. A utilização da citogenética molecular nada mais é do que um avanço na citogenética. Como, primeiro, a citogenética era coloração convencional e só depois, na década de 70, é que apareceram as bandas: banda Q, banda G, banda R, fluorescências..."*

Tal interpenetração acontece também no espaço. Ao mesmo tempo, em Harwell, Inglaterra e em Paris, na França, nos Estados Unidos, em Cambridge, no *Cavendish Laboratory*, formava-se a pequena unidade da qual sairia a mais importante descoberta, ou seja, o desvendamento da estrutura do DNA por Watson e Crick em 1953. O resultado desses avanços significa não a supremacia de uma área ou, para ficar com Therman e Susman, de um período por outro, mas, sim, o desenvolvimento de operações do conhecimento implicando, prioritariamente, que qualquer proposição científica racional possa ser avaliada, julgada entre os *experts* e se torne uma peça entre outras no edifício dos saberes (Stengers, 1997).

Pensando dentro dessa moldura, o entrevistado exemplifica bem como deve se processar o entendimento dessas questões:

*"Atualmente, pode-se afirmar que a biologia molecular veio agregar mais recursos à citogenética e não acabar com ela. Você vê a aplicação em tudo, em fertilização 'in vitro', em câncer... Como é que você vai fazer pesquisa de câncer sem a citogenética molecular?"*

*Há também que lembrar o grande número de aberrações cromossômicas cujos genes foram localizados e/ou posteriormente clonados, graças ao que Tommerup, um grande pesquisador, chamou de "citogenética mendeliana". Na realidade, foram as aberrações cromossômicas que*

*indicaram que determinados genes, provavelmente, estariam em certas regiões. Dessa forma foi possível mapear quebras, translocações e etc. Foi também Tommerup quem usou a denominação de “mosaicismo dinâmico”, para responder perguntas, tais como: por que um anel de 13 resulta em retinoblastoma? E por que um anel de 22 pode resultar em meningioma? Isso acontece porque aquele anel, nas suas divisões, rompe-se de repente, perdendo genes, por exemplo, um gene de supressão tumoral resultando na perda da heterozigose, permitindo a instalação do processo neoplásico.”*

Neils Tommerup, referido pelo entrevistado, é professor da Universidade de Copenhague e dirige o *Wilhelm Johannsen Centre for Funcional Genome Research* e coordena o *Mendelian Cytogenetics Network*. Cunhou a expressão “citogenética mendeliana” para designar a área de estudos genéticos preocupados com o isolamento de genes causadores de doenças por posicionamento clonal e/ou estratégias posicionais de genes candidatos, através da identificação e exploração de doenças- translocação associada-quebras, e pela combinação de dados sobre a expressão de genes e caminhos biológicos agregados ao mapeamento genômico (Wilhelm Johannsen Centre, 2003). Seu interesse principal reside no mapeamento da expressão/função do gene durante o desenvolvimento fetal normal e anormal e durante a oncogênese, assim como na expressão do gene em relação ao *imprinting* genômico, a estrutura cromossômica e os efeitos posicionais.

Num certo sentido, fazer referência ao trabalho de Tommerup, traduz bem a tradição que acompanha o entrevistado, e que corrobora mais ainda sua firme posição a respeito do que deve ser um geneticista. Para ele, antes de mais nada, este é um médico. No seu caso, por exemplo, endocrinologia e genética são as especialidades de que mais gosta, mas a medicina vem antes de tudo. Por isso mesmo sempre faz questão de

salientar que é um pesquisador clínico e que o método médico implica no diagnóstico.

E:

*“(...) existe uma enorme diferença entre diagnóstico e rótulo. Diagnóstico implica em ‘commitment’, em envolvimento no processo. As crianças que tratamos vão precisar de ‘follow-up’. E elas têm pais. É aquilo que o Castilla<sup>31</sup> falou. Eu até falava isso anteriormente, mas não tão bonito como ele falou em Porto Alegre: ‘O geneticista atende a quem? O paciente do geneticista é a família’.*

*Então vejamos: você atende um paciente com doença Hirschsprung, ok? Na anamnese é muito importante perguntar se ele tem parente que tenha sido operado de tireóide. Por que? Pode acontecer o quê? É raro, mas podemos ter Hirschsprung associado a MEN2A, com tumor medular de tireóide. É preciso estar alerta e com a cabeça sempre funcionando. Por isso é importante não fazer pré-julgamento. Não pré diagnosticar e não pré julgar. O paciente abre a porta, entra e então já se pensa: ‘Esse é um caso de síndrome de Laron, porque tem um rostinho redondinho, é muito pequenininho...’. Isso é um equívoco.*

Para quem sempre assumiu como linha de pesquisa o estudo da determinação sexual, diferenciação sexual, malformações congênitas e retardo mental, reconhecidamente influenciado por aqueles anos que passou na Inglaterra, quando teve a oportunidade de viver no epicentro propulsor da citogenética, não há como, para o entrevistado, desvincular a assistência ao seu paciente da pesquisa. A maior prova dessa visão inclusiva é a importância que dá, no seu depoimento, ao trabalho em

---

<sup>31</sup> Eduardo Enrique Castilla, argentino, médico e pesquisador visitante do CNPq/Fiocruz, na área de epidemiologia onde seu trabalho pioneiro, conhecido mundialmente é o ECLAMC: estudo colaborativo-latino-americano de malformações congênitas, um programa de epidemiologia clínica de malformações congênitas de extensão latino-americana, consolidado por seu 35 anos de trabalho, foi designado pela Organização Mundial da Saúde como centro colaborador para a prevenção das malformações congênitas. Também realiza pesquisas nas áreas de ecologia e malformações, e teratogenicidade dos medicamentos.

dismorfologia levado a cabo pelo grupo francês sob a direção de Jean de Grouchy<sup>32</sup>. As palavras que usou para descrever o trabalho deste deixam perceber a importância que dá ao raciocínio médico baseado na história do paciente e no exame clínico como norteadores dos exames complementares a serem seguidos, sempre estudando. Evidência, história, estabelecimento da identidade do paciente, não pré-diagnosticar, não se atemorizar diante de novos conhecimentos, sempre tentando integrá-los ao que já se conhece e não confundindo “modismo” com atualização integram a concepção que o entrevistado faz de ser médico.

Num certo sentido sua postura já se encontrava delineada quando foi para Inglaterra. Mesmo antes de se formar em medicina e no imediatamente após, sua ligação com a endocrinologia e, dentro dela, com o que, na época, se chamava de pseudo-endocrinopatias: síndrome de Down, acondroplasia, mucopolissacaridoses, como ele mesmo diz: “(...) *todas as coisas que não eram endócrinas, mas pareciam endócrinas*”, sinalizavam um investigador clínico, que baseia o processo de construção de suas hipóteses diagnósticas nas pistas, indícios, enfim, nos sinais que observa tais como os dermatóglifos e os *nevus* das pacientes com Turner, que Polani o encarregou de examinar, sem abandonar os sintomas que as queixas e a história dos pacientes trazem.

A importância da história, quer seja do paciente, quer seja da doença, perpassa todo o depoimento e se torna muito clara nos seus momentos finais. Aí, doenças de etiologia genética, que atualmente podem até ser consideradas por alguns geneticistas como de menor interesse, conclusões fundamentais como as tiradas por Polani sobre as mulheres com síndrome de Turner, um lugar geográfico da origem e das conquistas da

---

<sup>32</sup> Jean de Grouchy é um cientista francês devotou sua carreira à prática da citogenética humana, tentando estabelecer as relações fenótipo-cariótipo nas anomalias cromossômicas. Escreveu junto com Catherine Turleau um atlas de aberrações cromossômicas que permanece uma marco: Grouchy, J. de & Turleau, C., 1982. *Atlas de Maladies Chromossomiques*. Paris: L'expansion scientifique française.

citogenética, dois trabalhos de vida considerados exemplares, médicos/pesquisadores/pessoas importantes na vida pessoal se juntam.

Assim, com relação as síndromes de Turner e Down, declara:

*“Agora, para mim, o mundo das Turners, cuja riqueza não acaba nunca, ainda continua em formação. Quer dizer, é óbvio que não chega ao acervo de informações eternas que a síndrome de Down nos dá. Eu não conheço nenhuma doença que seja mais generosa, durante tantos anos, em termos de informações, como a síndrome de Down. E, no entanto, você escuta: ‘Ah, é um Down’ e pronto.”*

No que diz respeito a posição de Paul Polani na história das mulheres com síndrome de Turner, faz questão de chamar atenção:

*“Repare no último parágrafo do artigo, onde se lê: ‘Em conclusão deveria ser enfatizado que a paciente XO não pode ser referida como um exemplo de ‘reversão sexual’, como um ‘macho cromossômico’ ou como um ‘macho genético’: ela é uma mulher, com um genótipo anormal.’ Que economia de palavras! Uma economia que é o anti politicamente correto. Hoje em dia, se faria essa afirmação sob um aspecto totalmente demagógico, tão exuberantemente demagógico, em nome do politicamente correto que, por favor, ‘include me out’.”*

Da Inglaterra rememora Harwell, local onde os primeiros passos foram dados e que continua como sede de um dos mais importantes centros de pesquisa em genética humana:

*“Por sinal, antes que eu me esqueça, Harwell era um lugar lindíssimo. Lindo, lindo! O interior da Inglaterra é a paisagem mais bela que*

*conheço. 'Pas de Provence'. Eu acho que o interior da Inglaterra é muito mais bonito do que a Provence."*

Sobre a importância do trabalho de uma vida faz questão de registrar:

*"Mas tem que ser profético (...). Da mesma forma que o Castilla foi profético ao criar o ECLAMC. Que admiração tenho por ele!*

*Há uma observação do Vogel<sup>33</sup> que eu gosto muito. Ele, com toda sua elegância e integridade, um dia, me disse: 'Olha, José Carlos, eu queria dizer que uso muito uma frase da Gertrude Stein, que você citou em um de seus trabalhos'. A frase era: 'Uma pessoa chega e faz primeiro, depois os outros vêm e fazem bonito'. E, para mim, ela resume bem o significado de trabalhos como os de Polani e Castilla."*

E, não gratuitamente, termina o depoimento, colocando lado a lado duas pessoas que conheceu na Inglaterra, fundamentais para sua história pessoal, que simbolizam a junção médico-endocrinologista-geneticista:

*"Agora o Guy's Hospital e o Middlesex Hospital eram, dentre os hospitais que eu freqüentava, os mais impressionantes. Era no Middlesex Hospital que a Doniach<sup>34</sup> trabalhava com imunologia. A junção da imunologia com a endocrinologia começou em 1954.*

*Eu tive a oportunidade de ser amigo pessoal dos meus dois queridos: Polani com a Turner e Doniach com Hashimoto. E a paciente com Turner, freqüentemente, tem Hashimoto.*

<sup>33</sup> Walther Vogel é um médico e geneticista alemão. Atualmente chefia o serviço de genética da Universidade de Ulm. Seus interesses como pesquisador são a determinação sexual, malformações Congênitas e oncogênese, com ênfase nas investigações sobre o câncer de próstata. Foi membro do ISCN na mesma época em que também participou o nosso entrevistado. A colaboração entre ambos permanece até hoje.

<sup>34</sup> Deborah Doniach, médica e pesquisadora inglesa, tornou-se conhecida mundialmente por seus trabalhos na área de autoimunidade e a relação desta com doenças. Junto com Ivan Roitt e Peter Campbell descobriu os anticorpos antitiroídianos na origem da Tireoidite de Hashimoto.

## Capítulo 4:

### **Perspectivas atuais da Síndrome de Turner: citogenética molecular e conduta diagnóstica**

O final da década de 50 representou o “boom” da citogenética e os trabalhos de Tijo e Levan (1956) emblematicaram esta época pois, além de desenvolverem técnicas para análise dos cromossomos, estabeleceram a contagem correta do número normal de cromossomos humanos.

Posteriormente, as publicações dos artigos de Ford e colaboradores (1959), Jacobs e colaboradores (1959), e Lejeune e colaboradores (1959), sobre a etiologia das síndrome: de Turner, Klinefelter e Down, respectivamente, divulgariam os estudos das anomalias cromossômicas impulsionando o desenvolvimento cada vez maior da genética humana.

Ao final do século XX, a associação da biologia molecular e da bioquímica com a citogenética forneceu ferramentas importantes para o arsenal diagnóstico da medicina clínica se estendendo da investigação pré-natal, à identificação etiológica de síndromes, malformações e doenças neoplásicas.

A confirmação diagnóstica das pacientes com suspeita clínica de ST, através dos exames que utilizam técnicas da citogenética e da biologia molecular é o foco deste capítulo.



Os tópicos abordados tomam por base os trabalhos publicados no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002, conforme já exposto anteriormente no capítulo 1 (fontes e métodos), enfocando principalmente as pesquisas de mosaicismos, a herança e o mapeamento dos genes relacionados com síndrome de Turner.

Dentre as anomalias cromossômicas, as dos cromossomos sexuais são as mais frequentemente encontradas tanto nos exames de diagnóstico pré-natal como ao nascimento (Robinson et al, 1992). A incorporação da pesquisa genética ao acompanhamento da gravidez normal ou de risco mudou os rumos da assistência pré, peri e pós-natal às mulheres.

Aproximadamente um em cada 400 recém-nascidos apresenta pelo menos uma anomalia dos cromossomos sexuais (Jacobs 1979; Hsu 1992) e apenas 1% dos fetos com cariótipo 45,X nascem a termo, sendo que nos abortos espontâneos com anormalidades cromossômicas estima-se que 20% deles estão associados ao cariótipo 45,X. Contudo, em tais casos a maioria destas aberrações cromossômicas não são detectadas ao nascimento pois apresentam poucas alterações ao exame físico (Nussbaum, 2002).

Em 90% das crianças com ST diagnosticadas, logo ao nascer, o sinal mais evidente é, conforme já salientado anteriormente, o linfedema congênito de mãos e pés (Sävendhal et Davenport, 2000).

Sabe-se que aproximadamente a metade das pacientes com ST possui o cariótipo 45,X; enquanto as restantes são mosaicos<sup>35</sup> e/ou têm um X estruturalmente anormal, podendo-se encontrar nestes casos de mosaicismos um cromossomo *marker*<sup>36</sup>. Foi o

<sup>35</sup> Presença, num mesmo indivíduo, de pelos menos duas linhagens celulares que diferem em genótipo e fenótipo, derivadas de um único zigoto.

<sup>36</sup> Um cromossomo bem pequeno que não é identificado por técnicas comuns de citogenética como bandejamento GTG ou mesmo alta resolução mas podem ser identificados por FISH.

desenvolvimento e a interação das técnicas de citogenética e de biologia molecular que permitiram determinar a origem deste *marker* (Ranke & Saenger, 2001).

Atualmente o exame do cariótipo é realizado em linfócitos do sangue periférico e, na maioria das vezes, após o nascimento. A análise de outros tecidos como placenta, pele, aumenta a possibilidade do diagnóstico de mosaicismo oculto, trazendo importantes contribuições para o delineamento do prognóstico e conseqüentemente interferindo positivamente na condução terapêutica destes casos.

Estes são os assuntos apresentados ao longo deste capítulo.

#### **4.1. Pesquisa de Mosaicismo:**

Os mosaicismos ocultos (crípticos), não são evidenciados por exames rotineiros de citogenética e as pesquisas para o seu diagnóstico despertam um ponto de interesse nesta área.

##### **4.1.1 Mosaicismos Crípticos**

Nas publicações revisadas localiza-se a preocupação em identificar a presença de mosaicismo em pacientes com ST.

Verificou-se a utilização de diversas técnicas em citogenética na investigação dos mosaicismos ocultos em diferentes tecidos. Nestas situações foi importante a identificação de material genético proveniente do cromossomo Y, o qual poderia ter implicação no desenvolvimento de tumores gonadais.

É incontroversa a utilização da hibridização *in situ* fluorescente (*Fluorescence in situ hybridization-FISH*) na detecção destes mosaicismos crípticos.

Esta afirmação apoia-se em trabalhos como o de Abulhasan e colaboradores (1999) levado a cabo no *Kuwait Medical Genetics Center* e no *Maternity Hospital-Kuwait*, reunindo 22 pacientes com cariótipo mosaico para ST. O objetivo era a confirmação diagnóstica inicial visando comparar a eficácia da técnica padrão em citogenética (bandeamento GTG) com a de FISH utilizando sondas<sup>37</sup> de X e específico de Y, alfa satélites para X/Y. A análise evidenciou que 8 casos apresentaram coincidência com diagnóstico inicial sendo que nos 14 casos restantes a técnica de FISH permitiu estabelecer que 7 deles tinham uma terceira linhagem e os outros 7 originavam-se de cromossomo desconhecido (*marker* de X em 5 casos e de Y em 2 casos).

Estes resultados, a meu ver, indicam de forma clara que o recurso da técnica de FISH passou a ser fundamental para detecção de linhagens de baixa frequência e para o esclarecimento da origem do cromossomo marcador.

Recentemente, no Brasil, Martins e colaboradores (2003) pesquisando mosaicismos crípticos investigaram 10 meninas com baixa estatura idiopática através da utilização de técnicas citogenéticas (GTG) e FISH com sondas alfacentroméricas para X ou Y em células de mucosa oral, o que permitiu serem identificados um caso de mosaicismo 45,X/ 46,X, der(X)/ 46,X, r(X) e outros dois com cariótipo normal, no sangue periférico, porém com mosaicismo críptico 45,X/ 46,XX ao exame das células de mucosa oral.

Os resultados alcançados confirmam, por sua vez, a importância da utilização de técnicas de citogenética convencional associadas à biologia molecular nas investigações de meninas com baixa estatura de causa não esclarecida e principalmente nas com

<sup>37</sup> Em genética molecular sondas ou *probes* são seqüências marcadas de DNA ou RNA usadas para detectar uma seqüência complementar que se deseja estudar.

suspeita de ST. Uma outra vantagem fundamental da citogenética tradicional é a análise de todos os 46 cromossomos.

Após a revisão realizada a escolha destes dois estudos foi suficiente para demonstrar a importância da pesquisa do mosaïcismo cromossômico em crianças com baixa estatura ou baixa velocidade de crescimento com ou sem sinais sugestivos de síndrome de Turner.

#### 4.1. 2. Cromossomo Y e Gonadoblastoma

O gonadoblastoma é um tumor gonadal constituído por ambas as linhagens celulares, secretoras e gametogênicas, elementos dos cordões sexuais e algumas vezes por elementos do estroma. Em geral são circunscritos e considerados carcinoma *in situ* de células germinativas e quase exclusivamente encontrados em indivíduos com disgenesia gonadal que possuem material do cromossomo Y.

Manuel e colaboradores (1976), ao estudarem 320 pacientes com intersexo (disgenesia gonadal, diferenciação gonadal assimétrica, hermafroditismo masculino virilizante e hermafroditismo masculino feminilizante) para verificar a prevalência de gonadoblastoma, observaram que o risco de aparecimento do gonadoblastoma aumenta com a idade, principalmente após a puberdade.

Já a presença de um cromossomo Y pode estar associada ao desenvolvimento de gonadoblastoma e tal associação leva a um risco estimado em torno de 10 a 20% (Verp & Simpson, 1987).

O esclarecimento do risco de desenvolver gonadoblastoma nas pacientes com ST foi facilitado por Page (1987) que levantou a hipótese da existência de um gene no cromossomo Y que predisporia as gônadas disgenéticas a desenvolverem o

gonadoblastoma, o qual não teria função fisiológica no desenvolvimento dos testículos normais e cuja localização seria numa região próxima ao centrômero do cromossomo Y.

Nas portadoras de ST o cariótipo 45,X associado com outra linhagem contendo Y é estimado em aproximadamente 5% dos casos (Nussbaum et al, 2002) sendo tal estimativa correspondente à estabelecida na Dinamarca por Gravholt e seus colaboradores (2000).

Ainda preocupados com a associação do gonadoblastoma com mosaicismos crípticos, o endocrinologista dinamarquês Gravholt e seus colaboradores (Idem) fazendo uso da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR)<sup>38</sup>, realizaram um estudo transversal com 114 pacientes com fenótipo de ST, selecionadas ao acaso e todas sem sinais de virilização, encontrando 14 pacientes (12,2%) com material de Y. O exame do cariótipo realizado por técnicas rotineiras em 7 destas pacientes (50%) não identificou a presença de Y. Dentre as 14 pacientes, 10 foram ooforectomizadas e apenas uma possuía gonadoblastoma. Diante desses dados, e tendo detectado a baixa frequência de gonadoblastoma nas ST Y positivo, os autores concluíram que a identificação de material de Y em ST é alta (12,2%), mas a presença do gonadoblastoma é pequena (7 a 10%).

Neste mesmo trabalho, apoiados em estudos epidemiológicos de câncer, morbidade e mortalidade em ST, os autores relataram que a associação de neoplasia foi rara e que não tinha sido demonstrado casos de gonadoblastoma. Eles questionaram também a necessidade da execução rotineira da gonadectomia profilática propondo que seria suficiente o acompanhamento com ultra-sonografias com *color doppler*, em intervalos regulares, naquelas crianças em que os pais optaram por não realizar a cirurgia. Contudo, sugeriram que seria fundamental a realização de novos estudos, sem

viés de seleção, e afirmaram que nos trabalhos anteriormente publicados o risco de desenvolvimento de gonadoblastoma nas pacientes com ST fora superestimado.

Partindo dos estudos de Manuel e colaboradores (Idem) entendo que o gonadoblastoma tem um potencial maligno apesar de ser considerado raro na ST. Ao se identificar um cariótipo com material de Y, numa paciente com ST, é prudente a realização da gonadectomia profilática.

No que tange ao cromossomo Y, Morava e colaboradores (2000), na Hungria, descreveram uma garota de 17 anos de idade com ST, sem virilização e cariótipo 45,X/46,X idic(Y)(q11). Como esta paciente apresentava o gene da região determinante do sexo do cromossomo Y (SRY)<sup>39</sup> positivo em 70% dos linfócitos, a partir daí levantaram a hipótese que a origem da não virilização estaria associada à distribuição desigual do mosaicismo nos tecidos.

Udler e colaboradores (2001), em Israel, publicaram um caso de mosaico 45,X/46,X,dicY (q11.2) com fenótipo Turner sem virilização e com a presença do gene SRY. A possibilidade de que o gene SRY estivesse em dose insuficiente para permitir o desenvolvimento testicular, possivelmente devido ao mosaicismo, justificava a não virilização.

Em outro estudo molecular do gene SRY, de Canto e colaboradores (2000) analisaram três pacientes mexicanas com fenótipo de ST, sem virilização e com gônadas *streak*, estabelecendo que duas tinham o cariótipo 45,X/46XY e uma possuía um cromossomo *marker* derivado de Y. Após verificarem que as duas pacientes apresentavam mutação do gene SRY e uma outra o SRY normal aventaram a hipótese que as mutações do SRY explicariam a variabilidade do fenótipo, como já havia sido

<sup>38</sup> Técnica da genética molecular que usa uma sequência curta de DNA ou RNA amplificada por meios de dois *primers* de oligonucleotídeos flanqueadores para gerar uma quantidade ilimitada de uma sequência de interesse.

descrito por Méndez e colaboradores (1993). Concluíram, então, que uma mutação no SRY poderia causar fenótipos diferentes, variando do masculino normal ao da ST.

Godoy Assumpção e colaboradores (2000), no Brasil, descreveram uma paciente com fenótipo de Turner e com o cariótipo 45, X/46, X, + *marker* avaliado por biologia molecular (FISH, Southern Blotting<sup>40</sup> e PCR). Após os estudos citogenéticos e moleculares ficou esclarecido que se tratava de um derivado de Y (isodicêntrico de Yp). Este rearranjo cromossômico apresentava duas cópias do gene SRY sem mutação. Nesta paciente o exame microscópico evidenciou gônadas disgenéticas, sem sinais de tecido testicular. Daí os autores concluíram que as cópias do SRY foram insuficientes para induzir um fenótipo masculino e que a influência maior na determinação sexual era associada à linhagem 45,X.

No México, Cervantes e colaboradores (2001) estudaram a origem do cromossomo *marker* utilizando as técnicas de PCR, FISH, e *primed in situ labeling* (PRINS) num total de oito pacientes com ST, tendo encontrado duas com derivado de Y e seis com derivado X. Chegaram à conclusão de que o uso de técnicas citogenéticas associadas à biologia molecular permite estabelecer, com certeza, a origem do cromossomo marcador nas pacientes com cariótipo 45,X e naquelas com mosaico.

#### 4.2. Mapeamento gênico:

Entendo que estes avanços recentes obrigam os especialistas que lidam ou transitam pelo campo das doenças genéticas a se atualizarem com as tecnologias de

<sup>39</sup> Gene da região determinante do sexo do cromossomo Y localizado na região Yp11.3, que age como indutor na determinação sexual masculina.

<sup>40</sup> Transferência de Southern: técnica desenvolvida, em meados dos anos 70, para análise da estrutura do DNA cortado por enzimas de restrição.

diagnóstico citogenético e/ou de biologia molecular que se incorporaram à rotina da clínica pré-natal, permitindo assim ainda no período fetal detectar anomalias cromossômicas.

O desenvolvimento das técnicas mais apuradas para o mapeamento gênico é determinante para o raciocínio hipotético-dedutivo sobre os mecanismos de funcionamento e expressão dos genes.

A identificação dos genes responsáveis pelas características da ST é uma tarefa duplamente árdua, pois o cromossomo X codifica provavelmente milhares de genes e os genes ligados ao X estão sujeitos à inativação durante a embriogênese.

Os genes responsáveis pelas principais características da ST – como baixa estatura, dismorfias somáticas e alterações ovarianas – serão enfocados neste tópico.

#### 4.2.1. Genes da baixa estatura:

Segundo Ballabio (1989) a região pseudoautossômica 1 (PAR1) dos cromossomos sexuais, desde os anos 80, foi definida como uma região crítica para um gene do crescimento no cromossomo X. Posteriormente Ogata e colaboradores (1995) redefiniram este intervalo em uma região de 750 Kb<sup>41</sup>.

Anos mais tarde dois grupos, o de Rao e colaboradores (1997) e Ellison e colaboradores (1997), respectivamente na Alemanha e nos Estados Unidos, concomitantemente, identificaram o gene da baixa estatura na região pseudo autossômica dos cromossomos sexuais (banda Xp22.3 e banda Yp11.32) conhecido como "*short stature homeobox-containing gene*" (SHOX)<sup>42</sup>. Publicaram que a

<sup>41</sup> Um Kilobase corresponde a uma unidade de 1.000 bases em uma seqüência de DNA ou RNA.

<sup>42</sup> Nome reconhecido pela comissão de nomenclatura do genoma humano *database*.



haploinsuficiência<sup>43</sup> do SHOX estava associada ao déficit de crescimento e este seria portanto o gene candidato da baixa estatura nas pacientes com ST.

Pesquisando a estatura na ST, Binder e colaboradores (2001) descreveram um caso de uma menina com alta estatura, disgenesia gonadal e alguns estigmas de Turner que apresentava cariótipo mostrando uma duplicação do braço curto do X (região do SHOX). Propuseram, então, que a alta estatura seria causada pela triplicação da região do SHOX (região Xp 22.32) associada a deficiência de estrogênio.

#### 4.2.2 Genes das anormalidades esqueléticas

Evidências apresentadas pelo trabalho de Kosho e colaboradores (1999), que estudaram 14 pacientes com deleção parcial ou total do braço curto do X (com monossomia da região do SHOX), alertaram para o fato da haploinsuficiência do SHOX poder causar, além da baixa estatura, outras anormalidades características das ST tais como: quarto metacarpiano curto, *cubitus valgus*, e discondrosteose de Léri-Weill<sup>44</sup>. Por outro lado, segundo os autores, os estrogênios exerceriam um efeito na maturação óssea, provocariam a fusão prematura da placa de crescimento e assim facilitariam o desenvolvimento destas lesões ósseas.

Clement-Jones e colaboradores (2000), estudando embriões humanos demonstraram que o gene SHOX se expressava fortemente no tecido osteogênico dos membros superiores e inferiores. Relataram ainda que a haploinsuficiência do SHOX causaria a baixa estatura e anormalidades esqueléticas da ST: palato arqueado, pescoço

<sup>43</sup> Haploinsuficiência: entende como a incapacidade de uma cópia do material genético de efetuar as funções normalmente desempenhadas pelas duas cópias

<sup>44</sup> Discondrosteose de Leri Weill é uma displasia esquelética herdada caracterizada por baixa estatura desproporcional, mesomélica e com deformidade de Madelung.

curto, palato alto, micrognatia, *cubitus valgus*, *genum valgum*, deformidade de Madelung<sup>45</sup> e quarto metacarpianos curtos.

Nas aberrações do cromossomo X, onde pode ocorrer haploinsuficiência do SHOX e do gene linfogênico, Ogata e colaboradores (2002) relataram uma **seqüência de malformação**<sup>46</sup> que explicaria as anomalias esqueléticas frequentes na ST. De acordo com eles, a haploinsuficiência do gene linfogênico levaria à hipoplasia linfática com estase, distensão do ducto linfático principal e secundário e conseqüente linfedema.

O linfedema na região cervical, higroma cístico, e o linfedema facial seriam os responsáveis pelas anormalidades faciais e cervicais (pescoço alado, malformações e rotação das orelhas).

No tórax a distensão dos ductos paraaórticos seria a causa das anomalias cardiovasculares como a coarctação da aorta por compressão do arco aórtico.

Já na região abdominal a distensão dos ductos retroabdominal e ilíacos impediria a migração renal levando a formação do “rim em ferradura”.

Nas extremidades, o linfedema, por sua vez, levaria por compressão à formação do quarto metacarpiano curto e ao *cubitus valgus*.

Ogata e colaboradores (2001), ao estudarem deleções do braço curto do X (Xp) em 47 pacientes divididos em quatro grupos de acordo com a localização da deleção do cromossomo X, já haviam relatado a associação do SHOX às anormalidades esqueléticas. E o exame dos três primeiros grupos revelou a deleção do SHOX, sendo que nas pacientes com maior deleção as alterações eram maiores. A conclusão atingida foi a de que a expressão da haploinsuficiência do SHOX e do suposto gene linfogênico explicariam as características clínicas da ST associadas ao desequilíbrio cromossômico

<sup>45</sup> Deformidade do punho devido ao encurvamento lateral de dorsal do rádio e subluxação distal da ulna. São alterações vistas radiologicamente e também com uma compressão dos ossos do carpo.

<sup>46</sup> Sequência: padrão de anomalias múltiplas derivadas de uma anomalia anterior ou fator mecânico.

nas células mitóticas e a falhas no pareamento na meiose. A partir daí, os autores formularam que:

- a) existiria uma influência do estado gonadal na expressão do SHOX, pela presença ou ausência do gene linfogênico;
- b) o gene linfogênico estaria localizado entre o gene da Distrofia Muscular de Duchene o gene da MAOA (monoaminooxidase A);
- c) os nevus pigmentados múltiplos seriam dependentes da idade e do estado das gônadas e poderiam ter relação com um fator genético desconhecido.

No que diz respeito ao linfedema, Boucher e colaboradores (2001) propuseram a existência de uma região crítica para o gene do linfedema que seria localizada em Xp11.4.

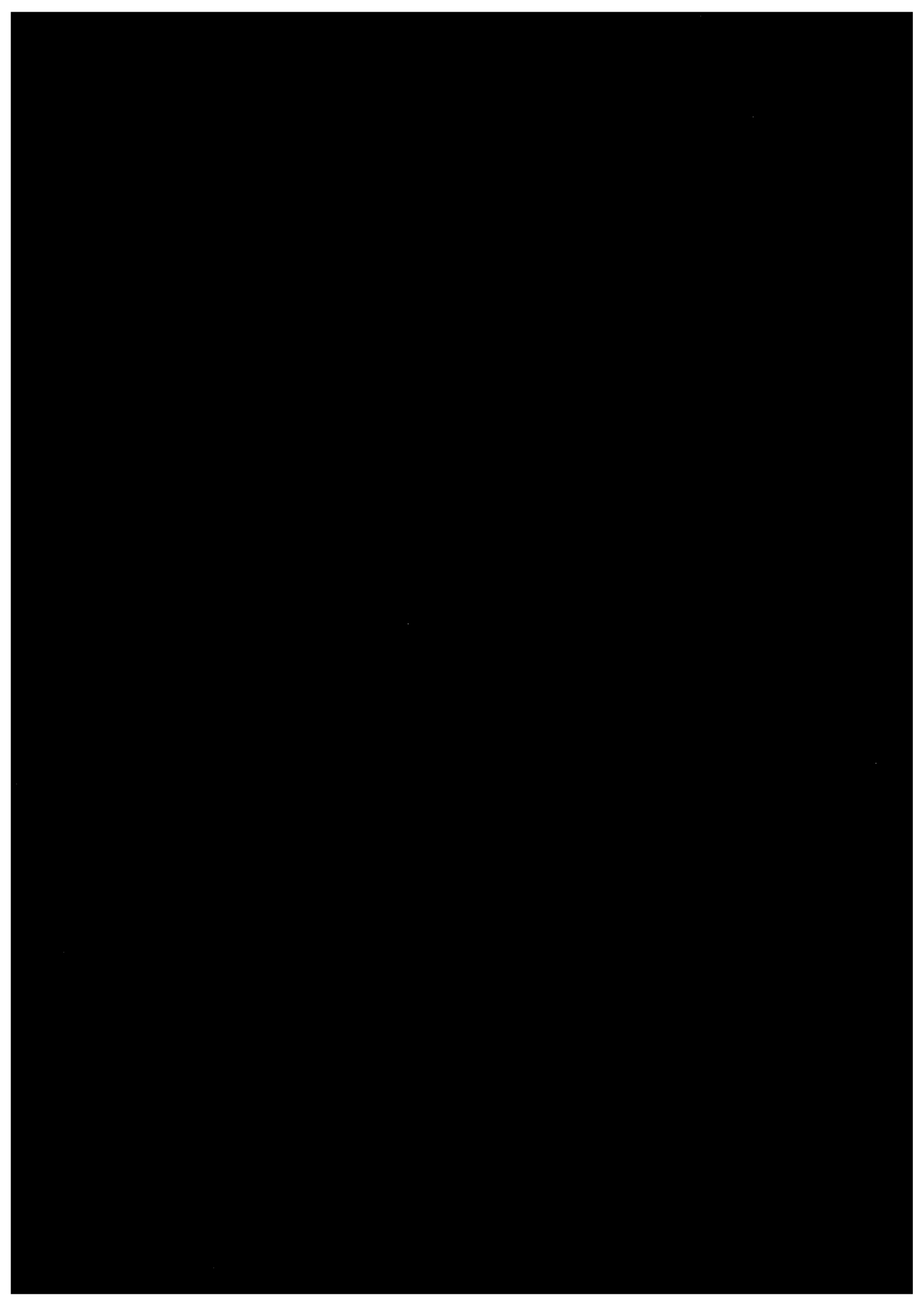
#### 4.2.3. - Genes da falência ovariana prematura :

Atualmente são realizados estudos moleculares de anormalidades do cromossomo X para mapear o(s) gene(s) da falência ovariana prematura (POF).

O aparecimento de amenorréia secundária acompanhada de gonadotrofinas elevadas antes dos 40 anos de idade é denominada de falência ovariana prematura. Em geral tem origem autoimune, idiopática ou genética como acontece na síndrome de Turner.

Segundo Zinn (2001) os estudos de falência ovariana precoce associada à deleção completa ou parcial do X sugerem que os *loci* dos genes candidatos poderiam estar tanto no braço curto como no braço longo.

Segundo ele, os estudos em ratas mutantes para *Zfx* mostraram número diminuído de células germinativas, o que faz pensar na existência de um gene candidato



localizado no braço curto (Xp), pois sabia-se que o *Zinc Finger Protein (ZFX)* foi mapeado no Xp22.2-p21.3, homólogo ao *ZFY* do Yp.

Após realizar cuidadosa revisão, ele culmina apontando outros dois candidatos: o gene *Ubiquitin-Specific Protease 9 (USP9X)* também chamado *Drosophila Fat Facets-Related (DFFRX)* localizado em Xp11.4, necessário para o desenvolvimento normal dos ovócitos, e o gene *Bone Morphogenetic Protein 15 (BMP15)* ou *Growth Differentiation Factor 9 (GDF9-B)* na região Xp 11.2. que expressaria sua função no desenvolvimento dos ovócitos durante a foliculogênese. Ainda no mesmo artigo, Zinn (Idem) ao rever os genes candidatos no braço longo do X (Xq) frisa que o gene *Diaphanous, Drosophila, Homolog Of 2 (DIAPH2)* no locus Xq22 foi um dos primeiros genes candidatos descritos e que o gene *follicle-stimulating hormone-FSH - primary response homolog 1 (FSHPRH1)*, outro candidato, localizado no Xq 22, expressa-se no desenvolvimento ovariano mesmo antes do receptor do FSH

Chama também a atenção para o fato de que pesquisas, com translocações X/autossomos desbalanceadas associadas à amenorréia secundária, localizaram o gene *XPNPEP2 X- Prolyl Aminopeptidase 2 (locus Xq25)*, codificador de uma enzima aminopeptidase. Este gene poderia ser o da POF (Idem).

Marozzi e colaboradores (2000) da Universidade de Milão-Itália, ao realizar análises citogenéticas com alta resolução, <sup>47</sup> num grande número de pacientes com falência ovariana precoce sem estigmas de Turner, identificaram deleção Xq em seis delas. A partir destas investigações assinalam que a falência ovariana precoce estaria relacionada com as duas regiões: Xq26 (entre os marcadores DXS8074 e HIGMI) e Xq28 (entre os marcadores DXS1113 e ALD) (POF1).

<sup>47</sup> Bandeamento de alta resolução: técnica que estuda os cromossomos numa fase inicial da mitose quando ainda estão relativamente descondensados, útil quando se suspeita de pequena anomalia estrutural fornecendo mais precisão diagnóstica.

Ainda dentro do mesmo tema Powell e colaboradores (1994), ao estudarem a família de uma paciente com falência ovariana prematura e translocação X/autossomo, sugeriram que um segundo gene para POF2 estaria localizado em Xq13.3-q21.1.

#### 4.3.- Herança - origem parental

Através do aconselhamento genético deve-se alcançar o diagnóstico acurado, identificar os indivíduos com risco clínico e/ou reprodutivo para tal doença genética e informar à família o modo de herança e os riscos de recorrência (Brunoni, 2002).

Estudos para determinar a origem parental do cromossomo X na ST facilitam o entendimento do mecanismo de formação de um cariótipo 45,X e da formação de cromossomo X anormal.

Nas pacientes com 45,X o único X é de origem materna em 70% dos casos, isto é, o cromossomo sexual perdido é de origem paterna (Nussbaum et al 2002).

Soares e colaboradores (2001) avaliaram, através de FISH, o esperma de pais de 14 crianças com síndrome de Turner, com o objetivo de esclarecer a possibilidade de aumento de aneuploidia<sup>48</sup>. Ao pesquisar a dissomia dos cromossomos 4, 13, 18, 21 e 22, nestes pais, encontraram um grupo com aumento geral da frequência das dissomias para os cromossomos 13 e 22. A partir daí constataram a associação entre a aneuploidia nos espermatozoides de pais de crianças com a aneuploidia de suas filhas, concluindo também que a aneuploidia paterna não estava restrita ao par de cromossomos responsável pela aneuploidia nos filhos.

Os tópicos aqui abordados estão muito longe de esgotar o assunto. Eles foram selecionados para a exposição com a única pretensão de indicar a importância da relação entre a medicina e os avanços das pesquisas genética. E será da medicina, mais especificamente do exercício teórico e prático de uma de suas especialidades – a endocrinologia –, de que partiremos para expor, no capítulo seguinte, a reconstituição narrativa de quatro casos atendidos no Ambulatório de Genética do IEDE.

---

<sup>48</sup> Aneuploidia: quando ocorre um número de cromossomos que não é o múltiplo do número haplóide, que é o número de cromossomos de um gameta normal.

## Capítulo 5

### Síndrome de Turner: reconstituição narrativa de quatro casos

Neste capítulo assumo a prática da medicina com uma atividade interpretativa. Para mim, tal como afirma Hunter (1991), ela “*é a arte de ajustar abstrações científicas ao caso individual*” (p.xvii). A medicina enfoca, portanto, o paciente na sua individualidade, ajustando princípios gerais ao particular, o que significa que o conhecimento médico é narrativamente construído e transmitido.

O relato que o paciente faz de seus sintomas não é a única narrativa presente na medicina. Para alcançar seu empreendimento cientificamente, o próprio discurso do médico sobre a doença tem a forma de uma narrativa. O médico, tanto ao explicar ao paciente o seu caso e lhe recomendar um determinado tratamento, quanto ao apresentar esse mesmo caso a seus colegas ou recorrer a ele como forma de ensinamento aos estudantes de medicina, residentes e mesmo em suas publicações científicas, está compondo e, mais do que isso, raciocinando em bases narrativas. As histórias médicas são meios bem estabelecidos de separar, codificar e perseguir os problemas do diagnóstico e tratamento (Idem). Conforme afirma Hunter:

*“Mesmo quando um paciente chega com uma doença comum, naquele breve momento entre o paciente contar sua história e o*



*médico levantar sua hipótese diagnóstica, este localiza em ordem cronológica os detalhes da doença dentro de uma taxonomia narrativa de casos similares” (p. 5).*

Num sentido amplo, conforme afirma Cardoso (2000), as histórias que compõem a anamnese, acrescidas dos resultados do exame físico e dos exames complementares se constituem em fontes primárias sobre as doenças e, tal como os historiadores de ofício, são o material sobre o qual os médicos se debruçam para “interpretar” os “fatos” a fim de construir o diagnóstico.

O prontuário é o depósito da primeira narrativa médica sobre as doenças (Idem) e foi partindo deles que construiu-se os quatro relatos apresentados nesse capítulo. Pode-se dizer que se estabeleceu uma história com os dados neles contidos, encadeando-se os eventos na mesma ordem em que foram anotados e, como em todas as narrativas, sintetizando-os para melhor fornecer ao leitor uma compreensão do processo de estabelecimento do diagnóstico e da evolução da doença. A par disso, uniu-se teoria aos fatos, isto é, ao final de cada relato acrescentou-se uma outra narrativa: aquela que estabelece as correlações com a literatura revisitada.

Para tornar ainda mais claro o processo empreendido, cabe recordar que todas as narrativas aqui apresentadas foram entendidas sob o aspecto definido por Hydén (1997). Este sociólogo, após realizar uma explanação sobre a utilização da narrativa nas mais diversas áreas, desde a medicina, passando pela sociologia médica e indo até a antropologia da medicina, sugere uma tipologia fundamentada nos aspectos formais das narrativas de doença<sup>49</sup>, isto é, nas relações estabelecidas entre narrador, narrativa e doença. Ele diz que há três meios mediante os quais narrador, doença e narrativa podem se inter-relacionar, resultando em três tipos de narrativas de doença:

<sup>49</sup> Narrativas de doença (*illness narratives*) foi uma expressão cunhada por Arthur Kleimann, médico e antropólogo, num célebre livro publicado em 1988, para se referir as histórias que os pacientes contam, e outros re-contam, para dar coerência a distintos eventos.

- doença **como** narrativa: narrador, doença e narrativa combinam-se numa só pessoa, portanto as narrativas que os pacientes fazem ao seu médico são desse tipo;
- narrativa **sobre** doença: trazem em si conhecimentos e idéias sobre as doenças, nesse sentido são aquelas que os médicos fazem sobre as doenças de seus pacientes;
- narrativa **como** doença: significando situações nas quais a capacidade de narrar é prejudicada, constituindo tal fato um sintoma de enfermidade.

Os relatos de casos expostos a seguir são, dentro da tipologia proposta, **narrativas sobre doença**.

#### 5.1.- 1ª Narrativa sobre doença: Caso 1

M.G.S.A., branca, nascida em 25 de junho de 1982, natural do Rio de Janeiro, filha de um casal não consanguíneo sendo o pai motorista, com 47 anos de idade e a mãe com 53 anos, doméstica. Tem uma irmã com 13 anos de idade, saudável e que apresentou a menarca aos 11 anos de idade. Atualmente possui 20 anos de idade e foi atendida pela primeira vez em 23 de fevereiro de 1999, aos 16 anos de idade quando cursava a 7ª série do 1º grau. Compareceu acompanhada de sua mãe que informou que havia tido uma gestação e parto sem intercorrências.

Inicialmente referiu ser “pequena”. Em seguida relatou que ao completar 10 anos de idade notou que estava com a mesma altura da irmã, três anos mais jovem e que não conseguia acompanhar as aulas de educação física no mesmo ritmo que suas colegas de turma. Em função disto e da sua baixa estatura o professor sugeriu que procurasse um serviço médico. Aos 16 anos e 5 meses de idade, medindo 1,32cm de altura, ainda sem menstruar foi atendida na triagem do IEDE, em dezembro de 1998, com queixa de baixa estatura. Foi medicada com estrogênios conjugados e encaminhada ao ambulatório de

genética do mesmo Instituto. Em 23 de fevereiro de 1999, aos 16 anos e 8 meses, na primeira consulta ambulatorial relatou a inexistência de sinais puberais. Informou ainda que na infância apresentou varicela, rubéola, caxumba e amigdalites de repetição. Usa óculos desde os cinco anos de idade em decorrência de miopia. Seu estado geral era bom, sua altura era de 1,32cm (média para mesma idade, segundo a curva de Tanner & Davies, é de 1,62cm)<sup>50</sup> e pesava 33,800Kg.

Apresentava fâcies atípica, olhos e orelhas normais, baixa implantação dos cabelos na nuca, palato ogival e micrognatia. Seu pescoço era alargado, a tireóide impalpável, as mamas encontravam-se no estágio II de Tanner<sup>51</sup> e o tórax era atípico. O aparelho cardiovascular apresentava pulso de 80 batimentos por minuto, pressão arterial de 120/80 mmHg e ausculta cardíaca com bulhas normofonéticas, em 2 tempos e sem sopros. Frêmito tórax vocal normal, percussão e ausculta pulmonar sem anormalidades.

Ao exame, o abdômen era atípico, flácido, sem visceromegalias à palpação e percussão e a genitália externa era feminina normal e infantil.

Nos membros superiores visualizava-se *cubitus valgus* e 4º metacarpianos curtos enquanto os membros inferiores eram normais. O exame do sistema nervoso central e periférico era aparentemente normal.

Diante desta história, do exame físico e dos exames trazidos nesta consulta (FSH= 83.3 µU/ml, LH =10,0µU/ml, Estradiol inferior a 10pg/ml, TSH, T4l, IGF1, IGFBP3 normais; a idade óssea de mãos e punhos, em novembro de 1998, era igual a 14 anos). Aventou-se a hipótese de Síndrome de Turner que foi confirmada com o resultado do cariótipo: 46,X,i(Xq) em todas as 30 metáfases estudadas. Durante quatro anos e dez meses de acompanhamento, período entre fevereiro de 1999 a dezembro de 2003 (16 consultas) destaca-se nos exames complementares: nas dosagens hormonais

<sup>50</sup> Curva de crescimento de Tanner & Davies, (1985) ver a esse respeito: Tanner, 1990.

<sup>51</sup> Critérios de maturação sexual puberal, desenvolvido por Tanner, 1962 (ver Tanner, 1990).

alterações do FSH e estradiol, citados acima, a imagem radiológica dos joelhos característica de sinal de Kosowicz; os hemogramas, as enzimas hepáticas, glicose, uréia, creatinina, hormônios tireóidiano, cálcio e fósforo, lipidograma normais exceto o realizado em novembro de 2003 que apresentou triglicerídios elevados (igual a 273mg/dl).

Após um ano de uso de estrogênios conjugados (0,300 mg/dia) ao ser avaliada em janeiro de 2000, aos 17 anos e 7 meses com uma altura de 1,36cm, peso de 36Kg onde apresentava desenvolvimento mamários grau II e de pelos pubianos grau II (ambos pelo critério de Tanner) foi associado progestágeno, via oral, que como era esperado, provocou a menarca.

Durante os últimos quatro anos (janeiro de 2000 a dezembro de 2003) com o tratamento com estrogênios conjugados e medroxiprogesterona vem menstruando regularmente. Atingiu a altura final, de 1,39cm, aos 18 anos e 10 meses e atualmente pesa 38,300Kg, tem PA 120/80. Até hoje aos 21 anos e 6 meses teve como intercorrência significativa uma otite aos 18 anos que foi curada após o tratamento com antibióticos.

Inicialmente é digno de nota o espaço de tempo entre a observação da mãe e do professor sobre a baixa estatura (aos 10 anos de idade) até a sua chegada ao IEDE. Embora seja relevante não foi possível, através da consulta ao prontuário, esclarecer a razão para tal fato.

Ainda com base na história colhida e no exame físico ressalta-se o atraso puberal em uma menina de 16 anos e que também apresentava baixa estatura, palato ogival, micrognatia, baixa implantação dos cabelos, pescoço alargado, *cubitus valgus*, 4º metacarpianos curtos e miopia. Diante deste relato, com os sinais cardinais da ST, o cariótipo veio para confirmar a hipótese.

A opção terapêutica adotada principalizou a reposição dos hormônios sexuais com o objetivo de desenvolver os caracteres sexuais secundários e a menstruação o que foi alcançado.

No quadro de exames complementares evidencia-se a elevação do FSH e a baixa de estrogênios caracterizando a falência ovariana (vide quadro 1 ao final do capítulo).

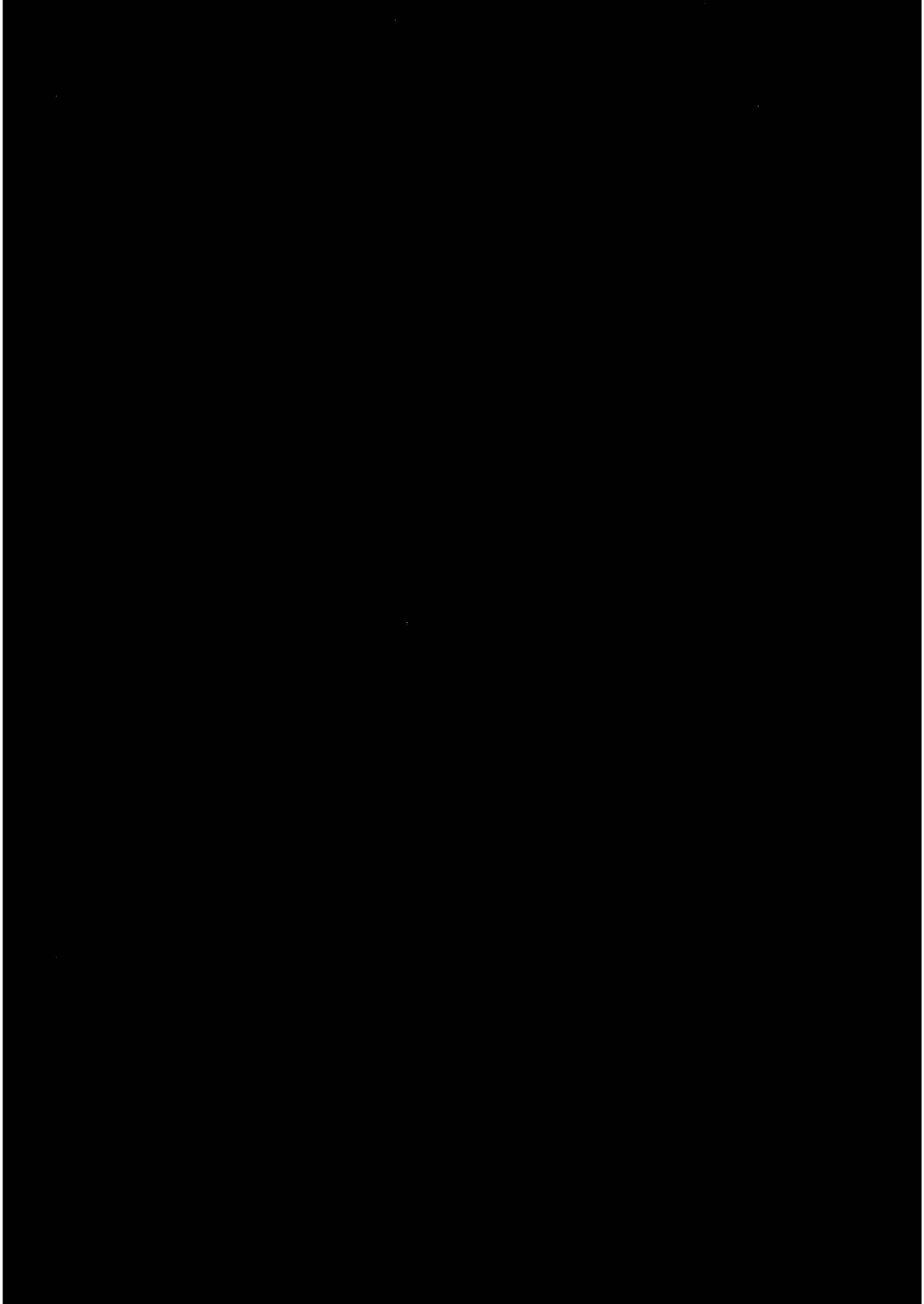
Segundo Elsheikh (2001a) as pacientes com cariótipo apresentando o isocromossomo de braço longo de X, que é o caso, podem apresentar em 70% das vezes os anticorpos antitiroídiano positivos (doença autoimune da tireóide). No relato desta paciente (M.G.S.A.) a avaliação tiroídiana era normal.

A terapêutica adotada com a reposição dos hormônios esteróides sexuais teve como objetivo o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e a indução dos ciclos menstruais o que foi alcançado.

Embora Saenger e colaboradores (2001) recomendem o uso de GH nas pacientes com ST neste caso não foi utilizado provavelmente em decorrência do avanço da idade óssea (IO=14anos) nas primeiras consultas.

## **5.2.- 2ª Narrativa sobre doença: Caso 2**

T.S.A.F., branca, natural de Petrópolis, nascida em 22 de maio de 1996, filha única de casal não consanguíneo, pai com 24 anos de idade e mãe com 22 anos que teve a gestação sem intercorrências com parto normal a termo. A propósito nasceu com 45 cm de estatura, pesando 2,750g, com choro, respiração e sucção normais. Não apresentou cianose e icterícia, porém ressaltava-se um evidente linfedema de mãos e pés que chamou a atenção do pediatra do berçário que a encaminhou ao IEDE já suspeitando de Síndrome de Turner.



Na primeira consulta no ambulatório de genética do IEDE, em dezembro de 1996, aos sete meses de idade, apresentou estatura de 62cm (média para a idade, segundo Tanner & Davies, é de 79cm), peso de 6Kg (média para a idade é de 8,800Kg), perímetro cefálico de 42cm normal, fontanelas abertas, nariz e olhos normais. Ainda no crânio eram evidentes as orelhas baixo implantadas, micrognatia, e palato ogival. Notava-se também o pescoço alado e a tireóide impalpável.

O tórax, o abdômen, a genitália externa, o sistema nervoso central e periférico eram normais. Já os membros superiores e inferiores apresentavam linfedema que perdurou até um ano de idade.

Diante dos dados clínicos acima e com o resultado do cariótipo (45,X) confirmou-se o diagnóstico de Síndrome de Turner.

Na evolução clínica, durante sete anos de acompanhamento, observou-se: o resultado do ecocardiograma ao 10 meses de idade mostrando a existência de “ducto arterioso pérvio” sem repercussões hemodinâmicas e que ao ser repetido, o mesmo exame, aos 12 meses de idade encontrava-se dentro do normal.

Nos primeiros quatro anos e 6 meses de acompanhamento apresentou disacusia e um episódio de gastroenterite. Neste mesmo período manteve seu crescimento sempre com uma curva com 1 SD em comparação às crianças portadores de síndrome de Turner, segundo aquela elaborada por Ranke e colaboradores (1983).

A evolução clínica da 17ª consulta, em agosto de 2001, quando tinha 5 anos e 2 meses até a 25ª consulta em dezembro de 2003 com 7 anos e 6 meses de idade, evidenciou que a velocidade de crescimento aumentou após o início da terapia com GH (agosto de 2001) o uso irregular do GH provavelmente nesta paciente, acarretou variações para mais e para menos da VC.

A análise seriada dos exames complementares (vide quadro 2 ao final do capítulo) apresentou hemogramas, provas de função hepática, lipidogramas, glicemias,

uréia, creatinina, cálcio, fósforo normais. A avaliação dos hormônios tireóidianos mostrou alteração do TSH a partir de julho de 1998 (2 anos e 1 mês de idade) que persistiu nos exames de julho de 2001 e outubro de 2003, caracterizando um quadro de hipotireoidismo subclínico (T4 livre dentro dos valores normais e TSH elevado). Os anticorpos antitiroídianos eram negativos.

Da história familiar pode-se extrair que mesmo sendo filha de um casal com média de estatura normal a baixa estatura da criança era muito acentuada (muito abaixo de  $-2,SD$ ), e como observou Savendhal e Danvenport (2000), o linfedema de pés e mãos foi a chave diagnóstica neste caso, como o é em 90% dos casos diagnosticados na tenra infância.

Quanto às enfermidades associadas, T.S.A.F. ao apresentar disacusia aos 4 anos e 6 meses, aproximou-se do que Elsheikh (2002) relatou, que os problemas de ouvido são mais prevalentes nas pacientes com cariótipo 45,X o mesmo da nossa paciente.

Não menos importante, nos exames complementares, destaca-se a elevação do TSH aos 2 anos de idade que corrobora Elsheikh e colaboradores (2001) que afirmaram que o aparecimento da disfunção tiroídiana acontece numa idade média menor que a população geral.

A flutuação da VC durante os últimos dois anos de evolução, não seria esperada nesta paciente, pois ela se encontrava usando GH. Não fossem os relatos de uso irregular da medicação, apoiados em Bonamico e colaboradores (2002), deveríamos pensar na possibilidade do desenvolvimento da doença celíaca, nesta paciente, o que explicaria a má resposta à terapia.



### 5.3.- 3ª Narrativa sobre doença: Caso 3

C.C.A., branca, nascida em 20 de novembro de 1986 na cidade do Rio de Janeiro é a 2ª filha de um casal não consanguíneo com um irmão mais velho saudável. O pai, urbanitário com 1,64cm de altura e a mãe professora, com 1,62cm de altura. Seu nascimento foi de parto cesáreo, a termo, com peso de 3,100Kg e estatura de 49cm.

Na primeira consulta, em 30 de abril de 1997, aos 10 anos e 5 meses de idade queixou que era “pequena”. Sua mãe informou também que desde que a filha completou 1 ano de idade notou seu crescimento mais lento do que havia sido a do filho mais velho. Em razão do seu desenvolvimento psicomotor, da fala e do aprendizado serem normais não procurou assistência médica para este fim. Até os 9 anos de idade apresentou rubéola, outras doenças próprias de infância, e “infecções renais” de repetição que foram sempre tratadas com antibióticos.

Ao exame físico o estado geral era bom, a altura aos 10 anos e 5 meses era de 110,3cm (média para a idade é de 1,39cm) pesando 19,200 Kg. Na face observou-se epicanto bilateral, no pescoço a tireóide era normopalpável, o tórax era alargado com os mamilos divergentes. Ao exame dos aparelhos cardiovascular e respiratório nada de anormal foi verificado assim como no abdome, na genitália externa e no sistema nervoso central.

À ausência de sinais puberais somou-se a presença de nevus pigmentados distribuídos em todo o corpo. Nos membros superiores notava-se *cubitus valgus*.

A hipótese foi de ST, que após o resultado do exame do cariótipo 45,X/46,X,r(X), confirmou-se o diagnóstico.

No desenrolar de 25 consultas realizadas entre abril de 1997 e outubro de 2003 evidenciou-se baixo rendimento escolar detectado aos 10 anos e 5 meses de idade que melhorou por volta dos 11 anos. Nesta mesma época iniciou tratamento com GH,

quando sua altura era 112,5cm (média normal para idade é 144cm, segundo Tanner & Davies ), que estava abaixo de 2 SD da curva específica para ST. Aos 13 anos de idade verificou-se uma tendência de melhora do crescimento que pode ser confirmada aos 16 anos quando alcançou 132,4cm de altura o que representava a mudança de -2 SD para 1 SD.

As diversas dosagens laboratoriais (vide quadro 3 ao final do capítulo) estiveram sempre dentro dos valores normais, neste incluem-se o hemograma, lipidograma, bioquímica sanguínea e dosagens dos hormônios tireoidianos e do GH.

Na história relatada pela mãe chama a atenção a baixa estatura desde o 1º ano de vida. Dentre os relatos de patologias progressas, as infecções do trato urinário foram freqüentes mas a ultra-sonografia renal era normal, excluindo assim que malformação renal poderia ser a causa destas infecções (Bilge, 2000).

O mosaicismismo associado à anomalia estrutural do cromossomo X (anel de X), como apresenta a paciente C.C.A., segundo a literatura consultada, é associada a baixa estatura em todas as pacientes.

É importante lembrar os trabalhos de Cervantes e colaboradores (2001), que após utilização de técnicas de biologia molecular, em pacientes com cariótipo mosaico + cromossomo *marker* encontraram em alguns a presença de material do cromossomo Y. Diante disto, nesta paciente, a exclusão de material de Y, através das pesquisas por citogenética molecular, poderia ser indicada.

Destaca-se na terapêutica que após a utilização do GH houve um ganho de aproximadamente 20 cm na altura da paciente.

Observou-se ainda, que apesar de se encontrar com 16 anos de idade cronológica, não foi iniciada a terapia com os esteróides sexuais.

Esta abordagem terapêutica, de postergar o início da estrogenização, segundo Gussinyé e colaboradores (2000) poderia facilitar um quadro de osteoporose. Por outro

lado, conforme apontou Chernausek e colaboradores (2000), o uso de GH sem associação com os estrogênios induz a melhores resultado na estatura final. Esta, talvez, tenha sido a razão da escolha de terapia para a paciente C.C.A.

#### 5.4- 4ª Narrativa sobre doença: Caso 4

M.F.O., nascida em 04 de junho de 1960, 4ª filha de uma prole de seis (5 irmãs e 1 irmão, todos saudáveis) de um casal não consanguíneo. Na sua família, uma prima paterna de 2º grau, também apresenta o diagnóstico de S.T. Seu pai é motorista, mede 1,73cm, e na 1ª consulta tinha 35 anos de idade. Sua mãe possuía 28 anos de idade, era doméstica e media 1,56cm de altura. Informou que a propósito sempre cresceu mais lentamente quando comparada com os seus irmãos. Negou linfedema ao nascimento que foi de parto normal, à termo, com 50cm de estatura e 3,000Kg de peso.

Na primeira consulta, aos 15 anos de idade, relatou que seu desenvolvimento psicomotor foi normal, porém com dificuldade de fala de alguns fonemas e de aprendizado.

Até 1975 (na primeira consulta), aos 15 anos de idade, a única intercorrência foi fratura tibial aos sete meses de idade. Ressaltou ainda o aparecimento dos pelos pubianos aos 14 anos e ausência da menarca.

Ao primeiro exame apresentava baixa estatura proeminente (1,23cm), retrognatismo, cabelos com baixa implantação. Orelhas e nariz normais. Hipertelorismo ocular e palato ogival, pescoço normal e tireóide impalpável.

No tórax notava-se hipertireoidismo mamário acompanhado de numerosos nevos, pressão arterial 70/50mmhg, pulso 120 batimentos por minuto, e ritmo cardíaco em 2 tempos sem sopros. A ausculta e a percussão dos pulmões eram normais, da

mesma forma como se apresentava o abdome e o sistema nervoso central e periférico. O exame da genitália externa mostrou pelos pubianos grau I (Tanner), feminina normal.

Ao exame dos membros superiores evidenciou-se cubitus valgus e 4º metacarpianos curtos e dos inferiores sindactilia do 3º e 4º pododáctilos.

Com esta história de baixa estatura, amenorréia primária e atraso dos caracteres sexuais secundários suspeitou-se ST. Foi solicitado o exame da cromatina de X, que foi negativa nas 200 células contadas. O cariótipo solicitado mostrou: 45,X/46,X + marker, confirmando o diagnóstico.

Na evolução clínica entre junho de 1975 a dezembro de 2003, destaca-se, nas 70 consultas, que no período de 1975 a 1982 não foram encontrados relatos de consultas médicas só vindo aparecer em abril de 1982, aos 22 anos de idade, quando informou que estava usando *Cycloprimogina*®. Nesta oportunidade media 133,7cm de altura (muito abaixo da curva normal para a mesma idade). Já aos 23 anos em junho de 1983 encontra-se registrado, na quinta consulta, o desenvolvimento de mamas e pelos pubianos no grau IV de Tanner. Desta idade até os seus 28 anos a única alteração registrada foi a hipermetropia. Aos 24 anos de idade foi repetido o exame de cariótipo e o resultado foi 45,X/ 46,X, r(X).

Com a chegada dos 29 anos diagnosticou-se, através da prova do TRH-TSH, uma baixa reserva tireóidiana que foi acompanhada clinicamente sem a utilização de hormônios tireóidiano até novembro de 1995.

Ao retornar para a 47ª consulta, aos 35 anos de idade, em novembro de 1995 com o exame da tireóide impalpável, e dosagem de anticorpos antitiroidianos – antimicrosossomiais positivos (1:102.400) e TSH=29µUI/ml, sugestivos de tiroidite de Hashimoto, foi iniciado terapia com hormônio tiroidiano, medicação que utilizou até setembro de 1999 (62ª consulta).

De setembro de 1996 a dezembro de 2003 apresentou quadro de depressão que a acompanharia até 70ª consulta (última consulta). Neste mesmo período em novembro de 1997 após resultado de densitometria óssea que mostrava osteoporose em coluna lombar (-4,3SD) e colo do fêmur (-3,9 SD) foi iniciada mudança na terapia de reposição hormonal e o uso de sais de cálcio associados aos hormônios tireóidanos e medicação antidepressiva (Rivotril® e Nortriptilina®).

Sua altura atual é de 1,34cm e peso 40Kg, sempre apresentou pressão arterial normal.

A paciente teve sua 1ª consulta no ambulatório de genética aos 15 anos de idade apesar da baixa estatura acentuada e do atraso puberal. Ao exame clínico eram evidentes os estigmas sugestivos da ST que reforçou a indicação para o exame de cromatina de Barr, comumente feita na década de 70, e que foi negativa. Após este resultado foi solicitado o primeiro cariótipo.

Após a primeira consulta registrou-se um grande intervalo de tempo até ocorrer a 2ª em 1982, sem qualquer comentário ou registro no prontuário.

Foi solicitado um segundo exame de cariótipo em 1984, pois relataram que o resultado do anterior era 45,X / 46,X + *marker*. Ficou esclarecido que o *marker* era derivado de X.

No quadro dos exames laboratoriais (vide quadro 4 ao final do capítulo) foram importantes as alterações evolutivas dos hormônios tireóidanos, que desde 1984, apresentaram anticorpos antimicrosossomiais positivos com os demais exames da função tireóidiana dentro do normal. Em 1989, através de uma prova de TRH-TSH, foi confirmado o quadro de baixa reserva tireóidiana, como se costumava chamar na época o hipotireoidismo subclínico. E aos 35 anos foi confirmado o hipotireoidismo primário e iniciado a reposição com hormônio tireóidano.

Este quadro sugestivo de tiroidite de Hashimoto, conforme consta da literatura já citada (Elsheikh, 2001), é freqüente nos pacientes com ST, como aqui também relatado no caso da paciente T.S.A.F.(que apresentou alteração do TSH).

Acompanhando os avanços do diagnóstico das alterações do metabolismo ósseo, a partir da publicação de Melton e colaboradores (1990) e posteriormente aprimorados por Sas e colaboradores (2001), a preocupação com o aparecimento da osteoporose nas pacientes com ST se tornou imperiosa. No caso em questão, da paciente M.F.O., após a realização, em 1997, da densitometria óssea foi constatada a presença de osteoporose moderada e para tal alterada a medicação estrogênica, anteriormente usada, que era contraceptivo oral com dose baixa de etinilestradiol (Microvlar®) para dose maiores de estrogênios conjugados, o que permitiu a melhora do conteúdo inicial ósseo como pode ser visto nas densitometrias de controle realizadas nos anos de 2000 e 2002.

As reconstituições narrativas via o relato destes casos apontam que, apesar das dificuldades estruturais do atendimento médico nos serviços públicos brasileiros, no IEDE a conduta assumida corresponde, em linhas gerais, aos ditames da literatura levantada neste estudo. No entanto, não há como deixar de enfatizar poucos recursos destinados às pesquisas genéticas em hospitais e/ou centros de referência para o tratamento de síndromes como aquela aqui estudada.

Além disso, saliente-se também a dificuldade de operacionalização das propostas de assistência integral à saúde no que tange à execução rápida, eficaz e atualizada de exames complementares extremamente importantes na avaliação e cálculo dos riscos das morbidades associadas à ST.

Nome: M.G.S.A.

Cariótipo (1999) – 30 metáfases – todas com 46 cromossomos, isocromossomo do braço longo do X - 46,X,i (Xq)

Quadro 1

Prontuário: 51756

Exame	Mar/00	Out/00	Dez/01	Mar/02	Set/02	Nov/03
1 Hemácias			4.300.000	4.700.000		4.300.000
2 Hematócrito			36,5%	42%		36%
3 Hemoglobina			12,4%	13,8%		12,7%
4 Leucócitos			5.300	5.200		7.800
5 Plaquetas			308.000	220.000		464.000
6 TGO	18	28			20	17
7 TGP	13	13			19	19
11 Fosfatase Alcalina			442			83
16 Glicose	84		83		94	82
17 Uréia	17		20		23	21
18 Creatinina	0,5		0,7		0,7	0,6
19 Cálcio			9,3			
20 Fósforo			3,5			
21 Colesterol total				124	129	145
22 Colesterol HDL				38	46	45
23 Colesterol LDL				54	59	49
24 Triglicéridios				160	119	273
25 T4 livre	1,2	1,08	1,16	1,2		1,28
26 TSH	3,1	3,85		3,43		1,38
27 Ac Anti TPO		<1,25	<1,25			>10
28 FSH	83,3	<0,3				
29 LH	10	<0,07				
30 Estradiol	<10					
31 IGF1	198,6					
32 IGFBP3	3,19					

Pro lactina: 8.8 RX Crânio (1998) – célula túrcica normal. Crânio normal. Idade óssea compatível com 14 anos  
 RX Mãos e Punhos – (1998) – Idade óssea compatível com a cronológica (2000) – idade óssea compatível com 13 anos.  
 RX Joelhos – Presença de sinal de Kosowicz

Quadro: 2

Nome: T.S.A.F. Prontuário: 49019

Idade: 7 anos

Cariótipo -- analisado 50 metáfases -- todas com 45 cromossomos -- monossomia do X, Cariótipo 45,X

Exame	Jul/97	Dez/97	Jul/98	Jul/01	Out/02
1 Hemácias	4.600.000	4.880.000	4.700.000		5.240.000
2 Hematócrito	33,9%	37,6%	36%		42,8%
3 Hemoglobina	11,2%	12,3%	11,6%		14%
4 Leucócitos	11.800	8.300	15.400		7.300
5 Plaquetas	303.000	247.000	257.000		225.000
6 TGO		42	31	19	39
7 TGP		31	25	36	26
8 Bilirrubinas totais		0,5	0,4		
9 Bilirrubinas diretas		0,2	0,1		
10 Bilirrubinas indiretas		0,3	0,3		
11 Fosfatase Alcalina		244	271	208	212
12 Proteínas totais			6,4	7,7	
13 Globulinas			2,7	3,4	
14 Albuminas			3,7	4,3	
16 Glicose		42	71	74	77
17 Uréia		22	20	18	18
18 Creatinina		0,5	0,3	0,5	0,5
19 Cálcio		9,0	9,0	9,0	8,7
20 Fósforo			5,7		
21 Colesterol total		121	174	151	116
22 Colesterol HDL		27	44		38
23 Colesterol LDL					63
24 Triglicerídios		118	87	79	74
25 T4 livre	1.1		1.5	1.0	1.3
26 TSH (até 5.5)	4.4		5.9	6.7	7.2
27 Ac ANTTP0	Ac AM e Ac AT Negativo				6.6

• Urina: (1997), (1997) e (1998) -- normal; Fezes -- negativo;

• Ultra-som abdominal -- (1998) -- fígado, vias biliares, vesícula, pâncreas, baço -- normais (1999) -- útero normal -- ovários não visualizados.



**Quadro 3**

Nome: C.C.A      Prontuário: 49396      Idade atual: 10 anos

Cariótipo – analisados 50 metafases (bandeamento GTG) – 45,X/46,X,r(X).

	Exame	Out/92	Jun/99	Out/01	Exame	Jan/97	Out/98	Jun/99	Out/01
1	Hemácias		4.380.000	4.480.000	21				171
2	Hematócrito		40.3%	39.6%	22				43
3	Hemoglobina		13.4%	13.3%	23				113
4	Leucócitos		7.000	7.900	24				73
5	Plaquetas		283.000	286.000	25		1.1	1.2	1.4
6	TGO	23	22		26	3.27	2.4	2.7	1.5
7	TGP	30	20		27				>10
11	Fosfatase Alcalina		114		31				371
15	γGT		13						
16	Glicose	78	84	84					
17	Uréia	21	29	23					
18	Creatinina	0.5	0.7	0.6					
19	Cálcio		9.7						
20	Fósforo		5.0						

GH pós exercício: (1997) – 161ng/ml;

Urina: (1998) – 20 a 25 Píócitos; Fezes: : (1998) – Giardia e E.Coli

Rx. Joelho: Rebaixamento dos côndilo femurais e plateau tibial interno. Sinal de Kosowicz

Rx. Mãos e punhos: Idade óssea compatível com 8 anos (IO = IC)

Ultra-som abdômem e pelve: fígado, vesícula, vias biliares, baço, pâncreas, rins, sistema pielo-calicial – normais, aorta – normal, ovários não visualizados

Quadro 4 a

Nome: M.F.O

Prontuário: 14931

Cartótipo: (05/89) 45X/46,X,r(X)

Exames 1

Exame	Set/92	Set/93	Ago/95	Abr/96	Mar/98	Set/99	Jan/00	Jan /01	Nov/03
1 Hemácias	3.960,000	4.500,000	4.200,00		4.200,00	3.200,00	5.300,00		4.500,000
2 Hematócrito	36%	40%	40%	37%	37%		46%		40%
3 Hemoglobina	11,5%	13,0%	13,0%	12,0%	12,0%		15,4%		13,1%
4 Leucócitos	3.800	6.000	5.200	4.000	7.300	3.200	7.700		5.600
5 Plaquetas									
6 TGO									
7 TGP									
8 Bilirrubinas totais									
9 Bilirrubinas diretas									
10 Bilirrubinas indiretas									
11 Fosfatase Alcalina					27.0		67.0		
12 Proteínas totais	4.8								
13 Globulinas	1.5								
14 Albuminas	3.3								
15 γGT									
16 Glicose	88		65	60		78	67		81
17 Uréia	22		26		20	14			24
18 Creatinina	0,5		0,6	0,7	0,6	0,6			
19 Cálcio					9.0	8.3		8.7	0.9
20 Fósforo					3.5	2.5	2.7	4.0	

Nome: M.F.O

Prontuário: 14931

Quadro 4 b

Cariótipo: (1989) 45X/46,X,r(X)

Exames 2

Exame	Jun/84	Mai/89	Ago/90	Jan/93	Ago/95	Abr/96	Mar/98	Set/99	Jan/00	Jan/01	Jun/02	Nov/03
<b>Lipidograma</b>												
21 Colesterol total					150	227	180	200	230	190		186
22 Colesterol HDL						41	37	38	47	45		80
23 Colesterol LDL						174	133	143	167	118		83
24 Triglicerídios					50		50		80	134		96
<b>Hormônios</b>												
25 T4 livre		T4total=7,7	0'10 30-31.8 60-27.5	5.9 (T4 total)	0.8	1.0		0.9	0.9	1.73	0.8	0.85
26 TSH		7.6		7.0	29	5.2		8.6	11.5	0.44	0.9	0.4
27 Ac Anti TPO	1/102.400	1/409.600			1/102.400							
	Ac anti AM	Anti AM			Anti AM							
28 FSH	90mUi								22.0			
29 LH	46mUi								14.5			
30 Estradiol									32pg/m	34.1		
31 IGF1									I			
32 IGFBP3												

• Cálculo urinário: (1999) - 43mg/24h, (2000) - 630/24h

• Urina: (1995) - Normal

• Fezes : (1995) - Negativo

• Rx mãos punhos e: Urografia Excretora - (1984) Normais, Rx de Abdomem - (1990) Cálculo opaco, rim direito e esquerdo

• Densitometria Óssea - (1996) Osteoporose Lombar - 4.3 DP, Colo Fêmur - 3.9 DP (1998) - Lombar (-) 4.18 Colo Fêmur (-) 3.03

(2000) - Lombar (-) 3.9, Colo Fêmur (-) 3.9 (2002) - Lombar (-) 3.4, Colo Fêmur (-) 3.7

• Ultra-som abdominal (1993) Litíase Vesícula

• Ultra-som pélvico: (1989) ovários não visualizados (1996) - normal

• Audiometria: (1989) - Disacusia condutiva bilateral

• Fundo de olho: (1984) - normal

• ECG: (1984) - Normal

• Disacusia (1985) Condutiva bilateral

Dissertação de Mestrado -IFF/FIOCRUZ

## **Reflexões sobre a pesquisa**

Iniciando as reflexões sobre a pesquisa, devo considerar que os trabalhos citados, referentes à clínica da ST, reforçam a importância de se atentar para o diagnóstico pré-natal e precoce.

Cabe sempre ser ressaltado que alguns sinais, como alterações ultrassonográficas, podem apenas sugerir a presença de uma anomalia cromossômica fetal, não fornecendo meios ao estabelecimento de um diagnóstico definitivo. A existência de falsos-positivos e falsos-negativos é também uma dificuldade a ser enfrentada, pautando a necessidade de uma revisão pós-natal cuidadosa, devendo todas as limitações e problemas destes exames serem informados às gestantes.

Para o diagnóstico clínico os principais sinais a serem considerados são o linfedema de mãos e pés no período neonatal e a baixa estatura na infância. Na presença deles deve-se pesquisar atentamente pequenas dismorfias que possam estar associadas, para mais corretamente proceder à indicação de fazer o exame do cariótipo. Esta indicação tem que ser ponderada tanto pelo alto custo do exame, como pela dificuldade de realizá-lo nos serviços da rede pública, além de, como consideram Partsch e colaboradores (2002), implicar no aumento do número de procedimentos desnecessários.

É importante lembrar que as questões correlacionadas à dificuldade diagnóstica são uma constante nos serviços de Pediatria e Endocrinologia dos hospitais públicos (universitários ou não) ou privados, como foi exemplificado por estudos realizados em

diferentes países, tais como: Estados Unidos (Saenger et al, 2001; Barr and Oman-Ganes, 2002), Inglaterra (Elsheikh et al, 2002 e Swerdlow et al, 2001), Turquia (Tanriverdi et al, 2001), Israel (Even et al., 2000; Guttmann et al, 2001) e outros. Estas dificuldades são decorrentes da variabilidade fenotípica, da avaliação da baixa estatura e da difícil realização da confirmação diagnóstica por estudos citogenéticos e moleculares.

Quanto à presença de malformações congênitas vale lembrar que têm um duplo significado: se uma malformação cardíaca ou renal chama a atenção para um possível diagnóstico de ST, é importante não afastar do horizonte da atuação clínica as possíveis malformações cardíacas e renais nas pacientes com diagnóstico já estabelecido, pois estas devem ser detectadas e tratadas o mais precocemente possível.

Ficou bastante evidente que os esforços realizados pelos pesquisadores e médicos incidem na tentativa de desvendar as origens e tratar uma das principais características da ST que é a baixa estatura. Desde o início do uso terapêutico do hormônio do crescimento, nos anos 80, vêm se buscando uma resolução para o problema. Hoje em dia é consenso sua indicação para as pacientes com ST (Saenger et al. 2001), mas ainda permanece sendo objeto de controvérsias a idade de início da administração, a dose e sua associação com estrogênios. Na revisão aqui realizada, Chernausk e colaboradores (2000) apontaram que quanto mais tempo usando GH sem iniciar o estrogênio, maiores benefícios para a altura final. Pode-se afirmar que esta assertiva é a tônica atual da discussão sobre o uso dos estrogênios.

Os benefícios trazidos pela terapia estrogênica, sobretudo no que se relaciona ao bem estar físico e psíquico, são cada vez mais claros. Porém o trabalho de Guttmann e colaboradores (2001) apontou para a precisão de se ser criterioso tanto na escolha do tipo de estrogênio, como na forma de administração. Vale também lembrar, conforme

disse Conway (2001), que estas pacientes farão uso da terapia estrogênica por várias décadas, devendo por isso o cuidado na escolha deste medicamento ser redobrado.

A avaliação periódica deve buscar prevenir ou diagnosticar o mais cedo possível as intercorrências clínicas especialmente aquelas consensualmente descritas como as mais prevalentes, ou seja: a hipertensão arterial, as doenças tiroidianas e o *diabetes mellitus*. Uma orientação para o controle do peso corporal também é imprescindível.

Nas pacientes hipertensas deve-se controlar rigorosamente a pressão arterial e através da ecocardiografia, mensurar o diâmetro aórtico, visando a pesquisa da dilatação do arco aórtico, pois é sinal de risco de dissecação da aorta.

As alterações das enzimas hepáticas antes do início da terapia dos hormônios sexuais vêm sendo relatadas. A avaliação bioquímica da função hepática deve, portanto, integrar as rotinas de exames periódicos a serem realizados nas pacientes adultas com ST (Elsheikh et al, 2001).

O diagnóstico e manejo da osteopenia e da osteoporose, nas jovens portadoras de ST, é outro assunto relevante encontrado nas publicações investigadas. A técnica, para a medida da densidade mineral óssea, é ainda um ponto de discussão. Todavia, sem sombra de dúvidas, tornam-se necessários mais estudos para a definição das causas destas alterações tão frequentes e ensaios clínicos bem construídos metodologicamente a fim de conseguir-se determinar parâmetros mais seguros para o processo de diagnose.

No que tange à entrevista realizada, vale ressaltar que a experiência clínica e o raciocínio hipotético-dedutivo foram chaves para a formulação da proposta sobre a etiologia da ST, publicada no artigo pioneiro de Ford e colaboradores (1959). Também é patente a atualidade do artigo ao mostrar os cuidados que se deve tomar ao lidar com as pacientes, objetivando ir além de seus problemas fisiopatológicos, atentando-se para a qualidade de suas vidas e inserção comunitária digna. Vale à pena lembrar, aqui, as

palavras com as quais Paul Polani encerra o artigo do qual foi o mentor intelectual, conforme relatado por José Carlos Cabral de Almeida: “*A paciente XO não deve ser referida como um tipo de ‘sexo reverso’, de ‘macho cromossômico’, ou como um ‘macho genético’: é uma fêmea, com um genótipo anormal*” (p. 713).

Os resultados dos artigos selecionados para a exposição das pesquisas genéticas recentes em ST reforçam claramente o recurso à técnica de FISH, como fundamental à detecção de linhagens de baixa frequência e ao esclarecimento da origem de um *marker*. Por outro lado, corroboram as palavras do entrevistado, quando este enfatizou a permanente utilização das técnicas de citogenética convencionais, assinalando que a biologia molecular não havia decretado a morte da citogenética, mas se constituía num outro marco de avanço na história da genética humana.

A pesquisa bibliográfica evidenciou a importância de se pensar em investigar mosaïcismo cromossômico em crianças com baixa estatura idiopática e/ou baixa velocidade de crescimento, independente destas apresentarem ou não sinais sugestivos da ST.

Também ficou acentuada, por intermédio do artigo de Gravholt e colaboradores (2000), a baixa frequência de gonadoblastoma nas ST Y positivo, sugestiva de que a identificação do material de Y em ST é alta (12,2%), mas a presença do gonadoblastoma é pequena (7 a 10%). Os estudos epidemiológicos por eles levantados demonstraram que era rara a associação da ST a este tipo específico de tumor, como aliás com outras neoplasias, sendo questionável a execução rotineira da gonadectomia profilática.

No que se articula à principal queixa clínica relacionada à ST, a baixa estatura, a haploinsuficiência do SHOX foi ressaltada, colocando-o como o principal gene candidato no estabelecimento genotípico desta característica. Nesse sentido é muito

relevante a descrição de caso apresentada por Binder e colaboradores (2001), no qual dão conta de um cariótipo registrando uma duplicação no braço curto do X, exatamente na região do SHOX (região XP 22.32), e propõem que a triplicação do SHOX seria responsável pela alta estatura associada à deficiência de estrogênio.

Ainda dentro do mesmo tema, Ogata e colaboradores (2002) sugerem que uma seqüência de malformação, decorrente da haploinsuficiência do SHOX e do gene linfogênico explicariam as anomalias esqueléticas mais freqüentes na ST.

Considerando as implicações da falência ovariana precoce no desenvolvimento psíquico e sócio coletivo das mulheres com ST, o trabalho de Marozzi e colaboradores (2000), em função da amplitude da amostra (pacientes com falência ovariana precoce sem os sinais somáticos de Turner) e do uso das técnicas citogenéticas de alta resolução, se acrescidas da utilização de técnicas como FISH e de biologia molecular, pode servir de exemplo para a investigação mais aprofundada da possibilidade da POF estar relacionada às regiões Xq26 e q28.

Os relatos clínicos apresentados, por sua vez, mostraram que sua condução seguiu a evolução das pesquisas sobre a síndrome de Turner e que vêm ocorrendo importantes modificações no tratamento tais como: o início precoce da terapia com GH e o diagnóstico e controle da osteoporose.

Entretanto, as reconstituições narrativas, também permitem inferir que o diagnóstico precoce ainda se acha longe de ser viabilizado na maioria dos casos. Como é facilmente constatado, três das pacientes só foram diagnosticadas respectivamente aos 10, 15 e 16 anos de idade, sendo que a primeira delas foi aconselhada a procurar um médico por seu professor de educação física e as demais foram ao IEDE por não haverem ainda menstruado.



É imprescindível também acordar para a necessidade de transformar em realidade, em que pese o desenvolvimento já alcançado, as propostas de assistência integral à saúde, gerando-se um tipo de ação em rede, dos serviços básicos em conjunto com os centros de referência, sendo tal rede subsidiada pelo Sistema Único de Saúde (SUS), promovendo novas parcerias, inclusive com o sistema privado, a fim de gerenciar uma demanda reprimida (Llerena, 2002).

Tal rede, a meu ver, teria um papel fundamental na execução rápida e eficiente dos exames complementares, além de estimular a interdisciplinaridade requerida para o tratamento da ST, podendo, inclusive, impulsionar o desenvolvimento de pesquisas clínicas e de base até agora, no que diz respeito ao setor público, restritas sobretudo às instituições que contemplam o ensino médico, sejam elas universitárias ou não como é o caso do IEDE e do IFF.

Depois de dois anos de aprendizado acadêmico, do desenvolvimento e consecução do meu projeto de pesquisa e da redação dessa dissertação de mestrado, reconheço que foram inúmeras as lições aprendidas, as questões levantadas e as conclusões tiradas. Todavia, dentre estas últimas, talvez a mais importante, por ser verdadeira e simples, seja a contida na frase proferida por José Carlos Cabral de Almeida: “(...) *para mim o mundo das Turners, cuja riqueza não acaba nunca, ainda continua em formação*”.

## Referências Bibliográficas

- ABULHASAN, S. J.; TAYEL, S. M. & AL-AWADI, S. A.,. 1999. Mosaic Turner syndrome: cytogenetics versus FISH. *Ann. Hum. Genet.* 63: 199-206.
- ADINOLFI, M.; BENSON, P., GIANNELLI, F. & SELLER, M., 1982. *A Genetic Approach*. Cambridge: Cambridge University Press.
- ATTIE K M; CHERNAUSEK, S;FRANE, J;ROSENFELD,R G; 1995 Growth hormone use in Turner syndrome: a preliminary report on effect of early vs delayed estrogen. In: *Turner Syndrome in a Life-span Perspective. Research and Clinical Aspects* (K. Albertsson-Wickland e M. Ranke, eds.): 175-181, Amsterdam: Elsevier.
- BALLABIO A, BARDONI B, CARROZZO R, ANDRIA G, BICK D, CAMPBELL L, HAMEL B, FERGUSON-SMITH MA, GIMELLI G, FRACCARO M, ET AL. 1989 Contiguous gene syndrome due to deletions in the distal short arm of the human X chromosome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Dec, 86(24), 10001-5.
- BARR,M & OMAN-GANES,L 2002 Turner syndrome morphology and morphometrics: cardiac hypoplasia as a cause of midgestation death. *Teratology* 66:65-72.
- BERG,P In: NUSSBAUM, R. L; McINNES, R. R. & WILLARD, H. F.,. 2002 *Thompson & Thompson Genética Médica*. p11, 6ª Edição .Rio de Janeiro, Guanabara Koogan..
- BILGE, I; KAYSERILI, H;ERME, S; NAYR,A; SIRIN,A; TUKEL,T; BAS,F; KILIC,G; BASARAN,S; GUNOZ,H & APAK, M 2000 ,Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 turkish children. *Pediatr Nephrol* Oct vol 14, nº12:1111-4.

- BINDER, G; EGGERMANN, T; ENDERS, H; RANKE, M B & DUFKE, A.2001. Tall stature, gonadal dysgenesis, and stigmata of Turner's syndrome caused by a structurally altered X chromosome. *Journal Pediatrics* Feb, 138 (2): 285-7.
- BIRKEBAEK,NH;CRUGER,D;HANSEN,J;NIELSEN,J&BRUUN-PETERSEN,G.2002 Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome .*Clinical Genetics* Jan,61 (1):35-9.
- BONAMICO,M; PASQUINO, A.M;MARIANI, P;DANESI, H M; CULASSO, F.;MAZZANTI, L.;PETRI, A. & BONA, G on Behalf of The Italian Society of Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and Italian Study Group for Turner Syndrome(ISGTS) 2002 Prevalence and clinical picture of Celiac Disease in Turner Syndrome. *Journal Clinical Endocrinology & Metabolism* 87 (12): 5495-98
- BOUCHER, C. A.; SARGENT, C. A.; OGATA, T. and AFFARA, N. A.,. 2001 Breakpoint analysis of Turner patients with partial Xp deletions: implications for the lymphoedema gene location. *Journal of Medical Genetics*, Sep, 38 (9): 591-598.
- BRAMSWIG J. H. 2001 Long-term results of growth hormone therapy in Turner syndrome: *Endocrine* Jun; 15 (1):5-13.
- BRUNONI,D 2002 Aconselhamento genético, *Ciência & Saúde Coletiva* 7(1) : 101-107.
- CAMARGO, A., 1981 Apresentação. In: *Programa de História Oral. Catálogo de Depoimentos* (Aspásia Camargo, coord.), Rio de Janeiro: Editora da Fundação Getúlio Vargas: 11-15.
- CANTO, P; de la CHESNAYE, E; LÓPEZ, M; CERVANTES, A; CHÁVEZ, B; VILCHIS, F; REYES, E; ULLOA-AGUIRRE, A; KOFMAN-ALFARO, S. and MÉNDEZ, J. P. 2000 A Mutation in the 5'non-high mobility group box region of the SRY gene in patients with Turner Syndrome and Y mosaicism *Journal Clinical Endocrinology & Metabolism*, May; 85 (5):1908-11.

CARDOSO, M. H. C. A. & CASTIEL, L. D., 2003. Saúde coletiva, nova genética e a eugenia de mercado. *Cadernos de Saúde Pública*, 19 (2): 653-662.

CARDOSO, M. H. C. A. 2000 *A Herança Arcaica de um Modelo: História, Medicina ... e a Síndrome de Down..* Tese de Doutorado: Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher/Instituto Fernandes Figueira/Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

CARR, D., 1986, *Time, Narrative, and History*. Bloomington: Indiana University Press.

CASTILLA, E. E. 2003, <http://www.sbgclin.org.br/>, Junho. 2003.

CERVANTES, A; GUEVARA-YANES, R; LOPEZ, M; MONROY, N; AGUINAGA, M; VALDEZ, H; SIERRA, C; CANUN, S; GUIZAR, J; NAVARRETE, C; ZAFRA, G; SALAMANCA, F; KOFMAN-ALFARO, S. 2001 PCR-PRINS-FISH analysis of structurally abnormal Sex chromosomes in eight patients with Turner phenotype. *Clinical Genetics* Nov, 60 (5):385-92.

CHAN, N. N.; VALLANCE, P.; COLHOUNT, H. M.; MacALLISTER, R. J.; HINGORI, A D. & CONWAY G. S. 2002, The effects of hormone replacement therapy on endothelial function in women with Turner's syndrome *Clinical Endocrinology* 56: 615-620.

CHERNAUSEK, S D; ATTIE, K M; CARA, J F; ROSENFELD, R G; FRANE, J; GENENTECH, INC. COLLABORATIVE STUDY GROUP; 2000 Growth hormone therapy of Turner syndrome :the impact of age of estrogen replacement on final height; *Journal Clinical Endocrinology & Metabolism* July, 85(7) : 2439-2445.

CLEMENT-JONES, M; SCHILLER, S; RAO, E; BLASCHKE, R J; ZUNIGA, A; ZELLE, R, R; ROBSON, S C; BINDER, G; GLASS, I; STRACHAN, T; LINDSAY, S; & RAPPOLD, G. A 2000 The short stature homeobox gene *SHOX* is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Human Molecular Genetics*. 9 (5): 695-702

- CONWAY, G. 2001 Oestrogen replacement in young women with Turner's syndrome, *Clinical Endocrinology (Oxf)*, feb ,54 (2): 157-8
- COSTA, A M. G.; LEMOS-MARINI, S. H. V.; BAPTISTA, M. T. M.; SANTOS, A.O  
MORCILLO, A M. ; MACIEL-GUERRA, A T & GUERRA JR., G. 2002. Densidade mineral óssea: estudo transversal em pacientes com Síndrome de Turner. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* ,46 (2):143-149.
- COURA, J R., 2002, Saúde e desenvolvimento social e científico *Ciências & Saúde*, 7 (1) :29-33
- DAVENPORT, M. L.; PUNYASAVATSUT, N.; STEWART, P. W.; GUNTHER, D. F.; SAVENDAHL, L.; SYBERT, V. P. 2002 Growth Failure in Early Life : an important manifestation of turner syndrome *Hormone Research*;57:157-164
- DÉCOURT, L.; SASSO, W S, ; CHIORBOLI, E; LIMA, M C & FERNANDES, J. M., 1954. Sobre o sexo genético nas pacientes com síndrome de Turner. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 1 (2): 203-206.
- DENNISTON, A 2001 Turner's Syndrome *Lancet* Dec, vol 358:2169-70
- ELLISON, J. W.; WARDAK, Z.; YOUNG, M. F.; ROBEY, P. G.; WEBSTER, M. & CHIONG, W. 1997, PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. *Human Molecular Genetics*, 6: 1341-1347.
- ELSHEIKH, M.; DUNGER, D. B.; CONWAY, G. S. & WASS, J. A. H., 2002. Turner's Syndrome in adulthood. *Endocrine Reviews*, Feb, 23 (1): 120-140.
- ELSHEIKH, M ; WASS. J. A H. & CONWAY, G. S.; 2001a, Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome- the association with karyotype. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 55:223-226

EL-SHEIKH, M.; BIRD, R.; CASADEI, B.; CONWAY, G. S.; & WASS, J. A. H. 2001b. Hypertension is a major risk factor for aortic root dilatation in women with Turner's syndrome. *Clinical Endocrinology* Feb, 54, n°2:69-73.

EL-SHEIKH, M.; HODSON, H. J. & WASS, J. A. H. 2001c Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome. *Clinical Endocrinology* 55:227-231

EL-SHEIKH, M.; BIRD, R.; CASADEI, B.; CONWAY, G. S.; & WASS, J. A. H. 2000 The effect of hormone replacement therapy on cardiovascular hemodynamics in women with Turner's syndrome. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism* Feb, 85 (2): 614-618.

EL-SHEIKH, M. & CONWAY, G. S. 1998 The impact of obesity on cardiovascular risk factors in Turner's syndrome. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 49: 447-450.

EVEN, L.; COHEN, A.; MARBACH, N.; BRAND, M.; KAULI, R.; SIPPELL, W.; HOCHBERG, Z. 2000 Longitudinal analysis of growth over the first 3 years of life in Turner's syndrome. *Journal Pediatrics*; 137: 460-4.

FORD, C. E.; JONES, K. W.; POLANI, P. E.; DE ALMEIDA, J. C. & BRIGGS, J. H., 1959 A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *The Lancet*, Apr, n.°1: 711-713.

GINZBURG, C., 1986. Sinais: raízes de um paradigma indiciário. In: *Mitos, Emblemas e Sinais. Morfologia e História* (Carlo Ginzburg), pp. 143-179, São Paulo: (Companhia das Letras)

GODOY ASSUMPÇÃO, J. G.; HACKEL, C.; MARQUES DE FARIA, A. P.; AND PALANDI DE MELO, M. 2000 Molecular mapping of an idic(Yp) chromosome in an Ullrich-Turner patient. *American Journal of Medical Genetics* Mar 13;91(2):95-98.

- GRAVHOLT, C. H.; NAERAA, R. W.; BRIXEN, K I M.; KASTRUP, K. W.; MOSEKILDE, L.; JØRGESEN, J. O L; CRISTIENSEN, J. S.; 2002a. Short-Term Growth Hormone Treatment In Girls With Turner Syndrome Decreases Fat Mass And Insulin Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study *Pediatrics*, Nov, 110 (5): 889-896.
- GRAVHOLT, C H; LARIDSEN, A L.; BRIXEN, K; MOSEKILDE, L; HEICKENDORFF, L & CHRISTIANSEN, J S. ,2002b Marked disproportionality in bones size and mineral ,and distinc abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult Turner Syndrome: a cross-sectional study. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism* June 87 (6):2798-2808.
- GRAVHOLT, C. H; FEDDER, J; NAERAA, R W and MULLER, J. 2000 Occurrence of Gonadoblastoma in females with Turner Syndrome and Y chromosome material: a population study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* Sep, 85(9): 3199-202.
- GRAVHOLT, C. H.; JUUL, S; NAERAA, R. W.& HANSEN, J. 1998a Morbity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* vol 51: 147-158.
- GRAVHOLT, C .H.;NAERAA, R. W.; NYHOLM, B; GERDES, L.U.; CHRISTIANSEN, E.; SCHMITZ, O. & CHRISTIASSEN, J. S. 1998.Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement. *Diabetes Care*, Jul.,21(7):1062-1070.
- GRAVHOLT, C. H. 2001.Medical problems of adult Turner's Syndrome *Hormone Research*, v 56, (suppl):44-50.
- GROUCHY, J.DE & TURLEAU, C., 1982. *Atlas de Maladies Chromossomiques*. Paris: L'expansion Cientifique Française.
- GUSSINYÉ, M; TERRADES, P; YESTE, D;VICENS-CALVET, E & CARRASCOSA, A, 2000. Low areal bone mineral density values in adolescents and young adult Turner

Syndrome patients increase after long-term transdermal estradiol therapy. *Hormone Research* 54: 131-135.

GUTTMANN, H; WEINER, Z; NIKOLSKI, E; ISH-SHALOM, S; ITSKOVITZ-ELDOR, J; AVIRAM, M; REISNER, S; HOCHBERG, Z. 2001 Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome. *Clinical Endocrinology (Oxf)* Feb, 54 (2): 159-64.

HALL, J. C. & LOPEZ-RANGEL, E., 1995 Introduction. In: *Turner Syndrome in a Life-span Perspective. Research and Clinical Aspects* (K. Albertsson-Wickland e M. Ranke, eds.): 3-9, Amsterdam: Elsevier.

HAMERTON, J. L.; DICKSON, J. M.; POLLARD, C. E.; GRIEVES, S. A. & SHORT, R. V., 1969. Genetic intersexuality in goats. *J. Reprod. Fert. (Suppl.)*, 7: 25-51)

HAMPL, R.; SNAJDEROVA, M; LEBL, J; LISA, L; DVORAKOVA, M; HILL, M; SULCAOVA, J & STARKA, L 2001 Sex hormone-binding globulin as a marker of the effect of hormonal treatment in Turner's syndrome *Endocrine Regulation* 2001 Mar; 35 (1):17-24.

HARAWAY, D. J, 1997 Modest Witness @ Second Millenium. *FemaleMan*® meets *oncomouse*™. *Feminism and Technoscience*. New York, London:Routledge.

HINDMARSH, P. C; 2000.What's best for bones in Turner syndrome? *Clinical Endocrinology* May 52 (5): 529-530.

HREINSSON, J G; OTALA, M; FRIDSTROM, M; BORGSTROM, B; RASMUSSEN, C; LUNDQVIST, M; TUURI, T; SIMBERG, N; MIKKOLA, M; DUNKEL, L & HOVATTA, O. 2002 Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism* Aug 87, (8):3618-23.

HSU, L. Y. F., 1992 Prenatal diagnosis of abnormalities through amniocentesis .In; Milunsky A, editor. *Genetic disorders and the fetus*, 3<sup>rd</sup> ed., Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.pp155-210.



Hsu.T. C., 1952. Mammalian chromosomes *in vitro*. The karyotype of man. *Hereditas*, 43: 167-172.

HUANG, B; THANGAVELU, M; BHATT, S; SANDLIN, C & WANG, S 2002 Prenatal diagnosis of 45,X and 45,X mosaicism: the need for thorough cytogenetic and clinical evaluations. *Prenat Diagn*. Feb: 22 (2): 105-10.

HULTCRANTZ, M. & SYLVÉN, L. 1995 Hearing problems in women with Turner syndrome. In: *Turner Syndrome in a Life-span Perspective. Research and Clinical Aspects* (K. Albertsson-Wickland e M. Ranke, eds.): 249-257, Amsterdam: Elsevier.

HUNTER, K. M., 1991, *Doctor's Stories. The Narrative Structures of Medical Knowledge*. Princeton University Press.

HYDÉN, L., 1997 Illness and narrative. *Sociology of Health and Illness*, v.19, n.º1: 49-64.

JACOBS, P A.& STRONG, J.A 1959 A case of human intersexuality having a possible XXY Sex-determining mechanism. *Nature*, 183:302-303.

JACOBS, P. A. 1979 The incidence and etiology of Sex chromosome abnormalities in man. *Birth Defects Orig Artic Ser* 15(1):3-14.

JOHNSTON, D. I; BETTS, P; DUNGER, D; BARNES, N; SWIFT, P. G. F; BUCKLER, J. M H; BUTLER, G E 2001 A multicentric trial of recombinant growth hormone and low dose oestrogen in Turner syndrome: near final height analysis. *Archives of Disease in Childhood*; 84:76-81

JOSS, E. E.; ZURBRUGG, R. P.; TONZ, O & MULLIS, P. E. 2000 Effect of growth hormone and oxandrolone treatment on glucose metabolism in Turner syndrome. A longitudinal study. *Hormone Research*; 53 (1): 1-8.

JUST, W.; ALMEIDA, J. C. C.; GOLDSCHMIDT, B. & VOGEL, W., 1994. The male pseudohermaphrodite XX polled goat is ZFY and SRY negative. *Hereditas*, 120: 71-75.

KENT-FIRST, M., 1999. In memoriam. Charles Edmund Ford Ph.D., FRS in loving memory of my mentor and friend. *Cytogenetics and Cell Genetics*, 85 (3/4): 193-195)

KLEINMAN, A. 1988. *The Illness Narratives. Suffering, Healing & the Human Condition*. New York: Basic Book

KOSHO, T.; MUROYA, K.; NAGAI, T.; FUJIMOTO, M.; YOKOYA, S.; SAKAMOTO, H.; HIRANO, T.; TERASAKI, H.; OHASHI, H.; NISHIMURA, G.; SATO, S.; MATSUO, N and OGATA, T 1999 *Journal Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84 12 4613-4321.

LANDIN-WILHELMSSEN, K.; BRYMAN, I & WILHELMSSEN, L. 2001. Cardiac malformation and Hypertension, but not metabolic risk factors, are common in Turner syndrome. *Journal Clinical Endocrinology & Metabolism* Sep, 86 (9) :4166-4170.

LEJEUNE, J.; GAUTIER, M. & TURPIN, R., 1959. Études des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *Comptes Rendus*, 248: 602.

LIN, A E. 2002 The heart of Turner syndrome: small matters. *Teratology* Aug; 66 (2):63-4

LIPPE, B., 1991. Turner syndrome. *Endocrinol Metabolism Clin North Am*, n.º20:121-152.

LLERENA Jr, J. C., 2002. Genética médica, Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS) e integralidade na atenção e no cuidado à saúde. *Ciência & Saúde Coletiva* 7 (1): 21-25.

LYON, M, 1963. Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome .In: *Papers on Human Genetics* (Samuel H. Boyer, IV, ed.), pp.250-266, Englewood Cliffs: Prentice-Hall

MANUEL, M; KATAYAMA, K. P; JONES, H. W 1976 The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome *American Journal of Obstetrics and Gynecology* Feb, 124 (3): 293-300

- MAROZZI, A.; MANFREDINI, E.; TIBILETTI, M. G.; FURLAN, D.; VILLA, N.; VEGETTI, W.; CROSIGNANI, P. G.; GINELLI, E.; MENEVERI, R. & DALPRA, L. 2000 Molecular definition of Xq common-deleted region in patient affected by premature ovarian failure. *Human Genetics*; 107 (4):304-11.
- MARTINS, R. R. S., RAMOS, H. I. B., LLERENA, J. C., ALMEIDA, J. C. C. 2003 Investigação clínica e genética em meninas com baixa estatura idiopática. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 47(6):684-694
- MASSA, G. G.; VERLINDE, F.; HEINRICHS, C., 2002 Screening for Turner's syndrome by chromosome analysis of all girls with short stature *Journal Pediatrics* Jan; 140 (1): 141-142.
- Mc DONOUGH, P G, 2000 editorial -Bone mineral density and Turner's Syndrome –any lessons to be learned about “menopausal osteoporosis” *Fertil Steril*, oct 74(4),: 845-6.
- MELTON III, L. J.; EDDY, D. M.; JOHNSTON JR, C. C. 1990. Screening for osteoporosis. *Annals of Internal Medicine*.112:516-28.
- MENDEZ, J. P.; ULHOA-AGUIRRE, A.; KOFMAN-ALFARO, S.; MUTCHINICK, O.; FERNANDEZ-DEL CASTILHO, C.; REYES, E. & PEREZ-PALACIOS, G. 1993 Mixed gonadal dysgenesis: clinical, cytogenetic, endocrinological, and histopathological findings in 16 patients *American Journal of Medical Genetics* 46 (3): 263-7.
- MIRANDA, E. E. 2003 <http://www.portaldafamilia.org/artigos/artigo122.shtml>
- MONEY, J. 1965, Lawson Wilkins In: *The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence* ( Lawson Wilkins.), pp. vii -xi 3<sup>a</sup> ed. Springfield: Charles C. Thomas Publisher.
- MONROY, N.; LOPEZ M.; CERVANTES, A.; GARCIA-CRUZ, D.; ZAFRA, G., CANUN, S.; ZENTENO, J. C. & KOFMAN-ALFARO, S.,. 2002 Microsatellite analysis in Turner Syndrome: Parental origin of X chromosomes and possible mechanism of formation of abnormal chromosomes. *American Journal of Medical Genetics*, 107 (3) :181-189.

MORAVA, E; HERMANN, R; CZAKO, M; SOLTESZ, G; KOSZTOLANYI, G 2000 Isodicentric Y chromosome in aUllrich-Turner patient without virilization. *American Journal of Medical Genetics* Mar, 13, 91(2): 99-101

NAERAA, R. W.; GRAVHOLT, C. H.; HANSEN, J.; NIELSEN, J. & JUUL, S., 1995 Mortality in Turner syndrome. In: *Turner Syndrome in a Life-span Perspective. Research and Clinical Aspects* ( K. Albertsson-Wickland e M. Ranke, eds.):323, Amsterdam: Elsevier.

NAS (National Agency of Science), 2002. www.nas.org.Out 2003.

NATHWANI, N C; UNWIN, R; BROOK, C G D & HINDMARSH, P C, 2000a Blood pressure and Turner Syndrome, *Clinical Endocrinology* , 52: 363-370.

NATHWANI, N C; UNWIN, R; BROOK, C G D & HINDMARSH, P C, 2000b The influence of renal and cardiovascular abnormalities on blood pressure in Turner syndrome. *Clinical Endocrinology*, 52: 371-377.

NIELSEN, J. & WOHLERT, M., 1991 Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: result from a 13- year incidence study in Arhus , Denmark *Hum Genet*, v. 87: 81-83.

NUSSBAUM, R. L; McINNES, R. R. & WILLARD, H. F, 2002 *Thompson & Thompson Genética Médica* .6ª Edição .Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

OGATA T, YOSHIZAWA A, MUROYA K, MATSUO N, FUKUSHIMA Y, RAPPOLD G, YOKOYA S.1995 Short stature in girl with a parcial monosomy of the pseudoautosomal region distal to DXYS15: further evidence for the assignment of the critical region for a pseudoautosomal growth gene(s) .*J Med Genet* 32,831-4

OGATA, T; MUROYA, K; MATSUO, N; SHINOHARA, O;YORIFUJI, T; NISHI, Y; HASEGAWA, Y; HORIKAWA, R; & TACHIBANA, K. 2001.Turner Syndrome and Xp

- deletions: clinical and molecular studies in 47 patients. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*, Nov, 86 (11):5498-5508.
- OGATA, T; MUROYA, K; SASAK, G; NISHIMURA, G; KITO, H & HATTORI, T. 2002 Sox nullizygoty and haploinsufficiency in a japanese family: implication for the development of Turner skeletal features. *Journal Clinical Endocrinology & Metabolism*. Mar; 87 (3): 1390-4.
- OPAS (Organização Pan-Americana de Saúde), 1984. *Prevenção e Controle de Enfermidades Genéticas e os Defeitos Congênitos*. Relatório de um Grupo de Consulta. OPAS Publicação Científica n. 460, Washington: OPAS.
- PAGE, D. C. 1987 Hypothesis: a Y chromosomal gene causes gonadoblastoma in dysgenetic gonads. *Development* 101 (suppl):151-155.
- PARTSCH, C. J; RAFFENBERG, U. & SIPPEL, W G. 2002 Screening for Turner's syndrome by chromosome analysis of all girls with short stature. *Journal Pediatrics* Jan; 140 (1):140-1.
- PASQUINO, A M; PUCARELLI, F P I & MUNICCHI, M S. Spontaneous pubertal development in Turner Syndrome 1997 *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism* vol 82:1810-1813.
- PENCHASZADEH, V B 2002, *Genética Humana Y Salud Pública Ciências & Saúde Coletiva*, 7(1): 33-36.
- PENCHASZADEH, V. B; CHRISTIANSON, A. L.; GIUGLIANI, R.; BOULYJENKOV, V. & KATZ, M., 1999. Services for the prevention and management of genetic disorders and birth defects in developing countries. *Community Genetics*, 2: 196-201.
- PETERSEN, A. & BUNTON, R., 2002. *The New Genetics and the Public's Health*. London: Routledge.

- PETZEL-ERLER, M. L., 2002, O papel crescente da genética e da biologia molecular na medicina e saúde pública para todas as populações . *Ciência & Saúde Coletiva*, 7(1): 37-39.
- POLANI, P. E; LESSOF, M. H. & BISHOP, P M. F. 1956. Colour blindness in ovarian agenesis (gonadal dysplasia). *Lancet*, 2: 118-120.
- POWELL, C. M., TAGGART, R. T., DRUMHELLER T. C., WANGSA D., QIAN, C, NELSON, L. M. & WHITE, B. J. 1994 Molecular and cytogenetic studies of an X;autosome translocation in a patient with premature ovarian failure and review of the literature. *American Journal of Medical Genetics*. Aug 1; 52(1):19-26.
- PRICE, D A; RANKE, M B 2001 Growth Hormone in Turner Syndrome *Arch Dis Child Jun*; 84 (6):825
- QUIGLEY, C. A;CROWE, B. J;ANGLIN, D. G;CHIPMAN, J. J; and US Turner Syndrome Study Group; ,2002 Growth Hormone and Low Dose Estrogen in Turner Syndrome : Results of a United States Multi-Center Trial to Near-Final Height; *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*, May, 87 (5): 2033-2041.
- RANKE, M. B. & SAENGER, P., 2001. Turner's syndrome. *The Lancet*, 358 (28):309-314.
- RANKE, M. B.; LINDBERG, A; CHATELAIN, P.; WILTON, P.; CUTFIELD, W.; ALBERTSON-WIKLAND, K.; PRICE, D A, 2000 Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models>KIGS International Board. Kabi International Growth Study. *Journal Clinical Endocrinology & Metabolism* 85 (11):4212-4218.
- RANKE, M. B.;PFLUGER, H; ROSENDAHL, W; STUBBE P, ENDERS H, BIERICH J R, MAJEWSKI F 1983 Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur Journal Pediatrics* Dec; 141(2):81-8

RAO, E.; WEISS, B.; FUKAMI, M.; RUMPI, A.; NIESLER, B.; MERTZ, A.; MUROYA, K.; BINDER, G.; KIRSH, S.; WINKELMANN, M.; NORDSIEK, G.; HEINRICH, U.; BREUNING, M. H.; RANKE, M. B.; ROSENTHAL, A.; OGATA, T. & RAPPOLD, G. A., 1997. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nature Genet*, 16: 54-63.

RAPPOLD, G A. 2000 The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Human Molecular Genetics* Mar 22, 9 (5) : 695-702.

REITER, E. O ;BLETEHEN, S. L.; BAPTISTA, J,; & PRICE, L., 2001 Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in turner's syndrome *Journal Clinical Endocrinology & Metabolism*, May 86 (5): 1936-1941.

RENNERT, O., 1995 Classics in Endocrinology *Endocrinologist*, vol 5: 329.

ROBINSON, A ;BENDER, B. G; LINDEN, M. G. 1992 Prognosis of prenatally diagnosed children with Sex chromosome aneuploidy (SGA). *American Journal of Medical Genetics* 44:365-368.

ROSENFELD, R G. 2001 Hypertension, aortic dilatation and aortic dissection in Turner syndrome: a potentially lethal triad. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. feb, 54 (2):155-6

ROSENFELD, R G; ATTIE, K. M; FRANE, J BRASEL J A, BURSTEIN S, CARA J F, CHERNAUSEK S, GOTLIN R W, KUNTZE J, LIPPE B M, MAHONEY C P, MOORE W V, SAENGER P, & JOHANSON A J. 1998 Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *Journal Pediatrics*; 132: 319-324.

ROSENFELD, R L; PEROVIC, N; DEVINE, N , 2000 Optimizing estrogen replacement in adolescent with Turner syndrome *Annals New York Academy of Sciences*. 900:213-4

RUBIN, K, 1998 Turner syndrome and osteoporosis: mechanisms and prognosis. *Pediatrics*, (suppl), 102: 481-485.