



Revista Paulista de Pediatria

ISSN: 0103-0582

rpp@spsp.org.br

Sociedade de Pediatria de São Paulo
Brasil

Trovó de Marqui, Alessandra Bernadete
Síndrome de Turner e polimorfismo genético: uma revisão sistemática
Revista Paulista de Pediatria, vol. 33, núm. 3, 2015, pp. 363-370
Sociedade de Pediatria de São Paulo
São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=406041528017>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica
Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto



REVISTA PAULISTA DE PEDIATRIA

www.rpped.com.br



ARTIGO DE REVISÃO

Síndrome de Turner e polimorfismo genético: uma revisão sistemática



Alessandra Bernadete Trovó de Marqui*

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brasil

Recebido em 18 de setembro de 2014; aceito em 29 de novembro de 2014
Disponível na Internet em 18 de fevereiro de 2015

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome de Turner;
Polimorfismo
genético;
Hormônio do
crescimento;
Aneuploidia

KEYWORDS

Turner syndrome;
Genetic
polymorphism;
Growth hormone;
Aneuploidy

Resumo

Objetivo: Apresentar os principais resultados dos estudos que investigaram polimorfismos genéticos em síndrome de Turner, bem como sua associação com alguns sinais clínicos e etiologia desse distúrbio cromossômico.

Fontes de dados: Revisão bibliográfica feita no PubMed, sem limite de período, com os seguintes termos: *Turner syndrome* and *genetic polymorphism*. Foram identificados 116 artigos e, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, 17 foram selecionados para leitura.

Síntese dos dados: Os polimorfismos investigados em pacientes com síndrome de Turner estavam relacionados com déficit de crescimento, que causou baixa estatura, densidade mineral óssea baixa, autoimunidade e anomalias cardíacas, que podem estar presentes com frequências significativas nas pacientes. Também foi verificado o papel dos polimorfismos de único nucleotídeo (SNPs) na etiologia da síndrome de Turner, ou seja, na não disjunção cromossômica.

Conclusões: Os polimorfismos genéticos parecem estar associados à síndrome de Turner. Entretanto, por conta dos poucos estudos publicados e dos achados contraditórios, pesquisas em diferentes populações são necessárias para esclarecer o papel dessas variantes genéticas para os sinais clínicos e a etiologia do distúrbio cromossômico.

© 2015 Associação de Pediatria de São Paulo. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Turner syndrome and genetic polymorphism: a systematic review

Abstract

Objective: To present the main results of the literature on genetic polymorphisms in Turner Syndrome and their association with the clinical signs and the etiology of this chromosomal disorder.

* Autor para correspondência.

E-mail: alessandratrovo@hotmail.com

Data Source: The review was conducted in the PubMed database without any time limit, using the terms *Turner syndrome* and *genetic polymorphism*. A total of 116 articles were found, and based on the established inclusion and exclusion criteria 17 were selected for the review.

Data synthesis: The polymorphisms investigated in patients with Turner Syndrome were associated with growth deficit, causing short stature, low bone mineral density, autoimmunity and cardiac abnormalities, which are frequently found in patients with Turner Syndrome. The role of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the etiology of Turner syndrome, i.e., in chromosomal nondisjunction, was also confirmed.

Conclusions: Genetic polymorphisms appear to be associated with Turner Syndrome. However, in view of the small number of published studies and their contradictory findings, further studies in different populations are needed in order to clarify the role of genetic variants in the clinical signs and etiology of the Turner Syndrome.

© 2015 Associação de Pediatria de São Paulo. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A descrição de pacientes do sexo feminino com síndrome de Turner (ST) foi publicada em 1938 por Henry Turner,¹ porém em 1930 o pediatra alemão Otto Ullrich já havia relatado um caso de uma menina de oito anos com sinais sugestivos de ST.² Por esse motivo, essa síndrome também é denominada Ullrich-Turner.

O distúrbio tem incidência de 1/2.500 meninas e os sinais clínicos incluem linfedema de mãos e pés, pescoço curto e alado, baixa implantação de cabelos na nuca, *cubitus valgus*, unhas hipoplásicas e hiperconvexas, micrognatia, palato alto e arcado, baixa estatura, disgenesia gonadal, amenorreia primária, infantilismo sexual, infertilidade, tórax em escudo, hipertelorismo mamário, anomalias cardíacas (coartação da aorta e defeitos no septo ventricular) e renais (rins em ferradura, duplicação uretral e agenesia unilateral do rim), múltiplos nevi pigmentados, escoliose, hipoplasia do quarto e quinto metacarpos ou metatarsos ou ambos. Também podem estar presentes os seguintes problemas: deficiência auditiva, hipertensão arterial, osteoporose, obesidade, distúrbios visuais, intolerância à glicose, dificuldades de aprendizagem, problemas psicossociais e doenças tireoidianas, entre outras doenças autoimunes.³ A ST é caracterizada por grande variabilidade fenotípica, pode se manifestar desde a forma clássica (meninas com atraso no desenvolvimento puberal e do crescimento) até aquelas com poucos sinais dismórficos e que são quase indistinguíveis da população geral.⁴ O diagnóstico definitivo da ST é feito por exame do cariótipo, que permite identificar a constituição cromossômica do indivíduo. A etiologia cromossômica da ST só foi elucidada em 1959, quando a primeira paciente foi investigada por citogenética e mostrou constituição cromossômica 45,X.⁵ Estudos brasileiros em pacientes com ST mostraram que o cariótipo 45,X, ou seja, monossomia do cromossomo sexual X, foi encontrado em 40%-60% das pacientes com ST, mas também são encontrados mosaicos e cariótipos com alterações estruturais, principalmente isocromossomo.^{4,6-8} Estudo retrospectivo indicou que o aprimoramento diagnóstico permitiu melhorar a qualidade do resultado citogenético da ST, com modificação da proporção entre os tipos de cariótipos observados e destaque para a redução progressiva na identificação de pacientes

45,X e aumento na detecção de cariótipos com aberrações estruturais.⁶

No Brasil, a idade média de diagnóstico da ST é por volta dos 12 anos^{4,7,9,10} e 25,3% e 51,1% das pacientes foram diagnosticadas respectivamente na infância (1-11 anos) e adolescência (12-18 anos), por conta de baixa estatura.⁷ Nesse sentido, é importante avaliar meninas com baixa estatura, independentemente da presença de quadro dismórfico típico e atraso puberal, com solicitação do exame do cariótipo para confirmação ou exclusão da ST. Ainda, os autores chamam a atenção para que neonatologistas e pediatras permaneçam atentos quanto à possibilidade da existência de síndromes genéticas como a ST, tendo em vista que os principais sinais estão presentes desde o nascimento, mas não são valorizados nessa época.⁷ Desse modo, é necessário o aprimoramento da formação médica para reconhecer o espectro de manifestações clínicas dessa síndrome cromossômica. Além da dificuldade dos médicos no diagnóstico precoce dessa condição genética, outros fatores associados a atraso no diagnóstico da ST incluem déficit de crescimento menos acentuado, presença de sinais puberais espontâneos, determinantes socioeconômicos e ausência de distorções evidentes.^{4,10}

O diagnóstico precoce da ST é imprescindível porque também permite a identificação de anomalias congênitas e adquiridas e possibilita detectar casos com sequências do cromossomo Y no cariótipo, o qual está associado ao gonadoblastoma, um tumor com alto potencial de transformação maligna que pode ser evitado com gonadectomia profilática,¹¹ além de permitir tratamentos hormonais com hormônio de crescimento (GH) e oxandrolona¹² e estrógeno/progestágeno^{12,13} para, respectivamente, elevar a estatura final e acentuar os caracteres sexuais secundários em idade cronológica adequada. Assim evitam-se danos adicionais à saúde das pacientes. Portanto, um diagnóstico precoce e preciso é importante para sucesso da abordagem terapêutica. Vale ressaltar que não há um cariótipo e nem fenótipo clássicos associados à ST e o diagnóstico nem sempre salta aos olhos, mas deve ser buscado ativamente, tanto do ponto de vista clínico quanto citogenético.⁶

Além disso, a ST é um distúrbio genético e os polimorfismos de único nucleotídeo (SNPs: *single nucleotide polymorphisms*) podem estar envolvidos na sua etiologia. Os

SNPs, definidos como uma variação que pode ocorrer em um a cada 1.000 pares de base, são comuns no genoma humano e estão envolvidos em diversas doenças humanas. Eles correspondem a alterações genéticas presentes em mais de 1% da população e podem se localizar em várias regiões do gene: promotora, codificadora e não codificadora. Os SNPs na região promotora e codificadora têm maior probabilidade de modificar o funcionamento do gene e, consequentemente, a proteína formada.¹⁴

Nesse contexto, este trabalho tem por objetivo revisar os principais resultados dos estudos que investigaram polimorfismos genéticos em ST, bem como sua associação com alguns sinais clínicos e etiologia desse distúrbio cromossômico.

Método

Trata-se de um estudo do tipo revisão bibliográfica, com abordagem descritiva. Foi feita uma pesquisa no PubMed, em julho de 2014, sem limite de período, com os seguintes termos: *Turner syndrome and genetic polymorphism*. A PubMed foi a base de dados escolhida para essa revisão sistemática por ser mais abrangente e internacionalmente usada em pesquisas na área da saúde.

Os critérios de inclusão foram: artigos intimamente relacionados ao tema. A seleção foi baseada nos títulos e/ou resumos, na disponibilidade do artigo completo e na publicação nos idiomas inglês e/ou português. Foram excluídos aqueles que não cumpriram os critérios anteriormente estabelecidos.

Foram encontrados 116 artigos. Desses, 14 foram selecionados e 102 excluídos. Dos excluídos, em 21 deles o termo Turner constava na lista de autores. As referências bibliográficas dos artigos incluídos também foram consultadas para identificar estudos relevantes não detectados na busca eletrônica. Com base nos critérios de inclusão estabelecidos, foram selecionados mais três estudos, totalizando 17.

Resultados

Os principais resultados dos 17 estudos¹⁵⁻³¹ incluídos nesta revisão sistemática estão apresentados na [tabela 1](#).

Discussão

A presente pesquisa é um artigo de revisão sobre estudos da contribuição dos polimorfismos nas manifestações da ST, na etiologia e na resposta ao tratamento. Os SNPs apresentados na [tabela 1](#) se relacionam ao déficit de crescimento, que ocasiona baixa estatura, densidade mineral óssea baixa, autoimunidade e anomalias cardíacas, características essas presentes com frequências significativas nas pacientes com ST. Também foi verificado o papel dos polimorfismos na etiologia da ST, ou seja, na não disjunção cromossômica.

Baixa estatura

A ST tem como um dos principais sinais clínicos a baixa estatura, que esteve presente em 97% e 100% das pacientes com ST investigadas.^{7,8} Desse modo, a terapia com hormônio de crescimento (GH) é aplicada a essas pacientes para

aumentar sua estatura adulta final. O GH exerce suas funções biológicas por ligação direta com o GHR (*growth hormone receptor*) ou indireta, via IGF-1 (*insulin-like growth factor*) em sinergia.³² Portanto, polimorfismos em GHR podem afetar a resposta à terapia GH em pacientes com ST. O gene GHR está localizado em 5p13.1-p12 e tem duas isoformas diferentes: a completa ou *full-length* (GHRfl) e aquela com deleção do exon 3 (GHRd3). Três genótipos possíveis podem ser observados: fl/fl, fl/d3 e d3/d3, esse último aquele com menor frequência. O polimorfismo GHRd3 foi avaliado em sete estudos quanto à sua influência na resposta à terapia com hormônio de crescimento recombinante humano (rhGH) em pacientes com ST. Quatro estudos investigaram esse SNP isoladamente^{15,17,19} e, em três, seu papel isolado e em combinação com polimorfismos nos genes VDR (*vitamin D receptor*), IGFBP3 (*insulin-like growth factor binding protein*) e SOCS2 (*suppressor of cytokine signaling*) via interação gene-gene.^{18,20,21} Os resultados obtidos pelos grupos alemão^{15,16} e brasileiro^{20,21} relataram associação positiva dos SNPs investigados com crescimento e resposta à terapia rhGH. O gene VDR é importante para a estatura porque interfere na homeostase de cálcio e fosfato, com influência no crescimento esquelético.¹⁸ Além disso, polimorfismos herdados no gene VDR podem afetar a sinalização IGF e, por sua vez, a resposta a rhGH em pacientes com deficiência de GH e ST. Os polimorfismos -202 A/C IGFBP3 e SOCS-2 estão envolvidos na farmacogenética de rhGH e na regulação negativa da sinalização GHR, respectivamente.^{20,21} Em um desses estudos, os autores sugerem o uso desses marcadores genéticos para identificar, entre os pacientes tratados com rhGH, aqueles geneticamente predispostos a ter resultados menos favoráveis.²¹ A homozigose para o alelo d3-GHR foi relacionada com regulação de peso e com o índice de massa corpórea (IMC) em ST por um estudo,¹⁶ mas não por outro.¹⁷ Em relação ao crescimento, polimorfismos no gene GHR contribuíram para a resposta à terapia isoladamente¹⁵ ou em combinação.^{20,21} Um dos estudos²⁰ comentou que os possíveis motivos para uma ausência de correlação em dois estudos prévios incluíam o número pequeno de pacientes avaliadas¹⁸ e o fato de poucos indivíduos serem portadores do alelo d3.¹⁷ Esse último estudo relatou que os genótipos do gene *GHR* não puderam ser divididos em três grupos em consequência da baixa frequência do alelo d3, o que poderia ter induzido a resultados negativos.¹⁷ Os três estudos que revelaram associação negativa do polimorfismo d3-GHR foram conduzidos na Coreia, Venezuela e Turquia.¹⁷⁻¹⁹ Um deles¹⁸ relatou que seu estudo foi limitado pelo tamanho da amostra. Entretanto, os achados foram produto de um estudo prospectivo,¹⁸ mas as pesquisas prévias eram retrospectivas.¹⁵⁻¹⁷ A necessidade de estudos prospectivos foi referida por duas pesquisas.^{17,20} Uma das formas de elevar a casuística é fazer estudos multicêntricos, como aqueles conduzidos por Ko et al.¹⁷ e Bas et al.,¹⁹ ambos retrospectivos. No primeiro estudo, as 175 pacientes com ST foram provenientes de 20 hospitais da Coreia.¹⁷ A pesquisa publicada em 2012 referiu incluir o maior número de pacientes entre os estudos feitos até o momento, mas avaliou apenas 43 pacientes com ST,¹⁹ número esse semelhante a estudos não multicêntricos.^{15,16} Por conta da dificuldade de se obter amostras grandes e homogêneas de pacientes com ST e deficiência de GH, estudos multicêntricos e/ou metanálises

Tabela 1 Síntese dos principais resultados dos 17 estudos que avaliaram polimorfismos genéticos em síndrome de Turner

Gene/Referência	Tamanho amostral	Origem	Principais achados ou conclusão
GHR Binder et al. ¹⁵	53 meninas com baixa estatura por ST 60 crianças nascidas pequenas para IG 62 controles	Alemanha	Meninas com ST tratadas com terapia rhGH e portadoras de um ou dois alelos d3 mostraram aumento na velocidade de crescimento, excederam a previsão de crescimento e exibiram um ganho de 1,5cm de altura.
GHR Binder et al. ¹⁶	48 mulheres com ST	Alemanha	A homozigose para d3-GHR foi associada a ganho de estatura e a média de peso e IMC foram menores no grupo d3/d3 em pacientes sob terapia com GH.
GHR Ko et al. ¹⁷	175 pacientes com ST 100 controles	Coreia	O genótipo d3-GHR não foi associado a crescimento e peso (IMC) em pacientes com ST sob terapia GH.
GHR e VDR Alvarez-Nava et al. ¹⁸	28 crianças com GHD 25 pacientes com ST 100 adultos saudáveis	Venezuela	Os polimorfismos, tanto individualmente ou combinados, não contribuíram para a resposta à terapia GH.
GHR Bas et al. ¹⁹	218 pacientes com GHD 43 pacientes com ST 477 adultos controles	Turquia	A resposta à terapia GH não depende dos genótipos d3-GHR.
GHR e IGFBP3 Braz et al. ²⁰	112 pacientes com ST	Brasil	Pacientes portadoras de pelo menos um alelo GHR-d3 ou -202 A IGFBP3 apresentaram velocidade de crescimento mais elevada e tornaram-se adultas mais altas que aquelas homozigotas para GHR-fl ou -202 C IGFBP3, sendo esses últimos associados com resultados de crescimento menos favoráveis após tratamento com rhGH.
GHR, IGFBP3 e SOCS2 Braz et al. ²¹	65 pacientes com ST 47 pacientes com GHD	Brasil	O polimorfismo SOCS2 isolado (alelo C) teve influência na estatura adulta. As homozigoses SOCS2 – T, GHR-fl e -202 C IGFBP3 constituíram genótipos desfavoráveis para estatura adulta.
VDR Peralta-López et al. ²²	65 mulheres com ST 110 mulheres saudáveis	Argentina	Os polimorfismos BsmI e FokI, genótipos bb e ff respectivamente, foram associados a DMO mais baixa, enquanto o sítio polimórfico ApaI não. A osteocalcina e β -CrossLaps, marcadores de formação e reabsorção óssea, respectivamente, foram similares nas pacientes com ST, independentemente do genótipo.
VDR Peralta-López et al. ²³	55 pacientes com ST 59 mulheres controles	Argentina	Pacientes portadoras do genótipo GG do polimorfismo Cdx2 exibiram níveis mais elevados de osteocalcina e β -CrossLaps, ou seja, de marcadores de formação e reabsorção óssea, respectivamente.
ER- α Sowinska-Przepiera et al. ²⁴	32 pacientes com ST 82 mulheres controles saudáveis	Polônia	Os genótipos homozigotos recessivos (xx e pp) dos polimorfismos XbaI e PvuII foram considerados como bons marcadores de mineralização óssea em pacientes sob terapia com estroprogestágeno.
VDR Bianco et al. ²⁵	101 mulheres com ST 133 mulheres férteis saudáveis sem história de doença autoimune	Brasil	A análise individual dos quatro polimorfismos (ApaI, TaqI, FokI e BsmI) e por haplótipo não revelou qualquer associação com anormalidades na tireoide e ST.

Tabela 1 (Continuação)

Gene/Referência	Tamanho amostral	Origem	Principais achados ou conclusão
PTPN22 Bianco et al. ²⁶	142 mulheres com ST 180 mulheres saudáveis e férteis sem história de doença autoimune	Brasil	As frequências genotípicas do polimorfismo C1858T foram estatisticamente diferentes em ST, o que sugere que esse SNP pode ser um fator genético importante que predispõe a risco para doença autoimune em pacientes brasileiras com ST.
AT2R Struwe et al. ²⁷	97 pacientes com CoA 28 pacientes com ST 10 pacientes com CoA e ST 96 crianças saudáveis	Alemanha	A transição A→G na posição 1675 no intron 1 do gene AT2R não está associada a patogênese da CoA e/ou ST.
MTHFR Santos et al. ²⁸	49 pacientes com ST 200 indivíduos aparentemente saudáveis	Brasil	Indivíduos com ST apresentaram um aumento na frequência do genótipo homozigoto C677T, o que indica ser um fator de risco para não disjunção cromossômica por diminuir a atividade da enzima MTHFR.
MTHFR Oliveira et al. ²⁹	140 pacientes com ST 209 mulheres férteis, saudáveis e sem prole com aneuploidia cromossômica	Brasil	Nas pacientes com ST, o genótipo 1298CC foi mais frequente e associado a risco elevado de aneuploidia.
MTHFR Oliveira et al. ³⁰	78 mulheres com ST 372 indivíduos saudáveis sem história pessoal ou familiar de doença cardiovascular e câncer	Brasil	O polimorfismo MTHFR A1298C (alelo C) e os dois haplótipos CC e TC dos SNPs MTHFR, C677T e A1298C também foram associados a ST.
EFHC2 Zinn et al. ³¹	97 pacientes brancas com ST	Estados Unidos	O polimorfismo rs7055196 não foi associado a ST.

ST, síndrome de Turner; rhGH, hormônio de crescimento recombinante humano; GH, hormônio de crescimento; IMC, índice de massa corpórea; GHD, deficiência de GH; DMO, densidade mineral óssea; CoA, coartação da aorta; SNPs, *single nucleotide polymorphisms*; IG, idade gestacional.

são necessários para confirmar o papel desse polimorfismo na farmacogenética rhGH.²¹ Vale ainda destacar que, em relação ao tratamento com GH em crianças com ST, dois estudos recentes que empregaram métodos farmacogenômicos foram publicados pelo mesmo grupo de pesquisadores, com vistas a instituir uma terapia individualizada.^{33,34}

Associações positivas foram relatadas apenas para populações de mesma origem étnica.^{15,16,20,21} Apesar dos resultados contraditórios em relação ao polimorfismo GHRd3, uma revisão recente apresentou as implicações na prática clínica desse SNP e concluiu que se constitui em fator preditivo de melhor resposta ao tratamento de reposição hormonal em pacientes com baixa estatura.³² Outros dois estudos do tipo metanálise,^{35,36} feitos por grupos independentes, também confirmaram a influência desse polimorfismo na resposta ao crescimento em crianças com baixa estatura tratadas com rhGH. No entanto, nessas duas

metanálises foram incluídos no máximo três estudos do efeito da terapia rhGH e sua relação com o genótipo d3-GHR em ST, o que ressalta a necessidade de investigações adicionais.^{35,36}

Densidade mineral óssea

Pacientes com ST exibem densidade mineral óssea (DMO) baixa, mas que pode ser mantida em níveis normais se as pacientes seguirem um estilo de vida saudável, com a prática regular de exercício físico, introdução precoce de uma dose adequada de estrógenos (terapia de reposição hormonal) e ingestão de cálcio e vitamina D.^{3,37} O gene VDR se liga à forma ativa da vitamina D para modular a transcrição gênica. A vitamina D, por sua vez, é um hormônio esteroide que regula o metabolismo ósseo, a resposta

imune, a proliferação e a diferenciação celular.³⁸ A deficiência de vitamina D está associada a aumento no risco de fraturas, doenças autoimunes, diabetes tipo 1 e 2, hipertensão e doença cardíaca,³⁸ características clínicas presentes em pacientes com ST.³ Diante do exposto, o gene VDR foi investigado em quatro estudos, um deles associado a crescimento,¹⁸ dois com DMO^{22,23} e um com anomalias da tireoide.²⁵ Os polimorfismos BsmI, FokI e Cdx2 foram associados positivamente à densidade óssea e a detecção precoce desses polimorfismos poderia ser útil para prever osteopenia grave em pacientes com ST.^{22,23} Outra pesquisa mostrou associação positiva entre polimorfismos no gene ER- α (*estrogen receptor-alpha*) e DMO em pacientes com ST submetidas a tratamento com estroprogestágeno.²⁴ As pacientes com ST exibem deficiência estrogênica como consequência da falência ovariana e o hipostrogenismo desempenha um papel vital nos distúrbios de mineralização óssea. Assim, a terapia de reposição hormonal com estrógeno contribui para o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, apri-mora o pico de massa óssea e previne a osteoporose.³⁹

Autoimunidade

Pacientes com ST exibem um risco elevado para doenças autoimunes. As mais comuns são aquelas relacionadas à tireoide. Estudo descritivo mostrou que anomalias cardiovasculares (45%), otites (43%), disfunção da tireoide (33%) e hipertensão arterial (26,6%) foram as alterações clínicas mais frequentes nas 42 pacientes com ST investigadas.⁸ Polimorfismos nos genes VDR e PTPN22 (*protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22*) foram investigados pelo mesmo grupo de pesquisadores para verificar sua associação com doenças autoimunes da tireoide em pacientes com ST.^{25,26} A variação alélica do gene PTPN22, C1858T, se relacionou com o risco de doenças autoimunes em pacientes brasileiras com ST.²⁶ O estudo publicado em 2012 relatou que uma de suas principais limitações foi o número reduzido de pacientes com ST e disfunções da tireoide – apenas 22 –, o que reduziu o poder estatístico para detectar associações entre os polimorfismos do gene VDR e doenças autoimunes em ST.²⁵ Entretanto, ambas as pesquisas sugerem estudos adicionais que envolvam um número maior de pacientes para avaliar se essa associação é ou não real.

Malformações cardiovasculares

As malformações cardiovasculares são as que mais contribuem para a morbidade e a mortalidade em meninas com ST, especialmente em consequência de risco de dissecação aórtica. Podem, portanto, alterar a expectativa de vida dessas pacientes.⁴⁰ As mais frequentes são coartação da aorta (CoA), válvula aórtica bicúspide e coração esquerdo hipoplásico.³ A CoA e a válvula aórtica bicúspide estiveram presentes em 6,9% e 21%, respectivamente, das 233 pacientes francesas com ST avaliadas para achados cardiovasculares.⁴¹ Suas frequências foram de 19% cada em outro estudo.⁹ Um gene associado a doenças cardiovasculares é o AT2R (*angiotensin type 2 receptor*); no entanto, o polimorfismo A→G não parece envolvido na patogênese da CoA em indivíduos com e sem ST.²⁷ Um estudo recente mostrou que 5,3% das meninas com CoA foram diagnosticadas

com ST quando foi feito o cariótipo. Os autores concluem que todas as meninas com CoA devem fazer o cariótipo, com contagem mínima de 50 células, no momento do diagnóstico da cardiopatia.⁴²

Estudos prévios têm demonstrado que: 1) o ácido fólico previne defeitos cardíacos congênitos; 2) níveis de homocisteína têm forte correlação com a gênese da doença cardiovascular e 3) a deficiência de hormônios sexuais femininos é um fator importante para aumento de homocisteína.^{30,43} No entanto, os polimorfismos C677T e A1298C do gene MTHFR (5,10-*methylenetetrahydrofolate reductase*) não foram relacionados com níveis de homocisteína em pacientes brasileiras com ST e esses não foram mais altos em pacientes com o haplótipo de risco.³⁰ Ainda em relação ao risco de defeitos cardíacos congênitos, o rompimento da via do folato contribuiu para a incidência de defeito do septo atrioventricular em indivíduos com síndrome de Down.⁴⁴ Seria interessante um estudo com esse enfoque em ST por conta da alta incidência de anomalias cardíacas nesse grupo de pacientes.

Não disjunção cromossômica

A ST é uma aneuploidia causada por não disjunção cromossômica, que ocorre quando os cromossomos homólogos ou as cromátides irmãs falham em se separar. A idade materna avançada é um fator de risco. Polimorfismos genéticos que alteram enzimas envolvidas no metabolismo do folato, como a enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), podem levar à hipometilação do DNA e aumentar o risco de não disjunção cromossômica e, consequentemente, de ST. O gene MTHFR está localizado em 1p36.3 e inclui dois polimorfismos: a substituição de citosina por timina no nucleotídeo 677 (C677T) e de adenina por citosina no nucleotídeo 1298 (A1298C), o que resulta em diminuição da atividade da enzima MTHFR e interfere no metabolismo do folato. Três estudos analisaram polimorfismos nesse gene em pacientes brasileiras com ST.²⁸⁻³⁰ Os resultados em relação à contribuição desses polimorfismos para a etiologia da ST são conflitantes, uma vez que o SNP C677T foi associado à ST em um estudo²⁸ e nos outros o A1298C.^{29,30} Três estudos independentes do tipo metanálise⁴⁵⁻⁴⁷ associaram positivamente o MTHFR C677T e a síndrome de Down: um deles incluiu 28 estudos caso-controle⁴⁵ e o outro 22 estudos para MTHFR C677T e 15 para o MTHFR A1298C.⁴⁷

Os polimorfismos genéticos aqui apresentados parecem influenciar a gravidade de manifestações clínicas da ST, assim como a resposta ao tratamento. Nesse sentido, estudos futuros poderiam indicar seu uso na prática clínica como marcadores moleculares de diagnóstico e prognóstico. Outro achado interessante é que uma análise detalhada da [tabela 1](#) mostra que 41% (7/17) dos estudos sobre polimorfismos genéticos em ST foram conduzidos por pesquisadores brasileiros. No Brasil há uma grande miscigenação e os polimorfismos genéticos estão relacionados com a origem étnica. No entanto, apenas um dos estudos comentou brevemente que o país é uma nação heterogênea, composta de diversas populações.³⁰ É consenso na literatura a necessidade de avaliação do mesmo polimorfismo em diferentes populações, pois uma associação genética, embora válida para uma população específica, pode não ser relevante para

indivíduos de outra etnia. A estratificação dos grupos quanto à etnia não é tão simples, pois nem a cor da pele nem a região de origem podem adequadamente diferenciar uma população miscigenada.⁴⁸

Outra questão importante, abordada em apenas poucos estudos,^{18,25} se refere à limitação dos estudos em relação ao tamanho amostral. A totalidade dos artigos inclusos nesta revisão referiu, no capítulo de Discussão, a necessidade de trabalhos futuros, mas não apresentou a descrição de possíveis fontes de erro e seu efeito sobre os dados. Em relação à casuística, pesquisas com polimorfismos genéticos em doenças humanas devem apresentar o poder estatístico definido como a probabilidade do estudo de detectar um efeito quando esse existe. Uma crítica aos 17 artigos científicos aqui apresentados é que apenas um deles estabeleceu o poder estatístico.²⁵

Conclusão

Os polimorfismos genéticos parecem estar associados à ST, uma vez que a maioria dos estudos revelou associação positiva (11/17). Entretanto, por conta de poucos estudos publicados e dos achados contraditórios, provavelmente em virtude de diferenças na etnia das casuísticas analisadas, pesquisas em diferentes populações são necessárias com a finalidade de esclarecer o papel desses SNPs para os sinais clínicos e etiologia desse distúrbio cromossômico. Ainda, são necessários estudos multicêntricos com um número grande de pacientes com ST para que os resultados tenham poder estatístico, o que é importante em pesquisas com polimorfismos genéticos em doenças humanas.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflitos de interesse

A autora declara não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*. 1938;23:566–74.
2. Ullrich O. Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen. *Eur J Pediatr*. 1930;49:271–6.
3. Santos V, Marçal M, Amaral D, Pina R, Lopes L, Fonseca G. Turner syndrome. From child to adult. A multidisciplinary approach. *Acta Med Port*. 2010;23:873–82.
4. Carvalho AB, Guerra-Junior G, Baptista MT, Marques-de-Faria AP, Lemos-Marini SH, Maciel-Guerra AT. Turner syndrome: a pediatric diagnosis frequently made by non-pediatricians. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86:121–5.
5. Ford CE, Jones KW, Polani PE, De Almeida JC, Briggs JH. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet*. 1959;1:711–3.
6. Barros BA, Maciel-Guerra AT, De Mello MP, Coeli FB, Carvalho AB, Viguetti-Campos N, et al. The inclusion of new techniques of chromosome analysis has improved the cytogenetic profile of Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53:1137–42.
7. Jung MP, Amaral JL, Fontes RG, Costa AT, Wuillaume SM, Cardoso MH. Diagnosis of Turner's Syndrome: the experience of the Rio de Janeiro State Institute of Diabetes and Endocrinology between 1970 and 2008. *Rev Bras Mater Infant*. 2010;10:117–24.
8. De Araújo C, Galera BB, Galera MF, De Medeiros SF. Clinical and cytogenetic aspects of the Turner syndrome in the Brazilian Western region. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32:381–5.
9. Carvalho AB, Guerra Júnior G, Baptista MT, De Faria AP, Marini SH, Guerra AT. Cardiovascular and renal anomalies in Turner syndrome. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56:655–9.
10. Miguel Neto J, Marini SH, Faria AP, Guerra Júnior G, Guerra AT. Variables associated with diagnostic delay in Turner syndrome. *Rev Paul Pediatr*. 2011;29:67–72.
11. Oliveira RM, Verreschi IT, Lipay MV, Eça LP, Guedes AD, Bianco B. Y chromosome in Turner syndrome: review of the literature. *Sao Paulo Med J*. 2009;127:373–8.
12. Fonteles AV, Dondoni RS, Boguszewski MC, Nesi-França S, Marques-Pereira R, Sandrini Neto R, et al. Final height (FH) in Turner syndrome (TS): experience of 76 cases followed at the Pediatric Endocrinology Unit, Hospital de Clinicas. Federal University of Paraná. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55:318–25.
13. Negreiros LP, Bolina ER, Guimarães MM. Pubertal development profile in patients with Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27:845–9.
14. Strachan T, Read A. *Genética molecular humana*. 4th ed Porto Alegre: Artmed; 2012.
15. Binder G, Baur F, Schweizer R, Ranke MB. The d3-growth hormone (GH) receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:659–64.
16. Binder G, Trebar B, Baur F, Schweizer R, Ranke MB. Homozygosity of the d3-growth hormone receptor polymorphism is associated with a high total effect of GH on growth and a low BMI in girls with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68:567–72.
17. Ko JM, Kim JM, Cheon CK, Kim DH, Lee DY, Cheong WY, et al. The common exon 3 polymorphism of the growth hormone receptor gene and the effect of growth hormone therapy on growth in Korean patients with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72:196–202.
18. Alvarez-Nava F, Marcano H, Pardo T, Paoli M, Gunczler P, Soto M, et al. GHR and VDR genes do not contribute to the growth hormone (GH) response in GH deficient and Turner syndrome patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23:773–82.
19. Baş F, Darendeliler F, Aycan Z, Çetinkaya E, Berberoğlu M, Sıklar Z, et al. The exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism and response to growth hormone therapy in growth hormone deficiency and Turner syndrome: a multicenter study. *Horm Res Paediatr*. 2012;77:85–93.
20. Braz AF, Costalonga EF, Montenegro LR, Trarbach EB, Antonini SR, Malaquias AC, et al. The interactive effect of GHR-exon 3 and -202 A/C IGFBP3 polymorphisms on rhGH responsiveness and treatment outcomes in patients with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E671–7.
21. Braz AF, Costalonga EF, Trarbach EB, Scalco RC, Malaquias AC, Guerra-Junior G, et al. Genetic predictors of long-term response to growth hormone (GH) therapy in children with GH deficiency and Turner syndrome: the influence of a SOCS2 polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E1808–13.
22. Peralta López M, Miras M, Silvano L, Pérez A, Muñoz L, Centeno V, et al. Vitamin D receptor genotypes are associated with bone mass in patients with Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24:307–12.
23. Peralta López M, Centeno V, Miras M, Silvano L, Pérez A, Muñoz L, et al. Association of vitamin D receptor gene Cdx2 polymorphism with bone markers in Turner syndrome patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25:669–71.

24. Sowińska-Przepiera E, Andrysiak-Mamos E, Chelstowski K, Adler G, Friebe Z, Syrenicz A. Association between ER- α polymorphisms and bone mineral density in patients with Turner syndrome subjected to estroprogestagen treatment – a pilot study. *J Bone Miner Metab.* 2011;29:484–92.
25. Bianco B, Verreschi IT, Oliveira KC, Guedes AD, Barbosa CP, Lipay MV. Analysis of vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms in Turner syndrome patients. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28:326–9.
26. Bianco B, Verreschi IT, Oliveira KC, Guedes AD, Galera BB, Galera MF, et al. PTPN22 polymorphism is related to autoimmune disease risk in patients with Turner syndrome. *Scand J Immunol.* 2010;72:256–9.
27. Struwe E, Krammer K, Dötsch J, Metzler M, Dörr HG, Cesnjevar R, et al. No evidence for angiotensin type 2 receptor gene polymorphism in intron 1 in patients with coarctation of the aorta and Ullrich-Turner syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2006;27:636–9.
28. Santos K, Lemos-Marini SH, Baptista MT, Bonadia LC, Pinto Júnior W, Bertuzzo CS. Frequency of 677C \rightarrow T and 1298A \rightarrow C polymorphisms in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in Turner syndrome individuals. *Genet Mol Biol.* 2006;29:41–4.
29. Oliveira KC, Bianco B, Verreschi IT, Guedes AD, Galera BB, Galera MF, et al. Prevalence of the polymorphism MTHFR A1298C and not MTHFR C677T is related to chromosomal aneuploidy in Brazilian Turner Syndrome patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52:1374–81.
30. Oliveira KC, Verreschi IT, Sugawara EK, Silva VC, Galera BB, Galera MF, et al. C677T and A1298C polymorphisms of MTHFR gene and their relation to homocysteine levels in Turner syndrome. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012;16:396–400.
31. Zinn AR, Kushner H, Ross JL. EFHC2 SNP rs7055196 is not associated with fear recognition in 45, X Turner syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B:507–9.
32. Andrade RM, Rozza RE, Geller M, Cunha KS. Polimorfismo GHRd3 e suas implicações na prática clínica. *J Bras Med.* 2012;100:41–5.
33. Clayton P, Chatelain P, Tatò L, Yoo HW, Ambler GR, Belgorosky A, et al. A pharmacogenomic approach to the treatment of children with GH deficiency or Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:277–89.
34. Stevens A, Clayton P, Tatò L, Yoo HW, Rodriguez-Arnao MD, Skorodok J, et al. Pharmacogenomics of insulin-like growth factor-I generation during GH treatment in children with GH deficiency or Turner syndrome. *Pharmacogenomics J.* 2014;14:54–62.
35. Wassenaar MJ, Dekkers OM, Pereira AM, Wit JM, Smit JW, Biermasz NR, et al. Impact of the exon 3-deleted growth hormone (GH) receptor polymorphism on baseline height and the growth response to recombinant human GH therapy in GH-deficient (GHD) and non-GHD children with short stature: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3721–30.
36. Renehan AG, Solomon M, Zwahlen M, Morjaria R, Whatmore A, Audí L, et al. Growth hormone receptor polymorphism and growth hormone therapy response in children: a Bayesian meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2012;175:867–77.
37. Cleemann L, Hjerrild BE, Lauridsen AL, Heickendorff L, Christiansen JS, Mosekilde L, et al. Long-term hormone replacement therapy preserves bone mineral density in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:251–7.
38. Basit S. Vitamin D in health and disease: a literature review. *Br J Biomed Sci.* 2013;70:161–72.
39. Gallicchio CT, Alves ST, Guimarães MM. Indução da puberdade e terapia de reposição hormonal na síndrome de Turner. *Femina.* 2008;36:677–81.
40. Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome-integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocr Rev.* 2012;33:677–714.
41. Donadille B, Rousseau A, Zenaty D, Cabrol S, Courtillot C, Samara-Boustani D, et al. Cardiovascular findings and management in Turner syndrome: insights from a French cohort. *Eur J Endocrinol.* 2012;167:517–22.
42. Wong SC, Burgess T, Cheung M, Zacharin M. The prevalence of turner syndrome in girls presenting with coarctation of the aorta. *J Pediatr.* 2014;164:259–63.
43. Czeizel AE, Dudás I, Vereczkey A, Bánhidy F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients.* 2013;5:4760–75.
44. Locke AE, Dooley KJ, Tinker SW, Cheong SY, Feingold E, Allen EG, et al. Variation in folate pathway genes contributes to risk of congenital heart defects among individuals with Down syndrome. *Genet Epidemiol.* 2010;34:613–23.
45. Wu X, Wang X, Chan Y, Jia S, Luo Y, Tang W. Folate metabolism gene polymorphisms MTHFR C677T and A1298C and risk for Down syndrome offspring: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;167:154–9.
46. Yang M, Gong T, Lin X, Qi L, Guo Y, Cao Z, et al. Maternal gene polymorphisms involved in folate metabolism and the risk of having a Down syndrome offspring: a meta-analysis. *Mutagenesis.* 2013;28:661–71.
47. Victorino DB, Godoy MF, Goloni-Bertollo EM, Pavarino EC. Meta-analysis of Methylenetetrahydrofolate reductase maternal gene in Down syndrome: increased susceptibility in women carriers of the MTHFR 677T allele. *Mol Biol Rep.* 2014;41:5491–504.
48. Rocha AP, Magalhães PK, Maia AL, Maciel LM. Genetic polymorphisms: implications in the pathogenesis of medullary thyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:723–30.