

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Bruna Baierle Guaraná

**Estudo de série de casos e revisão de
literatura de pacientes com síndrome
de Turner associada a alterações
neuropsicológicas**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

Porto Alegre

2024

Bruna Baierle Guaraná

**Estudo de série de casos e revisão de
literatura de pacientes com síndrome
de Turner associada a alterações
neuropsicológicas**

Dissertação submetida ao Programa de Pós Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen

Co-orientador: Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa

Co-orientadora: Dra. Rafaella Mergener

Porto Alegre

2024

Catálogo na Publicação

Baierle Guarana, Bruna

Estudo de série de casos e revisão de literatura de pacientes com síndrome de Turner associada a alterações neuropsicológicas / Bruna Baierle Guarana. -- 2024.
74 p. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2024.

Orientador(a): Paulo Ricardo Gazzola Zen ;
coorientador(a): Rafael Fabiano Machado Rosa, Rafaella Mergener.

1. Síndrome de Turner. 2. Manifestações Neurocomportamentais. 3. Transtornos Mentais. 4. Doenças e Anormalidades Congênitas, Hereditárias e Neonatais. 5. Convulsões. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Agradecimentos

Por todas as oportunidades de estudo, por sempre me apoiarem e, o mais importante, por sempre acreditarem em mim – mesmo quando eu mesma não acreditei – eu agradeço, primeiramente, meus pais: a Mama e o Papu. Foram eles que me ensinaram a ser uma cidadã correta e a lutar pelos meus sonhos. Obrigada por me mostrarem que tudo na vida é possível, basta ter determinação. Vocês são os meus maiores exemplos de seres humanos e de profissionais. Obrigada Mama por estar comigo sempre que precisei, mesmo que lá do céu. Papu, meu melhor amigo, obrigada por todos os conselhos e pela cumplicidade que construímos ao longo dos anos.

À minha tia/avó Maria Helena, minha versão mais velha e minha principal referência médica na família, quem sempre me apoiou e incentivou. Mare, admiro muito a sua história de vida. Você, que mesmo sem ter uma graduação, sempre foi capaz de discutir casos clínicos comigo e de incentivar o meu raciocínio diagnóstico. Também, agradeço à Marina, minha irmã, à Renata e à Paulinha, minhas primas-irmãs cariocas, que sempre me apoiaram e acreditaram em mim, além de sempre vibrarem a cada vitória e conquista minha. À Dinda e ao Dindo, que sempre me incentivaram e apoiaram a minha jornada profissional, principalmente em âmbito acadêmico.

Aos meus mestres, Paulo, Rafael e Carla, agradeço cada um de vocês, do fundo do coração, por cada ensinamento. A paixão de vocês pela genética sempre me encantou. Paulo, obrigada pela paciência, pela amizade e pelos conselhos. Obrigada por acreditar em mim e me ajudar a não desistir. Rafa, eu admiro muito você e a sua paixão pela medicina, obrigada por me mostrar o fascinante raciocínio diagnóstico da genética e a sua empatia para/com o próximo. Carla, obrigada pelas

risadas – que não foram poucas – mas além disso, agradeço por todo o carinho que recebi de você e também por me mostrar uma medicina justa, séria e preocupada com os pacientes. Eu tenho muito orgulho de ter realizado a minha residência médica ao lado de pessoas tão fantásticas, pessoas que sempre fizeram questão de me tratar de igual para igual. Esse carinho de vocês não tem preço.

Agradeço, também, às minhas grandes amigas e colegas Marcela e Victória, as quais sempre me acolheram e que são minhas parceiras de “nerdices”. À Bruna Diniz, que eu tanto admiro e que, de certa forma, também foi minha mentora em pesquisa e laboratório, além de amiga. Às minhas demais colegas do laboratório de citogenética Geneclin, com as quais aprendi tanto: a Desi, a Dudi, a Bianca, a Luiza e a Andressa, as únicas que entendem a real beleza de enxergar os seus próprios cromossomos. Obrigada por tornarem o meu dia-a-dia mais leve e por serem minhas amigas quando tanto precisei. À Bibiana, minha mentora, que me auxiliou/auxilia tanto – palavras realmente são pouco para todo o agradecimento e reconhecimento que você merece. Sou imensamente grata ao universo por termos nos cruzado naquele estágio no HCPA em 2016.

Ainda, quero agradecer às minhas melhores amigas da vida, a Paulla e a Yelana, que são a minha rede de apoio, mesmo que longe fisicamente. Obrigada, do fundo do coração, por cada conselho, cada frase de amor e carinho para comigo.

Ao meu grande amor, a minha companheira de vida, minha noiva e amiga, agradeço pela paciência e pela parceria. Sem você nada disso seria possível. É muito bom ter encontrado uma pessoa para compartilhar a vida, não só os bons, mas também os momentos não tão bons – e que não foram poucos. Obrigada, Nati Carol, meu amor, por todo o apoio sempre. E obrigada Fruki, quem mais passou horas comigo estudando nessa vida.

Resumo

Introdução: A síndrome de Turner (TS), também conhecida como síndrome de hipoplasia ovariana congênita, é a aneuploidia cromossômica sexual mais comum encontrada em mulheres. Resulta de uma deleção ou do não funcionamento parcial ou total de um dos cromossomos X. Dentre os seus achados clínicos, estão as alterações neuropsicológicas e a dificuldade cognitiva social. **Objetivos:** O presente estudo visa realizar uma análise clínica e citogenética, correlacionar o genótipo e fenótipo, de pacientes com síndrome de Turner e com essas alterações neuropsicológicas. **Metodologia:** Estudo retrospectivo de uma série de casos e revisão de literatura. A amostra do estudo é composta por pacientes com diagnóstico de síndrome de Turner atendidas por médicos geneticistas do Sistema Único de Saúde (SUS) em hospital no Sul do Brasil. A revisão de literatura foi realizada através da seleção de artigos das plataformas PUBMED e BVS. **Resultados:** O estudo permitiu analisar os genes e as regiões do cromossomo X candidatos a proporcionar as alterações neuropsicológicas e avaliar o seu circuito gênico neuronal. Foi possível relacionar as vias sinápticas disfuncionais e a redução do volume e espessura cortical cerebral de pacientes com TS. **Conclusões:** Fica implícita a associação do cromossomo X com as alterações neurológicas e psicossociais, apesar de ainda serem necessários mais estudos acerca do tema.

Palavras-chave:

Síndrome de Turner, Cromossomo X, Alterações neuropsicológicas, Déficit cognitivo, Saúde Mental.

Abstract

Introduction: Turner syndrome (TS), also known as congenital ovarian hypoplasia syndrome, is the most common sex chromosomal aneuploidy found in women. It results from a partial or total deletion or non-functioning of one of the X chromosomes. Among its clinical findings are neuropsychological alterations and social cognitive impairment. **Objectives:** The present study aims to carry out a clinical and cytogenetic analysis, correlating genotype-phenotype, of patients with Turner syndrome and those neuro alterations. **Methodology:** Retrospective study of case series and literature review. The study sample consists of patients diagnosed with Turner syndrome followed by geneticists from the unified public health system (SUS) at a southern Brazil's hospital. The literature review was carried out through the selection of PUBMED and BVS articles, with keywords. **Results:** It was possible to analyze the candidates genes and regions of the X chromosome for providing neuropsychological alterations and to evaluate their neuronal gene circuit. It was also possible to relate dysfunctional synaptic pathways and the reduction in cerebral cortical volume and thickness in patients with TS. **Conclusions:** The association of the X chromosome with neurological and psychosocial changes is clear, although further studies on the subject are still needed.

Keywords:

Turner syndrome, X chromosome, Neuropsychological disabilities, Cognitive impairment, Mental Health.

Lista de abreviaturas

TS do inglês, *Turner syndrome*

SUS, Sistema Único de Saúde

KS do inglês, *Klinefelter syndrome*

SCA do inglês, *sex chromosome aneuploidy*

CNV do inglês, *copy number variation*

DNA do inglês, *deoxyribonucleic acid*

MLPA do inglês, *Multiplex Ligation-dependent Probes Amplification*

TEA, transtorno do espectro autista

ASD, do inglês, *autism spectrum disorder*

TDAH, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade

ADHD, do inglês, *attention deficit hyperactivity disorder*

RR, risco relativo

DAWBA, Avaliação de Desenvolvimento e Bem-Estar

TAG, transtorno de ansiedade generalizada

TOC, transtorno obsessivo compulsivo

Pb, pares de base

Mb, megabase

GH, do inglês, *growth hormone* (hormônio do crescimento)

hPGCs, células germinativas primordiais humanas

KEGG, do inglês, *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*

GO, do inglês, *Gene Ontology*

Lista de Figuras

- Figura 1.** Representação das principais constituições cromossômicas da síndrome de Turner14
- Figura 2.** Imagem ilustrativa de exame de cariótipo 45,X16
- Figura 3.** Os efeitos do número e constituição dos cromossomos sexuais nas taxas de transtorno do espectro autista (ASD) e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (ADHD) em aneuploidias de cromossomos sexuais (SCA) em comparação a homens e mulheres com desenvolvimento típico19
- Figura 4.** Representação dos genes presentes nas regiões PAR1 e PAR2 dos cromossomos sexuais X e Y26
- Figura 5.** Representação do cromossomo X e dos genes da região de interesse Xp22.33–Xp22.2227
- Figura 6.** Vistas coronais do cérebro mostrando diferenças anatômicas entre camundongos XXY e XY e entre X e XX30
- Figura 7.** Correlação cognitiva cerebral31
- Figura 8.** Expressão de haploinsuficiência de genes no cromossomo X entre 45,X - hPGCLCs e 46,XX - hPGCLCs33

Lista de Tabelas

Tabela 1. Cognição Social em Síndromes Cromossômicas ou Ligadas ao X18

Tabela 2. Prevalência de diagnósticos DAWBA em meninas com desenvolvimento típico (TD) e meninas com síndrome de Turner (TS)22

Tabela 3. Transtornos Neuropsiquiátricos em Diferentes Constituições Cromossômicas25

SUMÁRIO

1. REFERENCIAL TEÓRICO	11
1.1. Incidência e Genótipo	13
1.2. Investigação e Diagnóstico	15
1.3. Alterações Neuropsicológicas	17
1.4. Cromossomo X e Desenvolvimento Neural	24
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
3. OBJETIVOS	43
3.1. Objetivo Geral	43
3.2. Objetivos Específicos	43
4. ARTIGO CIENTÍFICO	44
5. CONCLUSÕES	66
6. ANEXOS	67
6.1. Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA	67
6.2. Parecer do Comitê de Ética do HCSA	68
6.3. Registro ComPesq	69
6.4. Produção Bibliográfica	70

1. REFERENCIAL TEÓRICO

A síndrome de Turner (TS) foi descrita pela primeira vez pelo médico Henry Turner em Oklahoma no ano de 1938 – apesar de que em 1930, o Dr. Otto Ullrich já havia relatado uma paciente com características clínicas sugestivas. Naquela época, Dr. Henry Turner observou sete meninas, entre 15 e 23 anos, que apresentavam infantilismo – termo utilizado para descrever atraso do desenvolvimento puberal, pescoço alado e cúbito valgo. Em 1959, a síndrome foi associada à monossomia de um cromossomo sexual (45,X)¹⁻⁴. As principais características clínicas da TS são a baixa estatura e a hipoplasia ovariana congênita, mas as pacientes também podem evoluir com alterações neurológicas e psiquiátricas como, por exemplo, convulsões, alterações comportamentais, timidez e dificuldade de aprendizado, inclusive déficit cognitivo ⁵.

As aneuploidias sexuais, isto é, as síndromes de alterações cromossômicas – numéricas ou estruturais – dos cromossomos X e Y estão associadas à deficiência intelectual ou alteração comportamental. São exemplos de cromossomopatias sexuais, além da TS, a síndrome de Klinefelter (KS) (47,XXY), a síndrome de 47,XYY e trissomias ou até tetrassomias do cromossomo X. Entretanto, a única monossomia compatível com a vida humana é a TS. A KS, a síndrome de XYY e a de XXX são trissomias sexuais compatíveis com a vida, porém devido à sua ampla e inespecífica variabilidade fenotípica, são frequentemente subdiagnosticadas ^{3,6}.

Pacientes com alterações cromossômicas sexuais geralmente apresentam não só alteração do desenvolvimento sexual e hormonal, mas também podem evoluir com um fenótipo cognitivo e comportamental variável, como, por exemplo, dificuldade das funções executivas, da cognição social e do aprendizado. Portanto,

embora as síndromes de anormalidade cromossômica estejam relacionadas a fenótipos específicos, ainda há sobreposição de achados clínicos e neuropsicológicos, visto que há uma ampla variabilidade fenotípica em cada uma das aneuploidias sexuais ^{3,6}.

Assim, devido a esta grande variabilidade fenotípica, ainda é preciso descobrir o papel específico dos genes, presentes nos cromossomos sexuais, e envolvidos nas alterações neuropsicológicas, inclusive na deficiência intelectual e cognitiva apresentada por alguns pacientes. Abramsky e Chapple, em 1997, alertaram possíveis vieses de subdiagnósticos. Estimava-se naquela época que apenas cerca de 25% dos casos de XXY e 10% dos casos de XYY ou triplo X eram diagnosticados durante a vida ⁷. Atualmente, recebem diagnóstico durante a vida, cerca de 50% dos homens com KS ^{8,9} e 15% dos casos de XYY ¹⁰. Já a frequência de mulheres XXX é de 1 em 1.000 nascidas vivas, este dado ainda apresenta possível viés de subdiagnóstico ^{11, 12}. Na síndrome de Turner, o subdiagnóstico ocorre principalmente em meninas com fenótipo brando da síndrome ³. Entretanto, nos últimos 10-20 anos, devido ao aumento da realização de testes pré-natais houve um aumento moderado na taxa de diagnóstico das cromossomopatias. Apesar dessa possível relação de causa-efeito das cromossomopatias sexuais com alterações neuropsicológicas, deve-se, ainda, considerar não somente os fatores ambientais – culturais e familiares aos quais o paciente é exposto durante a vida, mas também a ação dos genes autossômicos no neurodesenvolvimento ³.

1. 1. Incidência e Genótipo

Atualmente, a síndrome de Turner é considerada a aneuploidia sexual mais comum, visto que apresenta uma incidência de 1 a cada 2.000 meninas nascidas vivas ^{4, 13}. Vale lembrar que este dado pode apresentar um viés pelo subdiagnóstico da síndrome em meninas com fenótipo brando ¹⁴. A TS é caracterizada por uma deleção - ou não funcionamento - completa ou parcial de um dos cromossomos X ¹⁵. Geralmente, em cerca de 74% das vezes, o cromossomo X, herdado em mulheres 45,X, é de origem materna ¹⁶.

As principais constituições cromossômicas são a monossomia (45,X) – deleção completa de um dos cromossomos X – ocorre em cerca de 50% dos casos de síndrome de Turner, e o mosaicismo, o qual corresponde à presença de duas linhagens celulares diferentes, presente em cerca de 30% dos casos ³. Essas linhagens, em mosaico, podem ter uma constituição celular 45,X e outra 46,XX, 46,XY ou 47,XXX. E, ainda, em aproximadamente 20% dos casos de TS podem ocorrer as seguintes constituições cariotípicas: presença de isocromossomo, de cromossomo em anel ou de deleção parcial do cromossomo X ³. Geralmente casos em mosaico com uma das linhagens 46,XX tendem a apresentar um fenótipo mais brando, tanto físico quanto psicológico ³.

Como exposto anteriormente, além da monossomia e das possíveis constituições em mosaico, o cariótipo das pacientes com TS pode evidenciar a presença de um isocromossomo do braço longo do cromossomo X [46,X,i(X)(q10)], em que há duas cópias do braço longo do cromossomo X conectadas entre si; ou de um cromossomo em anel, quando uma parte do início e uma do final do cromossomo X estão conectadas, levando ao formato de um anel. Ou, ainda, de

uma deleção parcial do braço curto do cromossomo X (delXp) ou do seu braço longo (delXq) ⁵ (Figura 1).

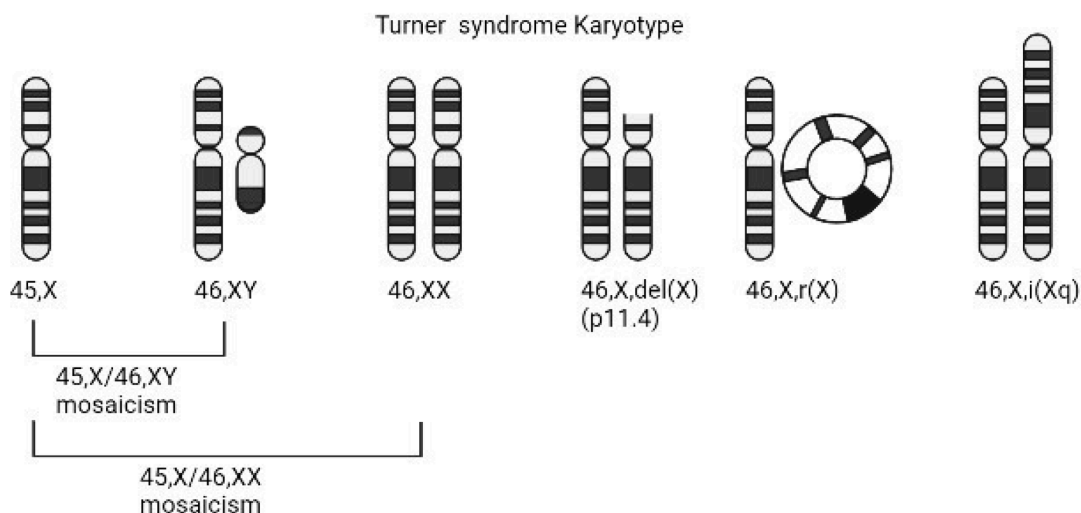


Figura 1. Representação das principais constituições cromossômicas da síndrome de Turner. Os ideogramas, da esquerda para a direita, representam: monossomia X, mosaicismo 45,X/46,XY, mosaicismo 45,X/46,XX, deleção do braço curto do cromossomo X, cromossomo X em anel e isocromossomo X. Adaptado do artigo de Huang AC *et al.*¹⁷, 2021.

Quando a paciente apresenta cariótipo 45,X, é possível afirmar que essa alteração cromossômica não foi herdada dos pais, mas ocorreu devido a um evento aparentemente aleatório durante a formação dos gametas. Isto é, ocorre uma não-disjunção celular – pode ser tanto dos óvulos quanto dos espermatozóides – que ao encontrar a outra célula gamética na fecundação irá dar início a uma divisão celular com número anormal de cromossomos, neste caso a falta de um dos cromossomos X. As constituições cariotípicas em mosaico também não são herdadas, ocorrem devido a um processo aleatório durante a divisão celular inicial do embrião, levando a células com dois cromossomos X e a células com apenas um. Sendo assim, a maior parte dos casos de síndrome de Turner não são herdados dos pais ⁵.

1. 2. Investigação e Diagnóstico

É possível suspeitar de síndrome de Turner durante o pré-natal quando a ultrassonografia obstétrica evidencia alguns sinais sugestivos, como, por exemplo, a translucência nucal aumentada, a presença de malformações cardíacas, o higroma cístico cervical, a alteração da quantidade de líquido amniótico (poli ou oligoidrâmnio) ou, ainda, a hidropisia fetal. Os achados clínicos pós-natais incluem o linfedema de mãos e pés, o pescoço alado, a displasia ungueal, o palato ogival, as fendas palpebrais oblíquas para baixo, a prega epicântica, o hipertelorismo mamário, a baixa implantação capilar e o cúbito valgo ^{5,3}.

As malformações renais tem uma frequência de 25-40% dos casos, enquanto que as cardíacas ocorrem em cerca de 30% da população com TS, inclusive a presença de valva aórtica bicúspide e coarctação de aorta ³. As pacientes também podem evoluir com perda da acuidade auditiva neurosensorial, hipotireoidismo e estrabismo. Durante o período escolar, normalmente percebe-se a baixa estatura e, na puberdade, pode ocorrer o atraso do desenvolvimento dos caracteres secundários (mama e pêlos pubianos), principalmente, devido a uma falta de produção hormonal através dos ovários que são, na maioria dos casos, rudimentares ^{3,18}.

As terapias hormonais consistem não só no uso de hormônio do crescimento (GH), mas também na utilização de estrogênio e progesterona exógenos e são recomendadas a fim de promover um aumento da altura final das pacientes e induzir o desenvolvimento sexual, respectivamente ³. Entretanto, há pacientes que produzem certa quantidade de hormônios e, em decorrência disso, apresentam

caracteres secundários e puberdade espontânea; nesses casos geralmente há mosaïcismo associado ³.

O diagnóstico da TS é através da realização do exame de cariótipo, tanto o convencional de bandas G que analisa cerca de 400 bandas cromossômicas (Figura 2), quanto o de alta resolução, que avalia cerca de 750 bandas ¹⁹. Ambos têm a finalidade de identificar possíveis alterações cromossômicas numéricas ou estruturais. Porém, o de alta resolução permite uma avaliação mais detalhada dos cromossomos. Também é possível analisar a variação no número de cópias (CNVs) de DNA com o *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA) ou, ainda, com o array-CGH. Tanto o MLPA quanto o array-CGH são exames de alto custo financeiro; por isso, também, não são rotineiramente utilizados para o diagnóstico da síndrome de Turner, além de não oferecerem uma visão global cromossômica.

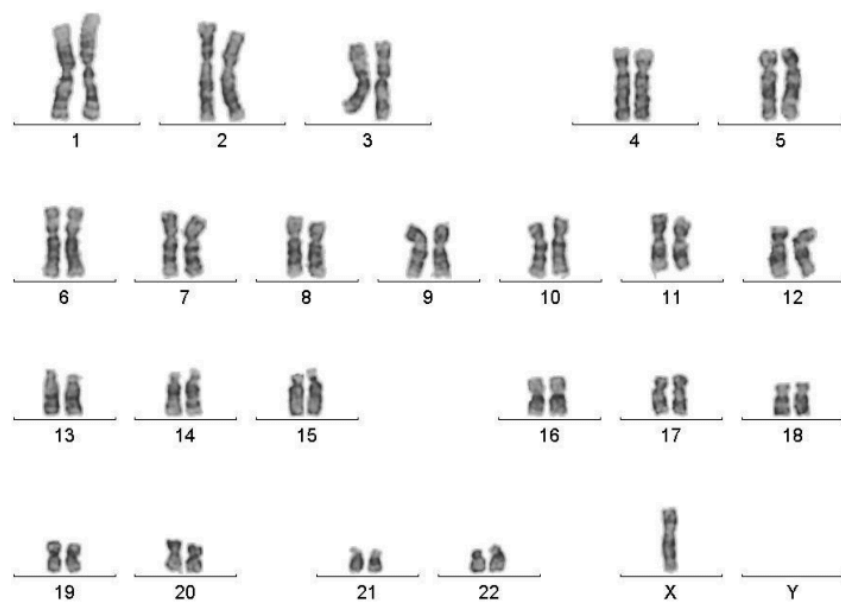


Figura 2. Imagem ilustrativa de exame de cariótipo 45,X. Adaptado do artigo de Costa FB *et al.*²⁰, 2010.

1. 3. Alterações Neuropsicológicas

O déficit cognitivo social está presente em diferentes síndromes genéticas cromossômicas tanto sexuais quanto autossômicas, inclusive em síndromes de microdeleções e microduplicações, e pode acarretar prejuízo funcional à vida em sociedade por parte dos pacientes ²¹. Uma vez que a deficiência intelectual está diretamente relacionada à qualidade de vida dos indivíduos, o isolamento social e a dificuldade adaptativa podem implicar transtornos psiquiátricos. Nessa perspectiva, a dificuldade intelectual vai de encontro à qualidade de vida ²².

Conforme um estudo realizado por Emerson E *et al.* (2007), pacientes com dificuldade intelectual apresentam maior risco de evoluírem com transtornos psiquiátricos ²². Esse resultado corrobora estudos prévios realizados por outros pesquisadores ^{23, 24, 25}. Nessa perspectiva, crianças com esses transtornos recebem menos oportunidades, convivem em uma sociedade não inclusiva e, conseqüentemente, têm prejuízo na sua qualidade de vida ²⁶.

As síndromes ligadas ao cromossomo X têm o risco aumentado para deficiência intelectual (DI) (Tabela 1) e correspondem de 5 a 10% de todos os casos de DI, uma vez que este cromossomo contém genes diretamente relacionados à função intelectual ^{27, 28}. Nesse sentido, evidencia-se também a alta incidência de comportamentos do espectro autista em doenças com herança ligada ao X, tal qual a síndrome do X-frágil e a síndrome de Rett ^{29, 30, 31}.

Síndromes	QI geral	Reconhecimento das emoções	Observação facial: foco nos olhos	Observação facial: foco na boca
Turner	Normal	Preservado. Exceto o medo.	–	Aumentado
Klinefelter	80	Preservado. Exceto a raiva.	Diminuído	Normal
X-frágil	45-50	Preservado. Exceto o medo e a raiva.	Evita o olhar	–
Rett	–	Diminuído	Aumentado	–

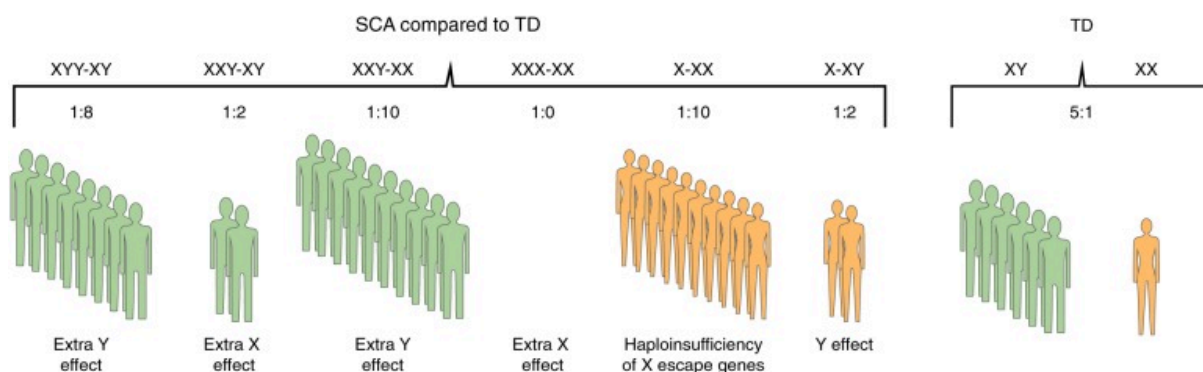
Tabela 1. Cognição Social em Síndromes Cromossômicas ou Ligadas ao X. Adaptada do artigo de Morel A *et al.*, 2017 ³².

Os comportamentos do espectro autista costumam iniciar na infância através de estereotípias, interação social reduzida e dificuldade na comunicação. O número de pacientes diagnosticados com transtorno do espectro autista (TEA) tem aumentado, não por estarem nascendo mais crianças com o espectro, mas sim por estarem sendo mais diagnosticadas. Hoje a prevalência é de 1-2% na população geral, e a incidência entre homens e mulheres é de 4 a 5 para 1, respectivamente ³³.

³⁴.

O TEA está associado às aneuploidias sexuais, mesmo quando os indivíduos não apresentam todas as características do espectro, eles podem manifestar algumas delas. Não só o TEA, mas o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) também está relacionado às cromossomopatias sexuais (Figura 3) ⁶.

Autism Spectrum Disorder



Attention Deficit Hyperactivity Disorder

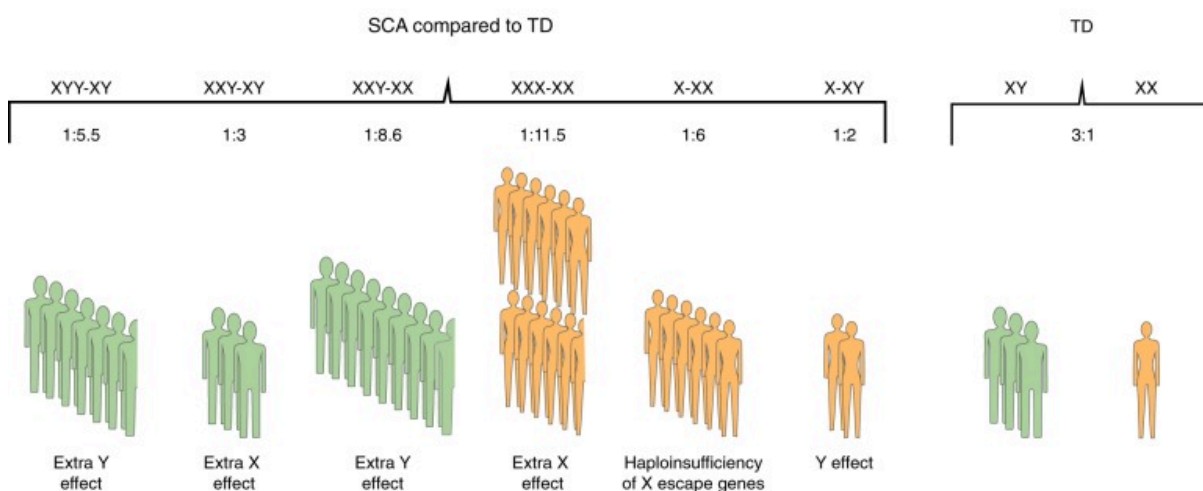


Figura 3. Os efeitos do número e constituição dos cromossomos sexuais nas taxas de transtorno do espectro autista (ASD) e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (ADHD) em aneuploidias de cromossomos sexuais (SCA) em comparação a homens e mulheres com desenvolvimento típico. Legenda: Representação em verde representa comparações SCA para o sexo masculino e laranja representa comparações de SCA com o sexo feminino. Adaptada do artigo de Green T *et al.* ⁶, 2019.

Em relação aos achados neuropsicológicos da síndrome de Turner, as pacientes podem apresentar alguma dificuldade de aprendizado, inclusive em matemática e nas habilidades visuoespaciais – isto é, a capacidade de analisar e manipular mentalmente objetos, como ler mapas, por exemplo – devido a distúrbios

executivos ^{32, 35}. Os déficits visuoespaciais costumam estar evidentes aos 6 anos e durante a adolescência ³⁶. Além disso, podem apresentar timidez, baixa auto-estima, depressão maior, ansiedade social e transtornos alimentares, os quais normalmente estão relacionados ao seu atraso do desenvolvimento sexual ^{32, 37}. As pacientes também têm risco aumentado de desenvolver esquizofrenia e transtornos relacionados ³⁸.

Entretanto, não costumam apresentar dificuldade na leitura nem nas habilidades verbais, inclusive estas podem estar aprimoradas ^{3, 39, 40}. Por outro lado, pelo fato de apresentarem maior ansiedade social, as pacientes costumam ter dificuldade em se expressar e se comunicar. Além disso, elas não têm dificuldade para reconhecer expressões faciais, exceto pelo medo ^{32, 41} – dificuldade que talvez possa estar associada ao déficit no neurocircuito das amígdalas encefálicas ⁴¹.

Cerca de 5% das pacientes com síndrome de Turner desenvolvem TEA ⁴², as pacientes também apresentam maior risco de transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) ^{43, 44, 45}. Isso vai ao encontro do esperado para aneuploidias do cromossomo X, visto que este cromossomo está associado ao neurodesenvolvimento, tanto estrutural quanto funcional. A síndrome de Klinefelter (XXY) - cromossomopatia que também aumenta o risco de transtornos psiquiátricos – e a TS estão associadas a alterações no circuito neural de atenção, funções executivas e cognição social ^{18, 45, 46, 47, 48, 49}. Não somente as aneuploidias, mas também as doenças ligadas ao X, como a síndrome do X-frágil e a síndrome de Rett, estão associadas ao espectro autista ^{29; 30; 31}.

Um estudo de meninas com síndrome de Turner, acerca da sua saúde mental e de alterações do seu neurodesenvolvimento, foi realizado através de entrevistas com os pais das pacientes, utilizando a Avaliação de Desenvolvimento e de

Bem-Estar (DAWBA) ⁵⁰. Os resultados mostraram que cerca de 34% das pacientes apresentaram pelo menos um diagnóstico de transtorno mental, levando a um risco 2,6 vezes maior quando comparadas a meninas neurotípicas 46,XX. Os percentuais de ansiedade e de depressão foram 13% e 1%, respectivamente. Dentre as meninas com transtornos mentais, os percentuais de TEA e de TDAH foram de 23% e de 13%, o que acarreta um risco relativo de 57,5 vezes para o primeiro e 21,6 vezes para o segundo ⁵⁰. Além disso, observou-se que mais da metade das pacientes diagnosticadas com algum transtorno psiquiátrico, apresentavam diagnóstico de um segundo transtorno associado (Tabela 2) ⁵⁰.

Frequência (%)	Meninas com ST (n=100)	Meninas com DT (n=3.803)	RR	ST com TEA (DAWBA) n=23	ST sem TEA (DAWBA) n=77	RR
Qualquer transtorno neuropsicológico	34	12,9	2,64	–	–	–
Transtornos emocionais	13	10	1,3	26,1	9,1	2,9
Transtornos de ansiedade:	13	9,1	1,4	26,1	9,1	2,9
- Ansiedade de separação	2	0,6	3,33	0	2,6	0
- TAG	7	1,8	3,88	21,8	2,6	8,4
- TOC	1	0,4	2,5	0	1,3	0
- Fobia	3	0,9	3,33	4,3	2,6	1,7
- Fobia Social	2	1,1	1,82	0	2,6	0
Transtornos depressivos:	1	2,8	0,36	4,3	0	–
- Episódio de depressão maior	1	2	0,5	4,3	0	–
TDAH	13	0,6	21,6	39,1	5,2%	7,5
TEA	23	0,4	57,5	100	0	–
Transtornos alimentares	1	0,7	1,43	0	1,3	0
Tiques/demais transtornos	2	0,6	3,33	8,7	0	–

Tabela 2. Prevalência de diagnósticos DAWBA em meninas com desenvolvimento típico (DT) e meninas com síndrome de Turner (ST). Legenda: RR: risco relativo; DAWBA: Avaliação de Desenvolvimento e Bem-Estar; TAG: transtorno de ansiedade generalizada; TOC: transtorno obsessivo compulsivo; TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; TEA: transtorno do espectro autista. Adaptada do artigo Wolstencroft *et al.*⁵⁰, 2022

Estudos realizados através dos testes WISC-III e WISC-R descrevem a deficiência intelectual de pacientes com TS como moderada, uma vez que está

relacionada à inteligência verbal, à inteligência de desempenho e às dificuldades visuoespaciais. Também está descrito na literatura dificuldades específicas em matemática ⁵¹.

Em uma meta-análise realizada de pacientes com síndrome de Turner e dificuldade em matemática, ficou implícito que o desempenho matemático de pacientes com TS é prejudicado quando se exige uma resposta rápida. Em contrapartida, o desempenho em questões que não requerem cálculo explícito é equivalente ao de pacientes neurotípicos da mesma idade ⁵². Em matemática, as noções numéricas cardinais de contagem e de codificação em paciente com TS são descritas como preservadas. Entretanto, a velocidade de resolução de problemas aritméticos é reduzida ^{53, 54}. Alguns estudos sugerem que as pacientes não apresentam dificuldade em resolver os problemas matemáticos, mas sim que precisam de mais tempo para concluir a atividade ⁵⁵. Em contrapartida, há estudos que realmente mostram a dificuldade das pacientes nas capacidades de adição, subtração e divisão ⁵³.

Portanto, a aneuploidia sexual de Turner está relacionada a um retardo na velocidade de resolução de problemas numéricos, não necessariamente na resolução em si. Em relação a demais síndromes ligadas ao cromossomo X, estudos mostram que os pacientes com síndrome do X-frágil realmente podem apresentar dificuldade em resolver os problemas matemáticos. O conhecimento científico ainda é raso acerca dessas questões matemáticas, isto é, são necessárias mais pesquisas sobre o assunto ⁵¹.

Além disso, dentre os achados clínicos da TS, está a epilepsia, embora a sua fisiopatologia ainda seja incerta. Ainda assim, é possível correlacionar o cromossomo X ao desenvolvimento neural, visto que está relacionado não só a

diferenças volumétricas cerebrais – tanto do córtex pré-frontal e parietal quanto de outras estruturas cerebrais, como o hipocampo e as amígdalas – mas também à ação das vias gênicas neurais^{56, 57}.

1. 4. Cromossomo X e Desenvolvimento Neural

Pacientes com aneuploidias sexuais costumam apresentar alterações cognitivas. Observa-se que apesar das habilidades verbais estarem até aumentadas na TS, as trissomias XXY, XYY e XXX apresentam dificuldade verbal. Enquanto que o cromossomo X tem cerca de 155 milhões de pares de bases (pb) e 1.000 genes, o cromossomo Y tem 60 milhões de pb e aproximadamente 200 genes, sendo destes apenas 48 codificantes¹⁹. Assim, talvez o número de cromossomos sexuais ou o desenvolvimento hormonal possam estar relacionados às habilidades verbais cognitivas. Em relação às habilidades visuoespaciais, estão preservadas nas trissomias XXY e XYY, mas estão reduzidas na TS e na trissomia XXX, sugerindo uma proteção pelo cromossomo Y ou pelo desenvolvimento hormonal masculino⁶. Em contrapartida, os déficits das habilidades de função executora parecem não ter esse efeito dose-dependente, visto que os pacientes tanto da TS quanto da KS apresentam esses déficits⁵⁸. Apesar disso, os transtornos do neurodesenvolvimento, como, por exemplo, o TEA e o TDAH, estão associados a alterações estruturais e funcionais do circuito neural, inclusive do cromossomo X (Tabela 3)⁵⁹⁻⁶⁴.

	TEA	TDAH	Depressão	Ansiedade
Homens 46,XY	2,4%	13%	14,2%	19,2%
Mulheres 46,XX	0,5%	4,2%	24,2%	30,5%
45,X* (TS)	5%	25%	41%	7%
47,XXX	0%	49%	–	–
47,XXY (KS)	5-10%	36%	12%	18%
47,XYY	30-40%	72%	–	–

Tabela 3. Percentual de transtornos neuropsiquiátricos em diferentes constituições cromossômicas. Legenda: TS, síndrome de Turner (*Representada na tabela como 45,X, mas deve-se levar em consideração as suas demais possíveis constituições cromossômicas); KS, síndrome de Klinefelter; TEA, transtorno do espectro autista; TDAH, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade. Adaptada do artigo Green *et al.*⁶, 2019.

É possível afirmar que o tamanho do cromossomo X é consideravelmente maior que o do Y, inclusive apresenta mais genes, então, em meninas de desenvolvimento normal, ocorre o processo de inativação de um dos dois cromossomos X. Entretanto, cerca de 15% dos genes do cromossomo X escapam da inativação – geralmente localizados na região distal do braço curto do X (Xp) – e são considerados os principais responsáveis pelos achados clínicos sexuais⁶⁵. Ainda, é preciso considerar que esse processo de inativação ocorre de maneira variada nas pacientes e nos seus tecidos e o seu principal objetivo é manter o equilíbrio entre os cromossomos sexuais^{19, 66, 67}.

Os cromossomos sexuais apresentam duas regiões pseudoautosômicas: PAR1 e PAR2 (Figura 4). Essas são estruturas em que há conservação homóloga

da sequência de genes nos cromossomos X e Y ⁶⁸. A região PAR1 corresponde a 2.6Mb do braço curto dos cromossomos X e Y, com cerca de 24 genes que escapam da inativação. A região PAR2 corresponde ao braço longo dos cromossomos, com apenas 320Kb e composto quase totalmente por pseudogenes. Alguns dos genes presentes, localizados na região telomérica, são *HSPRY3*, *VAMP7*, *IL9R* e *CXYorf1* ^{69, 70}. Em contrapartida, as regiões PAR1 e PAR2 precisam dos seus dois alelos para exercer as suas funções normalmente e não costumam passar pelo processo de inativação ¹⁹.

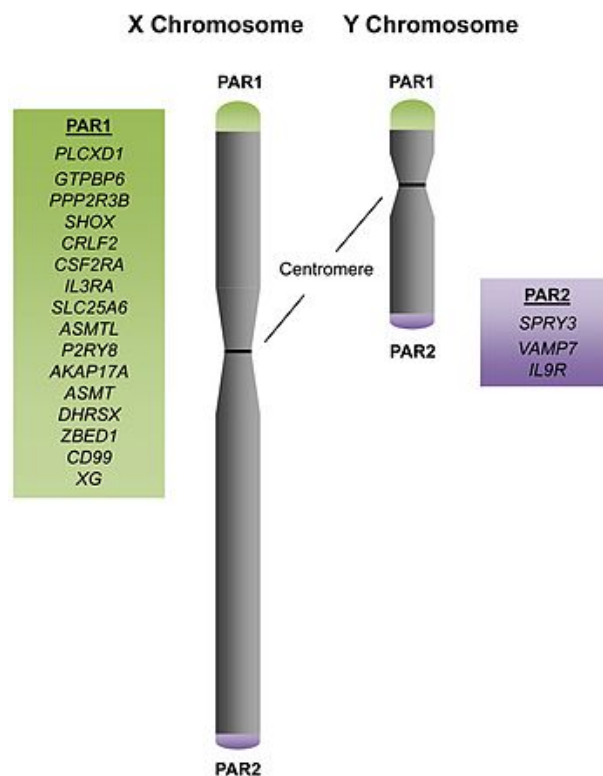


Figura 4. Representação dos genes presentes nas regiões PAR1 e PAR2 dos cromossomos sexuais X e Y. Adaptada do artigo “*Pseudoautosomal region*”, Wikipedia⁷¹, 2023.

Por conseguinte, se compararmos à população geral, as meninas com TS com monossomia ou deleção parcial do cromossomo X podem apresentar apenas 1

cópia das regiões PAR1/PAR2. Portanto, os achados clínicos da TS podem estar relacionados à haploinsuficiência de 15% dos genes dos cromossomos sexuais que escapam da inativação do X e, com isso, não ocorre o desenvolvimento fenotípico sexual relacionado ⁷².

Além disso, estudos mostram que as meninas com TS apresentam mais dificuldades sociais ao herdar o cromossomo X da mãe, sugerindo que possa ocorrer imprinting, isto é, inativação de um dos alelos do cromossomo X. Com isso, mulheres 46,XX provavelmente apresentam imprinting materno dos genes relacionados à interação social e comportamental ⁷³.

A maioria dos achados clínicos da TS estão associados a genes presentes no braço curto do cromossomo X (Xp11.2-p22). Tanto a baixa estatura quanto a hipoplasia ovariana são causadas pela inativação ou deleção do gene *SHOX* (short-stature homebox), localizado na região Xp22.23 (PAR1) ⁵. O gene *SHOX* é um regulador de transcrição e, também, peça chave para diversos processos durante a embriogênese.

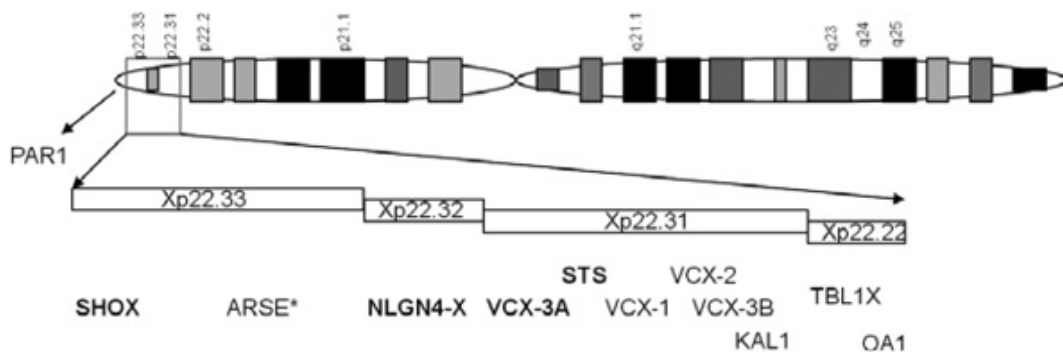


Figura 5. Representação do cromossomo X e dos genes da região de interesse Xp22.33–Xp22.22.

Adaptada do artigo: Abasq-Thomas C *et al.*⁷⁴, 2016.

A haploinsuficiência do gene *SHOX* está associada a diversos achados clínicos presentes na síndrome de Turner, não só à baixa estatura e à hipoplasia ovariana, mas inclusive a achados esqueléticos como, por exemplo, a deformidade de Madelung, o cúbito valgo e o geno valgo, além da retrognatia e do palato estreito, resultados de sua expressão no primeiro e segundo arcos faríngeos, que estão relacionados ao desenvolvimento embrionário dos maxilares e orelhas⁷⁵. Este gene atua como fator de transcrição sobre o peptídeo natriurético tipo B (BNP) – expresso no tecido cardíaco e na cartilagem, o qual atua como vasodilatador e participa do processo de condrogênese, respectivamente⁷⁶. Entretanto, o loci relacionado à falência ovariana é o Xq (Xq24)⁷⁷.

Em relação às alterações neuropsicológicas da TS, estudos mostram o envolvimento da região Xp22.33 (Figura 5) de 8,3Mb, localizada em PAR1, na expressão dos fenótipos neurocognitivos. Alguns genes presentes nessa região já são correlacionados às alterações neurológicas, o gene *VSPA* está diretamente relacionado à dificuldade visuoespacial das pacientes, o gene *NLGN4X* – próximo a PAR1 – também é candidato para explicar esse déficit neurocognitivo. O gene *KDM5C*, localizado na região Xp11.22, também se mostrou associado a alterações neurocognitivas de pacientes com TS, uma vez que é responsável pela regulação de genes neuronais^{78, 79, 80}. Entretanto, ainda deve-se atentar à possível origem multifatorial das manifestações neuropsicológicas presentes na síndrome, também levando em consideração as alterações hormonais^{81, 82, 83}.

Há estudos que evidenciam a diferença entre a morfologia estrutural encefálica de pacientes com TS e de indivíduos com o desenvolvimento usual. O número de cromossomos sexuais está diretamente relacionado ao aumento do volume temporo-insular da substância cinzenta cerebral e inversamente relacionado

ao volume parieto-occipital cerebral ¹⁸. Outro estudo comparou a estrutura encefálica a partir de imagens de ressonância nuclear magnética em indivíduos com aneuploidias sexuais e indivíduos com o desenvolvimento usual. Os cromossomos X e Y têm efeitos opostos no volume cerebral, enquanto que o X está associado à diminuição do volume total cerebral, o Y está relacionado ao aumento volumétrico. Entretanto, ambos os cromossomos têm um efeito dose-dependente no circuito neural fronto-temporal e occipito-parietal relacionado à percepção social, emoções, comunicação e tomada de decisões. Essas convergências provavelmente são resultado de genes compartilhados por ambos os cromossomos. Assim, o número de cromossomos, tanto do X quanto do Y, também parece estar diretamente relacionado à anatomia cortical. Apesar, então, das aneuploidias sexuais serem convergentes em seus efeitos, observou-se que uma alteração cromossômica no X predispõe assimetrias frontais do hemisfério direito inferior cerebral ⁸⁴.

Além disso, estudos realizados entre ratos com constituição cromossômica X0 e XXY e ratos controle (XX e XY) sugerem fortemente o efeito dose-dependente do número de cromossomos X no volume cerebral (Figura 6), uma vez que o exame anatômico encefálico dos grupos mostrou variações volumétricas não só entre os ratos X0 e XX, mas também entre os XXY e os XY. Como, por exemplo, o volume da amígdala foi maior em ratos XXY do que em XY e menor em ratos X0, se comparados aos XX ⁸⁴.

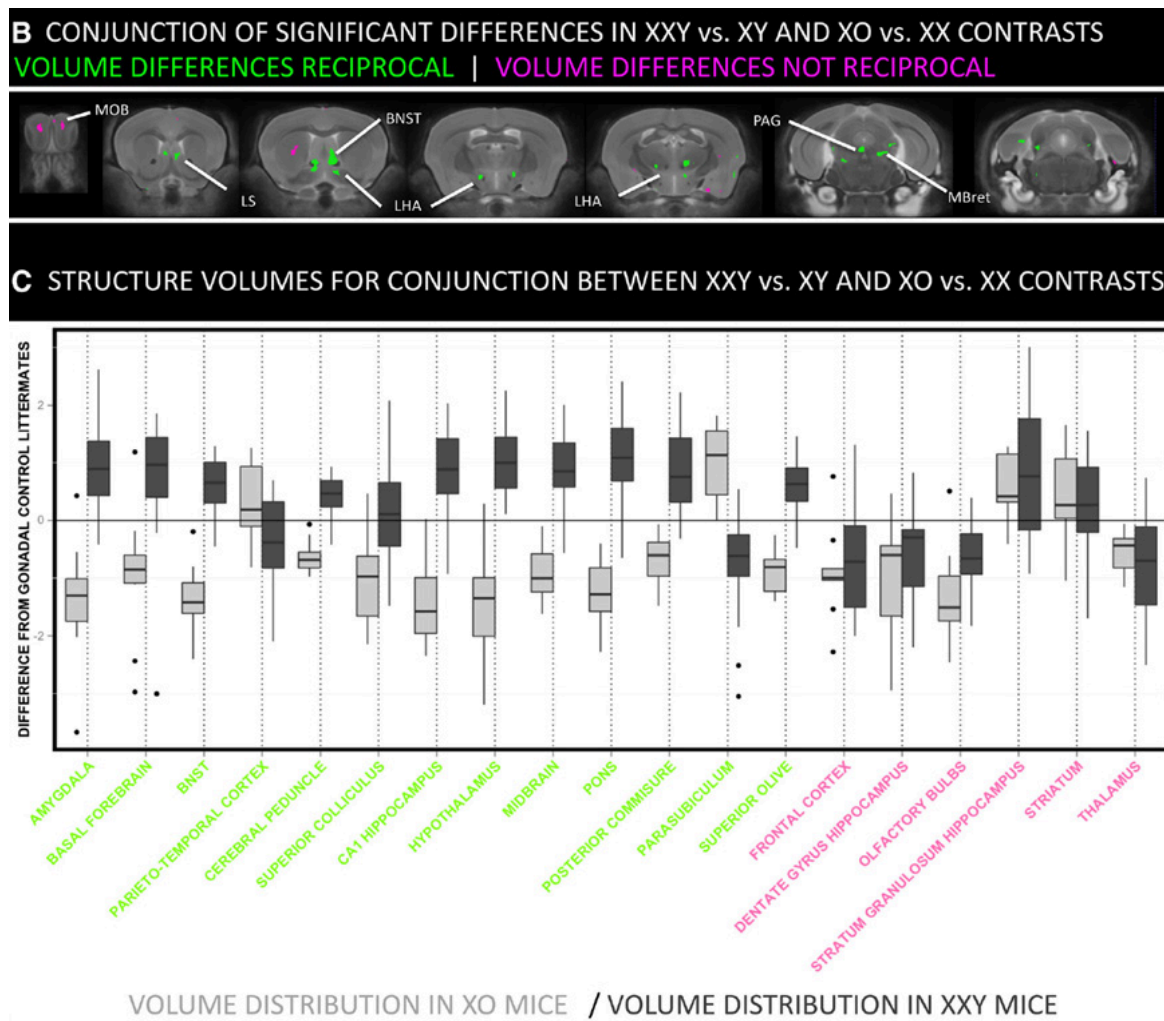


Figura 6. Vistas coronais do cérebro mostrando diferenças anatômicas entre camundongos XXY e XY e entre XO e XX. **b** Regiões onde os camundongos XXY e XO mostram diferenças anatômicas em relação aos seus respectivos irmãos de ninhada de controle gonadal (ou seja, XY e XX). A presença da cor indica diferenças sobrepostas de XXY-XY e XO-XX no volume cerebral. Essas diferenças de volume são recíprocas nas regiões verdes, como XXY>XY onde XO<XX e vice-versa, e não recíprocas nas regiões rosa. **c** Gráficos de caixa de tamanho de efeito para regiões principais de diferenças XXY-XY e XO-XX sobrepostas. Para cada estrutura, a distribuição de volume XO (cinza claro) e XXY (cinza escuro) dentro de voxels de diferenças XXY-XY e XO-XX sobrepostas são mostradas em relação aos controles XX e XY da mesma ninhada respectivamente. Legenda: BNSTa divisão anterior do leito do núcleo estria terminal, BNSTp divisão posterior do leito do núcleo estria terminal, área hipotalâmica lateral LHA, septo lateral LS, MBret núcleo reticular do mesencéfalo, bulbo olfatório principal MOB, cinza periaquedutal PAG. Adaptada do artigo Raznahan A *et al.*⁸⁵, 2015.

Estudos também evidenciaram a diferença entre o volume de regiões corticais cerebrais e a sua associação com a inteligência cognitiva (Figura 7). Com isso, foi possível relacionar as habilidades linguísticas e a velocidade de processamento verbal dos pacientes com KS com o volume do lobo temporal esquerdo ⁸⁶, e o QI geral e o QI verbal das pacientes com TS com a espessura cortical no córtex parietal direito inferior e do giro mediano temporal ⁸⁷. Foi observado que pacientes com QI baixo apresentavam redução da espessura cortical nas áreas frontais ⁸⁸.

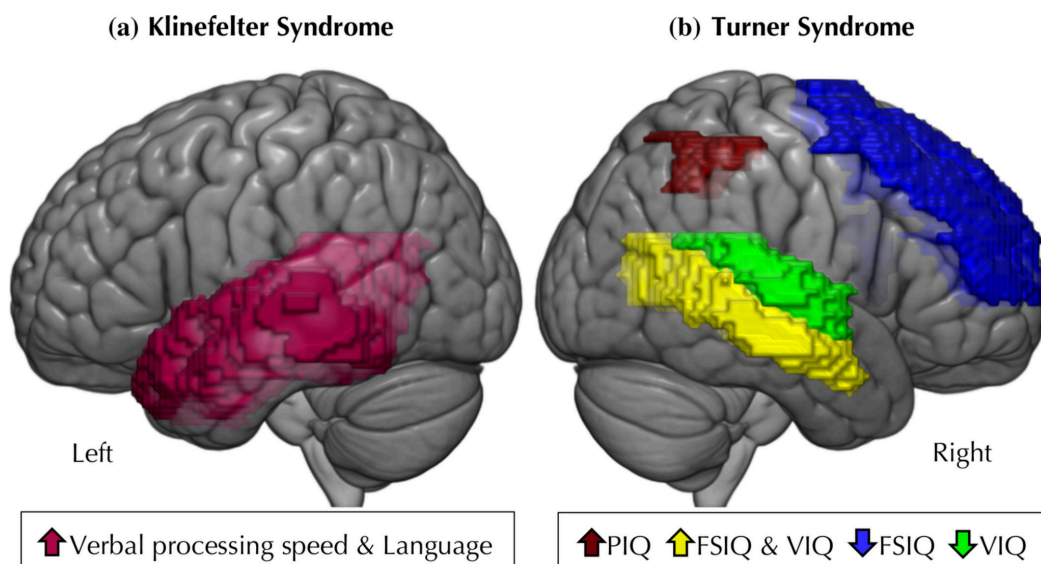


Figura 7. Correlação cognitiva cerebral: (a) Síndrome de Klinefelter. (b) Síndrome de Turner. Legenda: PIQ: performance do QI; FSIQ: escala geral de QI; VIQ: QI verbal. Adaptada de Karipidis II *et al.*⁵⁸, 2020.

É de conhecimento científico que a redução do volume parieto-occipital, principalmente, à direita da substância cinzenta presente em meninas com TS possa estar associada ao déficit visuo-espacial, às dificuldades em matemática e às alterações de funções executoras ^{57, 89, 90, 91}, enquanto que o aumento da amígdala e do córtex orbitofrontal poderiam explicar as dificuldades cognitivas sociais ^{57, 90, 92}.

Estudos com células-tronco germinativas pluripotentes, as hPGCLCs (células germinativas primordiais humanas), analisaram as vias patogênicas entre células 45,X e distúrbios neurocognitivos e psicossociais (Figura 8). Foram utilizadas as análises de Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) e de Gene Ontology (GO) para identificar as diferentes expressões gênicas. As vias KEGG reguladas positivamente estavam presentes nas doenças de Alzheimer, Parkinson e Huntington. Enquanto que quando reguladas negativamente, estavam envolvidas em vias de sinalização Rap1, síntese e ação do GH, sinapses de GABA e glutamato, interação neuro ligante-receptor e, ainda, com a dependência de nicotina. As vias GO quando reguladas positivamente estavam relacionadas ao metabolismo energético e mitocondrial, enquanto que quando negativamente, regulavam a transmissão função sináptica e a transmissão sináptica química. Portanto, foi possível inferir que as células 45,X – com síndrome de Turner – apresentam as vias patogênicas das alterações neurocognitivas semelhantes a de doenças neurodegenerativas⁹³.

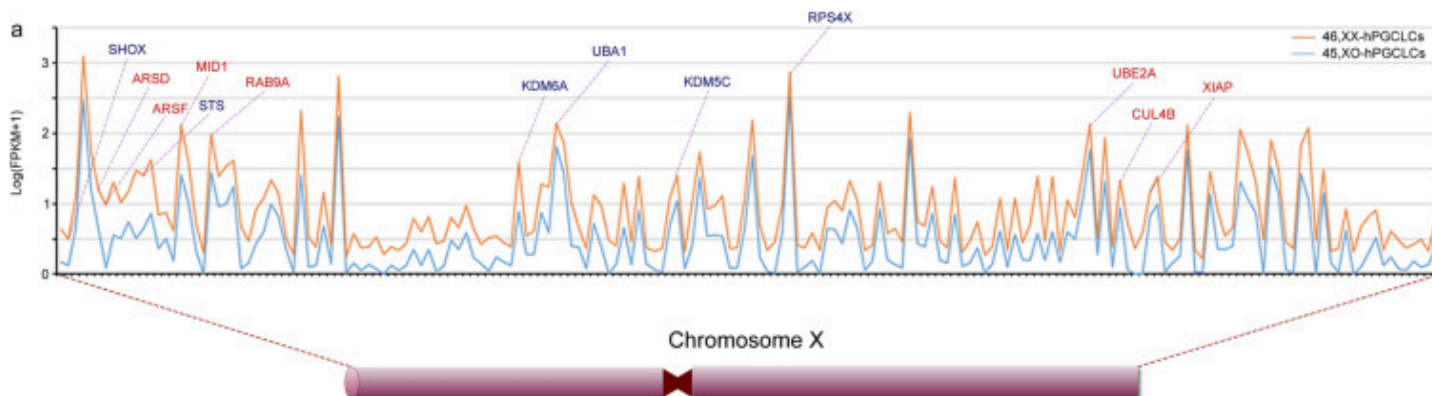


Figura 8. Expressão de haploinsuficiência de genes no cromossomo X entre 45,X0-hPGCLCs (linha azul) e 46,XX-hPGCLCs (linha laranja). O eixo Y indica o nível de expressão gênica. Os genes em azul (*SHOX*, *STS*, *KDM6A*, *UBA1*, *KDM5C*, *RPS4X*) indicam os genes de escape associados à TS. Os genes em vermelho indicam a haploinsuficiência gênica envolvida na disfunção lisossomal e no comprometimento da proteólise mediada pela ubiquitina. Adaptado de Shang D *et al.*⁹³, 2022.

Tanto na síndrome de Turner quanto em doenças neurodegenerativas há prejuízo das funções sinápticas como, por exemplo, nas vias GABAérgica, glutamatérgica e colinérgica. No estudo citado, as hPGCLCs de 45,X0 sofreram “downregulation” dessas vias, vias fundamentais para a excitabilidade neuronal e a plasticidade química, para a devida funcionalidade dos circuitos neuronais, e para a atividade sináptica e a liberação de neurotransmissores, respectivamente. A disfunção dessas vias está diretamente relacionada à alteração cognitiva e motora, à deficiência intelectual, à perda de atenção e de memória e, inclusive, ao autismo e à esquizofrenia, achados neuropsiquiátricos encontrados nas doenças de Alzheimer, Parkinson e Huntington⁹³.

Em relação a tratamentos hormonais para melhora cognitiva, foram realizados diversos estudos, em que se observou que reposição de estrogênio em meninas de 5 a 8 anos proporcionou leve melhora na memória verbal e não-verbal,

⁸³ e em meninas de 10 a 12 anos melhorou as funções motoras e a velocidade de processamento ⁹⁴. Apesar do uso de hormônio do crescimento GH nessa população não ter demonstrado efeito sobre a cognição, estudos evidenciaram que ele pode amenizar as alterações neuroanatômicas encontradas ^{57,95}.

Portanto, há benefício em realizar tratamento medicamentoso em pacientes com síndrome de Turner, quando indicado. O diagnóstico e a intervenção precoce mostram impacto positivo na vida cognitiva, social e reprodutiva das pacientes ¹⁸. Assim como, é recomendado fortemente que as pacientes recebam não só acompanhamento psicológico, mas também as intervenções psicoterapêuticas necessárias a fim de aumentar a sua autoestima ³⁷ e reduzir as taxas de depressão e de ansiedade social, visando uma melhora global da qualidade de vida das pacientes e uma maior autonomia social. Para tanto, é fundamental considerar a equidade e a integralidade, princípios doutrinários do SUS, como ferramenta para o planejamento terapêutico dessas pacientes.

As doenças genéticas representam um importante problema de saúde pública, pois além de provocarem uma alta proporção de abortos e de mortes infantis, também são responsáveis por um importante número de internações anuais em hospitais de alta complexidade. Nesse sentido, denota-se, ainda, a questão econômica envolvida, visto que os pacientes poderão necessitar de aparelhos de ventilação mecânica e monitorização cardíaca, exames e procedimentos de custo elevado para o hospital e, assim, para o SUS.

Além disso, a dificuldade de aprendizado, a deficiência intelectual e os transtornos neuropsiquiátricos também representam um problema de saúde pública, uma vez que a falta de autonomia e de independência dos pacientes – não só física, mas também cognitiva – implica uma qualidade de vida prejudicada. Isto é,

indivíduos com falta de autonomia vão de encontro ao desenvolvimento econômico e social do país, uma vez que esses indivíduos também poderão necessitar de internações, exames e procedimentos de custo elevado, e podem não gerar o retorno financeiro o qual seria esperado por um indivíduo funcional para o país.

O diagnóstico precoce de pacientes com síndrome de Turner é fundamental, principalmente, para o planejamento médico multidisciplinar e familiar. Se realizado ainda durante o pré-natal, permite adiantar as terapias de estimulação precoce e os possíveis cuidados médicos que a criança necessitará. A estimulação psicomotora e cognitiva social é ferramenta importante a fim de tornar a criança o mais funcional e autônoma possível para a sua vida em sociedade.

Apesar do exame de cariótipo (exame diagnóstico) ser fornecido pelo SUS para as pacientes com suspeita clínica, na prática somente é realizado quando as pacientes estão ou internadas em ambiente hospitalar ou via ambulatorial quando atendidas por médico geneticista. Hoje na realidade do SUS, as pacientes podem demorar anos até serem encaminhadas e até, finalmente, conseguirem de fato consultar com o médico especialista, o que implica o atraso no diagnóstico e, assim, terapêutico das pacientes.

2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Turner HH. A Syndrome Of Infantilism, Congenital Webbed Neck, And Cubitus Valgus¹. *Endocrinology*. 1938 Nov 1;23(5):566–74.
2. Ullrich O. Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen . *Eur J Pediatr*. 1930 Mar;49(3):271-276.
3. Hutaff-Lee C, Cordeiro L, Tartaglia N. Cognitive and medical features of chromosomal aneuploidy. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:273-9.
4. Cui X, Cui Y, Shi L, Luan J, Zhou X, Han J. A basic understanding of Turner syndrome: Incidence, complications, diagnosis, and treatment. *Intractable Rare Dis Res*. 2018 Nov;7(4):223-228
5. Kikkeri NS, Nagalli S. Turner Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Aug 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554621/>
6. Green T, Flash S, Reiss AL. Sex differences in psychiatric disorders: what we can learn from sex chromosome aneuploidies. *Neuropsychopharmacology*. 2019 Jan;44(1):9–21.
7. Abramsky L, Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,XYY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. *Prenat Diagn*. 1997 Apr;17(4):363–8.
8. Herlihy AS, McLachlan RI. Screening for Klinefelter syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015 Jun;22(3):224–9.
9. Herlihy AS, Halliday JL, Cock ML, McLachlan RI. The prevalence and diagnosis rates of Klinefelter syndrome: an Australian comparison. *Med J Aust*. 2011 Jan 3;194(1):24–8.
10. Stochholm K, Juul S, Gravholt CH. Diagnosis and mortality in 47,XYY persons: a registry study. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 May 29;5:15.
11. Otter M, Schrandt-Strumpel CTRM, Curfs LMG. Triple X syndrome: a review of the literature. *Eur J Hum Genet*. 2010 Mar;18(3):265–71.
12. Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, Wilson R, Wilson L. A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010 May 11;5(1):8.
13. Nielsen J, Wohler M. Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Aarhus, Denmark. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1990;26(4):209–23.
14. Gunther DF, Eugster E, Zagar AJ, Bryant CG, Davenport ML, Quigley CA. Ascertainment bias in Turner syndrome: new insights from girls who were diagnosed incidentally in prenatal life. *Pediatrics*. 2004 Sep;114(3):640–4.
15. Davenport ML, Hooper SR, Zeger M. Turner syndrome in childhood. In: Mazzocco MM, Ross JL, editors. *Neurogenetic developmental disorders*:

- variation of manifestation in childhood. Cambridge, MA: MIT Press; 2007: 3–45.
16. Jacobs P, Dalton P, James R, Mosse K, Power M, Robinson D, et al. Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. *Ann Hum Genet.* 1997 Nov;61(Pt 6):471–83.
 17. Huang AC, Olson SB, Maslen CL. A Review of Recent Developments in Turner Syndrome Research. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021 Oct 23;8(11):138.
 18. Hong DS, Reiss AL. Cognitive and neurological aspects of sex chromosome aneuploidies. *Lancet Neurol.* 2014;13:306–18.
 19. Ibarra-Ramírez M, Martínez-de-Villarreal LE. Clinical and genetic aspects of Turner's syndrome. *Medicina Universitaria.* 2016 Jan 1;18(70):42–8.
 20. Costa FB, Aragão HLP, Ramos MC, Bastos EF. Estudo citogenético de 27 pacientes encaminhados por suspeita de síndrome de turner. *Revista Eletrônica Novo Enfoque.* 2010;11(11):34–42
 21. Campbell LE, McCabe KL, Melville JL, Strutt PA, Schall U. Social cognition dysfunction in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome (velo-cardio-facial syndrome): relationship with executive functioning and social competence/functioning. *J Intellect Disabil Res.* 2015 Sep;59(9):845–59.
 22. Emerson E, Hatton C. Mental health of children and adolescents with intellectual disabilities in Britain. *Br J Psychiatry.* 2007 Dec;191:493–9.
 23. Strømme P, Diseth TH. Prevalence of psychiatric diagnoses in children with mental retardation: data from a population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2000 Apr;42(4):266–70.
 24. Dekker MC, Koot HM. DSM-IV disorders in children with borderline to moderate intellectual disability. I: prevalence and impact. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003 Aug;42(8):915–22.
 25. Wallander JL, Dekker MC, Koot HM. Psychopathology in children and adolescents with intellectual disability: Measurement, prevalence, course, and risk. In: *International review of research in mental retardation, Vol 26.* San Diego, CA, US: Academic Press; 2003. p. 93–134.
 26. Quilgars, D., Searle, B. & Keung, A. (2005). Mental health and well-being. In: Bradshaw J, Mayhew E, editors. *The Well-Being of Children in the UK: Health and well-being.* 2 ed. London: Save the children; 2005:134-160.
 27. Lubs HA, Stevenson RE, Schwartz CE. Fragile X and X-linked intellectual disability: four decades of discovery. *Am J Hum Genet.* 2012;90:579–90.
 28. Tzschach A, Grasshoff U, Beck-Woedl S, Dufke C, Bauer C, Kehrer M, et al. Next-generation sequencing in X-linked intellectual disability. *Eur J Hum Genet.* 2015 Oct;23(11):1513–8.
 29. Fung LK, Reiss AL. Moving Toward Integrative, Multidimensional Research in Modern Psychiatry: Lessons Learned From Fragile X Syndrome. *Biological*

- Psychiatry. 2016 Jul 15;80(2):100–11.
30. Caglayan AO. Genetic causes of syndromic and non-syndromic autism. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52:130–8.
 31. Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene–environment interactions. *Dialog Clin Neurosci*. 2012;14:281–92.4.
 32. Morel A, Demily C. Cognition sociale dans les troubles neuro-génétiques de l'enfant : revue de la littérature [Social cognition in children with neurogenetic syndromes: A literature review]. *Archives de Pédiatrie*. 2017 Aug;24(8):757–65.
 33. Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E, Lim EC, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry*. 2011 Sep;168(9):904–12.
 34. Christensen DL, Braun KVN, Baio J, Bilder D, Charles J, Constantino JN, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ*. 2018 Nov 16;65(13):1–23.
 35. Suzigan LZ, de Paiva e Silva RB, Guerra-Júnior G, Marini SHVL, Maciel-Guerra AT. Social skills in women with Turner Syndrome. *Scand J Psychol*. 2011 Oct;52(5):440–7.
 36. Baker JM, Klabunde M, Jo B, Green T, Reiss AL. On the relationship between mathematics and visuospatial processing in Turner syndrome. *J Psychiatr Res*. 2020 Feb;121:135–42.
 37. Kilic BG, Ergur AT, Ocal G. Depression, levels of anxiety and self-concept in girls with Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18:1111–7.
 38. Björlin AH, Butwicka A, Nordenström A, Almqvist C, Nordenskjöld A, Engberg H, Frisén L. Neurodevelopmental and psychiatric disorders in females with Turner syndrome: a population-based study. *J Neurodev Disord*. 2021 Oct 27;13(1):51.
 39. Rovet JF. The psychoeducational characteristics of children with Turner syndrome. *J Learn Disabil*. 1993;26:333–41.
 40. Hong DS, Dunkin B, Reiss AL. Psychosocial functioning and social cognitive processing in girls with Turner syndrome. *J Dev Behav Pediatr*. 2011;32:512–20.
 41. Mazzola F, Seigal A, MacAskill A, Corden B, Lawrence K, Skuse DH. Eye tracking and fear recognition deficits in Turner syndrome. *Soc Neurosci*. 2006;1:259–69.
 42. Marco EJ, Skuse DH. Autism-lessons from the X chromosome. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2006;1:183–93.
 43. Russell HF, Wallis D, Mazzocco MM, Moshang T, Zackai E, Zinn AR, et al.

- Increased prevalence of ADHD in Turner syndrome with no evidence of imprinting effects. *J Pediatr Psychol*. 2006;31:945–55.
44. Green T, Bade SS, Chromik LC, Rutledge K, Pennington BF, Hong DS, et al. Elucidating X chromosome influences on Attention Deficit Hyperactivity Disorder and executive function. *J Psychiatr Res*. 2015;68:217–25.
 45. Green T, Saggar M, Ishak A, Hong DS, Reiss AL. X-Chromosome Effects on Attention Networks: Insights from Imaging Resting-State Networks in Turner Syndrome. *Cerebral Cortex*. 2017;28(9):3176–3183.
 46. Giedd JN, Clasen LS, Wallace GL, Lenroot RK, Lerch JP, Wells EM, et al. XXY (Klinefelter syndrome): a pediatric quantitative brain magnetic resonance imaging case-control study. *Pediatrics*. 2007 Jan;119(1):e232-240.
 47. Brandenburg-Goddard MN, van Rijn S, Rombouts SARB, Veer IM, Swaab H. A comparison of neural correlates underlying social cognition in Klinefelter syndrome and autism. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2014;9:1926–33.
 48. Hong DS, Bray S, Haas BW, Hoeft F, Reiss AL. Aberrant neurocognitive processing of fear in young girls with Turner syndrome. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2014;9:255–64.
 49. Hong DS, Hoeft F, Marzelli MJ, Lepage JF, Roeltgen D, Ross J, et al. Influence of the X-chromosome on neuroanatomy: evidence from Turner and Klinefelter syndromes. *J Neurosci*. 2014;34:3509–16.
 50. Wolstencroft J, Mandy W, Skuse D. Mental health and neurodevelopment in children and adolescents with Turner syndrome. *Womens Health (Lond)*. 2022;18:17455057221133636.
 51. Deffrennes C, De Clercq M, Vallée L, Lemaître MP. Troubles en mathématiques : une origine multiple ? L'exemple des syndromes de Turner et de l'X Fragile [Mathematical learning disability: A multiple origin? Examples of Turner and Fragile X syndromes]. *Arch Pediatr*. 2018 Apr;25(3):223-228.
 52. Baker JM, Reiss AL. A meta-analysis of math performance in Turner syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2016 Feb;58(2):123–30.
 53. Bruandet M, Molko N, Cohen L, et al. A cognitive characterization of dyscalculia in Turner syndrome. *Neuropsychologia*. 2004;42:288–98.
 54. Temple CM, Marriott AJ. Arithmetical ability and disability in Turner's syndrome: a cognitive neuropsychological analysis. *Dev Neuropsychol*. 1998; 14:47–67.
 55. Murphy M, Mazzocco M. Mathematics learning disabilities in girls with Fragile X syndrome or Turner syndrome during the late elementary school. *J Learn Disabil*. 2008;41:29–46.
 56. Knickmeyer RC. Turner syndrome: advances in understanding altered cognition, brain structure and function. *Curr Opin Neurol* 2012, 25:144–149.

57. Cutter WJ, Daly EM, Robertson DMW, Chitnis XA, van Amelsvoort TAMJ, Simmons A, et al. Influence of X chromosome and hormones on human brain development: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study of Turner syndrome. *Biol Psychiatry*. 2006 Feb 1;59(3):273–83.
58. Karipidis II, Hong DS. Specific learning disorders in sex chromosome aneuploidies: Neural circuits of literacy and mathematics. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020 Jun;184(2):518-530.
59. Assaf M, Jagannathan K, Calhoun VD, Miller L, Stevens MC, Sahl R, et al. Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *Neuroimage*. 2010;53:247–56.
60. Minshew NJ, Keller TA. The nature of brain dysfunction in autism: functional brain imaging studies. *Curr Opin Neurol*. 2010;23:124–30.
61. Bush G. Cingulate, frontal, and parietal cortical dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;69:1160–7.
62. Castellanos FX, Proal E. Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal–striatal model. *Trends Cogn Sci*. 2012;16:17–26.
63. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, et al. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry*. 2012;169:1038–55.
64. Anagnostou E, Taylor MJ. Review of neuroimaging in autism spectrum disorders: what have we learned and where we go from here. *Mol Autism*. 2011 Apr 18;2(1):4.
65. Migeon BR. Why females are mosaics, X-chromosome inactivation, and sex differences in disease. *Gend Med*. 2007;4:97–105.
66. Sharp A, Robinson D, Jacobs P. Age- and tissue-specific variation of X chromosome inactivation ratios in normal women. *Hum Genet*. 2000 Oct;107(4):343–9.
67. Carrel L, Willard HF. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature*. 2005 Mar;434(7031):400–4.
68. Bellott DW, Hughes JF, Skaletsky H, Brown LG, Pyntikova T, Cho TJ, et al. Mammalian Y chromosomes retain widely expressed dosage-sensitive regulators. *Nature*. 2014 Apr 24;508(7497):494–9.
69. Z. Li, C.J. Haines, Y. Han. “Micro-deletions” of the human Y chromosome and their relationship with male infertility. *J Genet Genomics*, 35 (2008), pp. 193-199
70. Blaschke RJ, Rappold G. The pseudoautosomal regions, SHOX and disease. *Curr Opin Genet Dev*. 2006 Jun;16(3):233–9.
71. Wikipedia contributors. Pseudoautosomal region [Internet]. Wikipedia, The Free Encyclopedia; 2017 [cited 2023, May 15]. Available from:

https://en.m.wikipedia.org/wiki/Pseudoautosomal_region

72. Berletch JB, Yang F, Xu J, Carrel L, Disteche CM. Genes that escape from X-inactivation. *Hum Genet.* 2011;130:237–45.
73. Skuse DH, James RS, Bishop DV, Coppin B, Dalton P, Aamodt-Leeper G, et al. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature.* 1997 Jun 12;387(6634):705–8.
74. Abasq-Thomas C, Schmitt S, Brenaut E, Metz C, Chiesa J, Misery L. A Case of Syndromic X-linked Ichthyosis with Léri-Weill Dyschondrosteosis. *Acta Derm Venereol.* 2016 Aug 23;96(6):814-5.
75. Mangs H, Morris Bj. The human pseudoautosomal region (PAR): origin, function and future. *Curr Genomics.* 2007 Apr;8(2):129–36.
76. Marchini A, Rappold G, Schneider KU. SHOX at a glance: from gene to protein. *Arch Physiol Biochem.* 2007 Jun;113(3):116–23.
77. Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM., Working Group of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med.* 2010 Jan;12(1):52-5.
78. Trolle C, Nielsen MM, Skakkebæk A, Lamy P, Vang S, Hedegaard J, et al. Widespread DNA hypomethylation and differential gene expression in Turner syndrome. *Sci Rep.* 2016 Sep 30;6(1):34220.
79. Poeta L, Padula A, Attianese B, Valentino M, Verrillo L, Filosa S, et al. Histone demethylase KDM5C is a SAHA-sensitive central hub at the crossroads of transcriptional axes involved in multiple neurodevelopmental disorders. *Hum Mol Genet.* 2019 Dec 15;28(24):4089–102.
80. Scandaglia M, Lopez-Atalaya JP, Medrano-Fernandez A, Lopez-Cascales MT, Del Blanco B, Lipinski M, et al. Loss of Kdm5c Causes Spurious Transcription and Prevents the Fine-Tuning of Activity-Regulated Enhancers in Neurons. *Cell Rep.* 2017 Oct 3;21(1):47–59.
81. Zinn AR, Roeltgen D, Stefanatos G, Ramos P, Elder FF, Kushner H, et al. A Turner syndrome neurocognitive phenotype maps to Xp22.3. *Behav Brain Funct.* 2007 May 21;3:24.
82. Zinn AR, Tonk VS, Chen Z, Flejter WL, Gardner HA, Guerra R, et al. Evidence for a Turner syndrome locus or loci at Xp11.2-p22.1. *Am J Hum Genet.* 1998 Dec;63(6):1757–66.
83. Ross JL, Roeltgen D, Kushner H, Wei F, Zinn AR. The Turner Syndrome–Associated Neurocognitive Phenotype Maps to Distal Xp. *Am J Hum Genet.* 2000 Sep;67(3):672–81.
84. Raznahan A, Lee NR, Greenstein D, Wallace GL, Blumenthal JD, Clasen LS, et al. Globally divergent but locally convergent X- and Y-chromosome influences on cortical development. *Cereb Cortex.* 2016;26:70–79.
85. Raznahan A, Lue Y, Probst F, Greenstein D, Giedd J, Wang C, et al.

- Triangulating the sexually dimorphic brain through high-resolution neuroimaging of murine sex chromosome aneuploidies. *Brain Struct Funct*. 2015;220:3581–93.
86. Itti E, Gaw Gonzalo IT, Pawlikowska-Haddal A, Boone KB, Mlikotic A, Itti L, et al. The structural brain correlates of cognitive deficits in adults with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1423–7.
 87. Lepage JF, Hong DS, Mazaika PK, Raman M, Sheau K, Marzelli MJ, et al. Genomic imprinting effects of the X chromosome on brain morphology. *J Neurosci*. 2013 May 8;33(19):8567–74.
 88. Xie S, Zhang Z, Zhao Q, Zhang J, Zhong S, Bi Y, et al. The Effects of X Chromosome Loss on Neuroanatomical and Cognitive Phenotypes During Adolescence: a Multi-modal Structural MRI and Diffusion Tensor Imaging Study. *Cerebral Cortex*. 2015 Sep 1;25(9):2842–53.
 89. Brown WE, Kesler SR, Eliez S, Warsofsky IS, Haberecht M, Patwardhan A, et al. Brain development in Turner syndrome: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res*. 2002 Dec 30;116(3):187–96.
 90. Marzelli MJ, Hoefft F, Hong DS, Reiss AL. Neuroanatomical spatial patterns in Turner syndrome. *Neuroimage*. 2011 Mar 15;55(2):439–47.
 91. Brown WE, Kesler SR, Eliez S, Warsofsky IS, Haberecht M, Reiss AL. A volumetric study of parietal lobe subregions in Turner syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2004 Sep;46(9):607–9.
 92. Good CD, Lawrence K, Thomas NS, Price CJ, Ashburner J, Friston KJ, et al. Dosage-sensitive X-linked locus influences the development of amygdala and orbitofrontal cortex, and fear recognition in humans. *Brain*. 2003 Nov;126(Pt 11):2431–46.
 93. Shang D, Lan T, Wang Y, Li X, Liu Q, Dong H, et al. PGCLCs of human 45,XO reveal pathogenetic pathways of neurocognitive and psychosocial disorders. *Cell & Bioscience*. 2022 Dec 1;12(1):194.
 94. Ross JL, Roeltgen D, Feuillan P, Kushner H, Cutler GB. Effects of estrogen on nonverbal processing speed and motor function in girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Sep;83(9):3198–204.
 95. Ross JL. Effects of growth hormone on cognitive function. *Horm Res*. 2005;64 Suppl 3:89–94.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Realizar análise retrospectiva de pacientes com síndrome de Turner associada a alterações neuropsicológicas atendidos pelo SUS em hospital do Sul do Brasil.

3.2. Objetivos Específicos

- 1) Realizar revisão de literatura de pacientes com síndrome de Turner e alteração neuropsicológica;
- 2) Correlacionar os achados clínicos e citogenéticos das pacientes estudadas – realizar a correlação genótipo-fenótipo.

4. ARTIGO CIENTÍFICO

Artigo em processo de submissão para a Revista Paulista de Pediatria (01/10/2023).

Turner syndrome and neuropsychological abnormalities: a review and case series

Turner syndrome and neuropsychological abnormalities

Síndrome de Turner e alterações neuropsicológicas: uma revisão e série de casos

Síndrome de Turner e alterações neuropsicológicas

Bruna Baierle Guaraná^{1,2} (ORCID 0000-0003-3139-8173), UFCSPA, Brazil.

Marcela Rodrigues Nunes² (ORCID: 0000-0002-5808-8848), UFCSPA, Brazil.

Victória Feitosa Muniz^{1,2} (ORCID: 0000-0001-6826-9135), UFCSPA, Brazil.

Bruna Lixinski Diniz¹ (ORCID: 0000-0003-1448-0298), UFCSPA, Brazil.

Maurício Rouvel Nunes¹ (ORCID: 0000-0002-4975-6568), UFCSPA, Brazil.

Ana Kalise Bottcher³ (ORCID: 0009-0009-4654-8534), UFCSPA, Brazil.

Rafael Fabiano Machado Rosa^{1,2} (ORCID: 0000-0003-1317-642X), UFCSPA, Brazil.

Rafaella Mergener¹ (ORCID: 0000-0002-7814-2936), UFCSPA, Brazil.

Paulo Ricardo Gazzola Zen^{1,2} (ORCID: 0000-0002-7628-4877), UFCSPA, Brazil.

¹ Postgraduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

² Department of Clinical Medicine, Clinical Genetics Service, UFCSPA and Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

³ Undergraduate Program in Biomedical Sciences, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

Address for correspondence:

Paulo Ricardo Gazzola Zen – Clinical Genetics Service/UFCSPA

Rua Sarmiento Leite, 245/404 – Bairro Centro Porto Alegre, RS – Brazil CEP: 90050-170

Phone: +555133038771 Fax: 51-33038810

E-mail: paulozen@ufcspa.edu.br

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to perform genotype-phenotype correlation through original case series and literature review. **Data source:** The sample of case series consists of 10/140 female Turner syndrome patients with neuropsychological disabilities attended by the Clinical Genetics Service at a hospital in southern Brazil. The review was performed by PubMed and BVS scientific platforms of articles published between 01 January 2012 and 01 January 2023. 14 Articles were selected in a two-step analysis. **Data synthesis:** Our research showed a direct correlation between neurological and psychiatric alterations in patients with TS. The findings of our research corroborate those found by other authors – the high prevalence of learning or intellectual disabilities. However, our sample found more seizure episodes than those described in other studies. **Conclusions:** The findings could be due to the X chromosome dose-effect. Our review suggests that maybe sex chromosome number or hormonal development can be associated with verbal, social, and cognitive skills or impairments, leading us to a dose-dependent effect.

Keywords: Turner syndrome; Neurodevelopmental delay; Intellectual disability; Learning disabilities; Monosomy X.

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi realizar a correlação genótipo-fenótipo por meio de uma série de casos originais e uma revisão da literatura. **Fonte de dados:** A amostra da série de casos é composta por 10/140 pacientes do sexo feminino com síndrome de Turner e deficiências neuropsicológicas atendidas pelo Serviço de Genética Clínica de um hospital do sul do Brasil. A

revisão foi realizada pelas plataformas científicas PubMed e BVS de artigos publicados entre 01 de janeiro de 2012 e 01 de janeiro de 2023. Foram selecionados 14 artigos em uma análise em duas etapas. **Síntese de dados:** Nossa pesquisa mostrou correlação direta entre alterações neurológicas e psiquiátricas em pacientes com ST. Os resultados da nossa investigação corroboram os encontrados por outros autores – a elevada prevalência de dificuldades de aprendizagem ou intelectuais. Entretanto, nossa amostra encontrou mais episódios convulsivos do que os descritos em outros estudos. **Conclusões:** As descobertas podem ser devido ao efeito dose-dependente do cromossomo X. Nossa revisão sugere que talvez o número de cromossomos sexuais ou o desenvolvimento hormonal possam estar associados a habilidades ou deficiências verbais, sociais e cognitivas, levando a um efeito dose-dependente.

Palavras-chave: Síndrome de Turner; Atraso do neurodesenvolvimento; Deficiência intelectual; Dificuldade de aprendizagem; Monossomia X.

INTRODUCTION

Turner syndrome

Turner syndrome (TS), also referred to as congenital ovarian hypoplasia syndrome, was first described by an Oklahoma physician, Henri Turner [Turner H., 1938]. It is characterized by a complete or partial deletion or non-functioning of one of the X chromosomes [Davenport ML *et al.*, 2007]. About half of the population with TS has complete monosomy: 45,X. Other types of X chromosomal abnormalities are: the presence of isochromosome Xq, in which the short arm of the X chromosome is lost and the long arms are connected to each other; ring chromosomes, whereupon a part of the short or long arms of the X chromosomes is missing; and Xp or Xq deletion [Wolff DJ *et al.*, 2010]. Also, some patients with Turner syndrome may have Y chromosome mosaicism.

Turner syndrome is considered the most common female sex chromosome aneuploidy (SCA), it has an incidence of 1 in 2,000 live births [Cui X *et al.*, 2018; Nielsen J *et al.*, 1990]. It is worth remembering that this data may present a bias due to the underdiagnosis or the delayed diagnosis of the syndrome in girls with a mild phenotype [Gunther DF *et al.*, 2004; Hutaff-Lee C *et al.*, 2013]. The main clinical features of TS are short stature and congenital ovarian hypoplasia, but patients can also develop neurological and psychiatric disorders, such as seizures, shyness, and learning difficulties, including cognitive impairment [Shankar Kikkeri N *et al.*, 2022].

The most characteristic signs of Turner syndrome are “streak gonads” – congenital ovarian hypoplasia – and short stature of girls, caused by a deletion or inactivation of the short stature homebox (*SHOX*) gene (Xp22.33) [Shankar Kikkeri N *et al.*, 2022]. Other classic clinical findings are cardiac malformations, mostly aortic valve abnormalities, but also transverse aortic arch, pulmonary venous anomalies, and aortic dissection. Furthermore, patients may develop decreased auditory acuity, either sensory, conductive, or mixed hearing loss [Barrenäs ML *et al.*, 1999], and renal abnormalities such as horseshoe kidneys [Shankar Kikkeri N *et al.*, 2022].

TS syndrome can be traced prenatally with abnormal obstetric ultrasound findings, like nuchal cystic hygroma, increased nuchal translucency, cardiac malformations, poly or oligohydramnios, and non-immune fetal hydrops. It can be identified in newborn females presenting with lymphedema of the hands and feet, webbed neck, nail dysplasia, narrow and high-arched palate, and short fourth metacarpals or metatarsals. Other findings include spaced nipples, low hairline at the neck and cubitus valgus [Shankar Kikkeri N *et al.*, 2022].

Neuropsychological Disabilities

It is established that sex chromosomal aneuploidies (SCAs) are associated with intellectual disability or behavioral alteration. Examples of sex chromosome disorders, in addition to TS, are the Klinefelter syndrome (KS) (47,XXY), the 47,XYY syndrome, and trisomies or even tetrasomies of the X chromosome. However, the only monosomy compatible with human life is TS [Hutaff-Lee C *et al.*, 2013; Green T *et al.*, 2018].

Neurodevelopmental disorders, such as autism spectrum disorder (ASD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), are associated with structural and functional changes in neural circuit, including the X chromosome [Assaf M *et al.*, 2010; Minshew NJ *et al.*, 2010; Bush G *et al.*, 2011; Castellanos FX *et al.*, 2012; Cortese S *et al.*, 2012; Anagnostou E *et al.*, 2011]. Turner syndrome is known to present specific neurocognitive deficits (e.g., problems with visuospatial organization, learning disabilities, mostly with calculations, attention, and memory) [Shankar Kikkeri N *et al.*, 2022]. The patients with Turner syndrome have high rates of dyscalculia [Baker JM *et al.*, 2015]. Additionally, patients are described with social anxiety, severe shyness, low self-esteem, and reduced social interaction; perhaps correlated with impaired development of secondary sexual characters [Morel A *et al.*, 2017]. We will discuss the main neurological changes and cognitive impairment throughout this article.

Objectives

The aim of this article was to perform a case series analysis of patients with Turner syndrome and neuropsychological abnormalities from Clinical Genetics Hospital Service in the south of Brazil. Also, correlate the clinical and cytogenetic findings of the studied patients and perform a literature review with scientific database platforms.

METHODS

Case series

A total of 140 female patients with Turner syndrome were seen by the UFCSPA Clinical Genetics Service at San Antonio Children's Hospital (HCSA) in southern Brazil, from 1975 to 2019. These patients were screened for phenotypic alterations and neuropsychological abnormalities – such as seizures, intellectual disability and delayed neuropsychomotor development. The case study performed is retrospective through the analysis of medical records, in order to correlate genotype-phenotype.

Literature Review

Literature review research was performed through PubMed (Medline) and BVS (Lilacs/Medline) for articles published between 01 January 2012 and 01 January 2023. DeCs and Mesh descriptors were used to index articles with the following terms: Turner syndrome, delayed neuropsychomotor development, and intellectual disability. Exact search terms used were: (("turner syndrome") OR ("turner syndrome"[MeSH Terms])) AND (("intellectual disability") OR ("intellectual disability"[MeSH Terms])); review and systematic review; and ((intellectual disability[MeSH Terms]) OR (neurodevelopmental disorders[MeSH Terms])) AND (turner syndrome[MeSH Terms], in which 16 articles were selected. At the BVS platform the terms used were (turner syndrome) AND

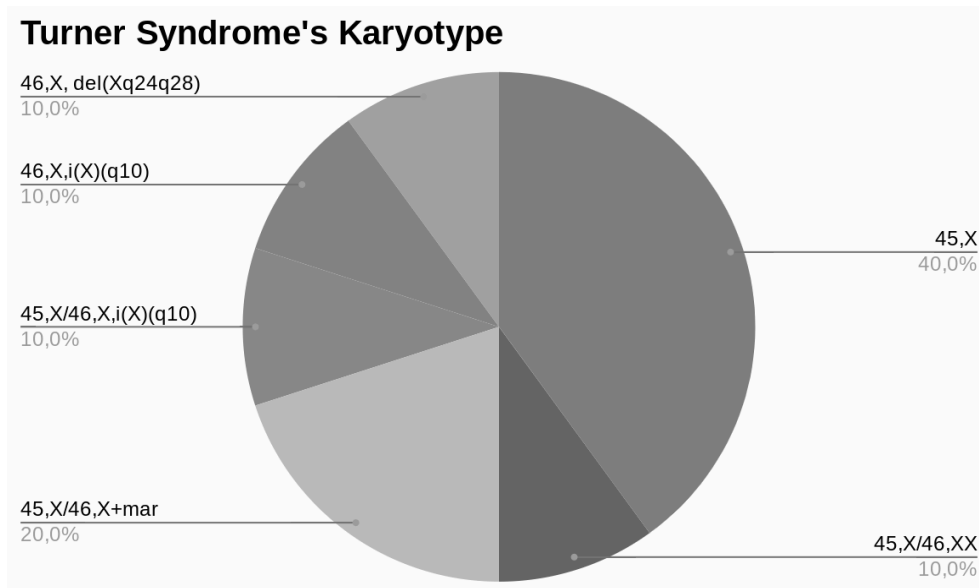
(developmental disorders); and (turner syndrome) AND (intellectual disability), in which 13 articles were selected.

Articles were selected in a two-steps analysis: title and abstract screening followed by a full-text read. Inclusion criteria was original articles or literature reviews, with or without case report description, written about Turner syndrome and delayed neuropsychomotor development or intellectual disability. Articles written in English, Spanish and French were included. It excluded articles that didn't meet the criteria, articles not found with full text or repeated articles – both in PubMed and BVS platforms. Finally, a total of 14 articles were selected from PubMed and BVS scientific platforms.

RESULTS

Karyotypes Constitution

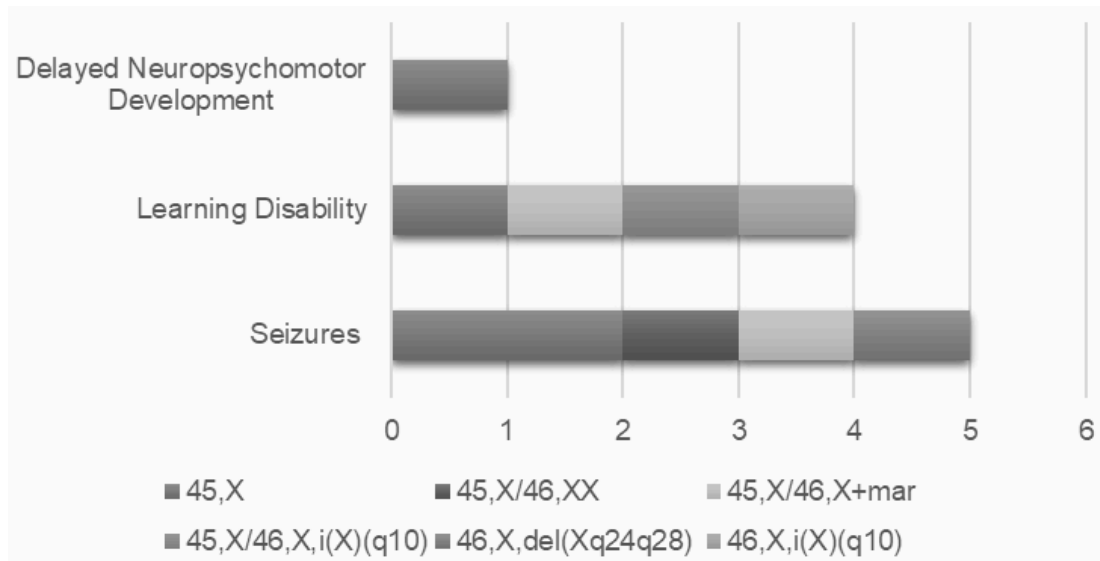
From a total of 140 patients with TS, only ten patients (7%) presented neuropsychological abnormalities. Amongst our sample of ten patients presenting TS and neuropsychological abnormalities, the distribution of karyotype goes as follows: 45,X (40%), 45,X/46,X+mar (20%), 46,X,del(Xq24q28) (10%), 46,i(X)(q10) (10%), 45,X/46,X,i(X)(q10) (10%), 45,X/46,XX (10%). In the graphic below (Graphic 1) it is possible to identify cytogenetic findings.



Graphic 1. Frequency of different karyotypes in TS with neuropsychological abnormalities population at a Clinical Genetics Hospital Service in the south of Brazil.

Neuropsychological Phenotype

Our sample showed different neuropsychological abnormalities, as specified in Graphic 2. Half of the girls with Turner syndrome and neuropsychological abnormalities showed learning disabilities – which were mostly intellectual disability and cognitive impairment. Over half of the sample showed seizures – one or more episodes. And only one case had delayed neuropsychomotor development.



Graphic 2. Frequency of clinical findings and karyotype prevalence in patients with TS and neuropsychological abnormalities at a Clinical Genetics Hospital Service in the south of Brazil.

Genotype-Phenotype

As we can see in Graphic 1, our sample showed a heterogeneous chromosomal constitution. The most frequent karyotype was X monosomy (45,X), in 40% of cases. The second with higher frequency was mosaicism with marker chromosome (20%). Regarding clinical findings, the most common were seizures – either one or more episodes. At Table 1, we can identify the most prevalent neuropsychiatric findings such in our own sample as in other literature review studies.

The findings of our research corroborate those found by other authors – the high prevalence of learning or intellectual disabilities. However, our sample found more seizure episodes than those described in other studies, but we must also consider that epilepsy is an underdiagnosed clinical condition and not all seizure episodes may have been reported. This bias may explain this low frequency. Besides, one of the reviewed articles (Hu *et al.*, 2018) studied only TS patients with mosaicism.

	Patient	Age	Main features	Karyotype
Our sample	P1	2y	Seizures	45,X
	P2	11m	Seizures	45,X
	P3	24y	Learning/cognitive disability	45,X
	P4	14y	Delayed neuropsychomotor development	45,X
	P5	18y	Seizures	45,X/46,XX
	P6	9y	Seizures	45,X/46,X+mar
	P7	9y	Learning/cognitive disability	45,X/46,X+mar
	P8	16y	Learning/cognitive disability	45,X/46,X,i(X)(q10)
	P9	18y	Learning/cognitive disability	46,X,i(X)(q10)
	P10	34y	Seizures Acute facial palsy Depression	46,X, del(Xq24q28)
Hu <i>et al.</i> , 2018	P1	10y	Learning/cognitive disability Skin pigmentation	mos 46,X,r(X)p22q32)[0.60]/45,X[0.40]
	P2	13y	Learning/cognitive disability Delayed neuropsychomotor development	mos 46,XX[20]/46,r(X)(p22q22)[80]
	P3	13y	Learning/cognitive disability Kabuki make-up syndrome Dysmorphic facial features Skeletal abnormalities Unusual dermatologic patterns	mos 45,X/46,X,r(X)
Kostopoulou <i>et al.</i> , 2021	P1	1y	ASD	45,X,15/46,X,i(X)
	P2	1 day	ADHD	45,X

	P3	4m	Seizures, Hydrocephalus Spina bifida Myelomeningocele Vit B12 deficiency	46,X,r(X)(p11q13)[22]/45,X[8]
	P4	1 day	Hydrocephalus Meningitis-septicaemia Cerebral necrosis	46X, deletion (X)(p11.2)
Jhang <i>et al.</i> , 2014	P1	49y	Learning/cognitive disability Seizures Ventricular assimetry White matter hyperintensity	45,X[2]/47,XXX[1]/46,XX[27]
Hernández <i>et al.</i> , 2012	P1	22y	Mild learning/cognitive disability	46,XX/45,X

Table 1. Original sample and literature review of genotype-phenotype correlation in patients with TS and neuropsychological findings. P = patient; y = years; m = months.

DISCUSSION

X Chromosome Dose-Effect

Sex chromosome aneuploidies (SCAs) are known to have learning disability, such as cognitive impairment. Verbal skills are usually conserved or even improved in TS, while XXY, XYY and XXX trisomies show difficulty in these skills. Our review suggests that maybe sex chromosome number or hormonal development can be associated with verbal skills or impairments, leading us to a dose dependent effect. On the other hand, visuospatial skills are the contrary, they are preserved in XXY and XYY trisomies, but reduced in TS and XXX. So, maybe, it could be explained by an Y chromosome or male hormonal development protection [Green T *et al.*, 2018]. The executive skills

are reduced both in TS and in Klinefelter syndrome (KS), so the dose dependent effect doesn't explain this [Karipidis II *et al.*, 2020].

X-linked syndromes have increased risk of intellectual disability (ID) and correspond to 5-10% of every ID case [Lubs HA *et al.*, 2012; Tzschach A *et al.*, 2015]. Development disorders, such as ASD and attention and ADHD are described in literature having an association with X chromosome and its neural circuit [Assaf M *et al.* 2010; Minshew NJ *et al.*, 2010; Bush G *et al.*, 2011; Castellanos FX *et al.*, 2012; Cortese S *et al.*, 2012; Anagnostou E *et al.*, 2011]. Therefore, there is a high incidence of autistic behavior in X-linked syndromes, such as Rett and X-fragile syndromes [Fung LK *et al.*, 2016; Caglayan AO *et al.*, 2010; Chaste P *et al.*, 2012].

The known mathematical learning disability present in TS is also described in X-fragile syndrome. But whereas TS patients have a speed difficulty solving problems, the X-fragile patients could actually have difficulty solving them. However, more research is needed on this topic [Deffrennes C *et al.*, 2018].

Social cognitive impairments are commonly found in SCAs and autosomal microdeletion and microduplication syndromes. It can lead to functional impairment of society patient's lives [Campbell LE *et al.*, 2015]. Intellectual disability is directly related to quality of life, so this may imply adaptive difficulties and social isolation, which can lead to depression, anxiety and other psychiatric disorders [Emerson E *et al.*, 2007]. Despite this possible cause-effect relationship between X chromosome disorders and neuropsychological changes, we should also consider the environment in which the patient was exposed during life and the action of autosomal genes in neurodevelopment [Hutaff-Lee C *et al.*, 2013].

Learning Disabilities

Patients with Turner syndrome have different learning disabilities, such as dyscalculia, executive disorders and visuospatial deficits, which usually appears from the beginning of school age

to adolescence [Morel A *et al.*, 2017; Suzigan LZ *et al.*, 2011; Baker JM *et al.*, 2020]. However, they usually have no difficulty recognizing facial expressions – except for fear, which could be explained by neural circuit deficits of the encephalic tonsils – nor with verbal or reading skills [Morel A *et al.*, 2017; Mazzola F *et al.*, 2006]. Actually, these verbal skills can be improved in TS [Rovet JF *et al.*, 1993; Hong DS *et al.*, 2011; Hutaff-Lee C *et al.*, 2013]. Nonetheless, because TS girls have more social anxiety, they also have more difficulty communicating and expressing themselves.

Specific difficulties in mathematics are present in this chromosomal disorder. Our literature review showed that TS mathematical performance has a speed deficit in solving math problems, as a quick answer is required. However, performance on questions that do not require explicit calculation is equivalent to neurotypical patients of the same age [Baker JM *et al.*, 2015]. Also, counting and coding are usually preserved [Bruandet M *et al.*, 2004; Temple CM *et al.*, 1998]. Thus, studies suggest TS patients don't have difficulty solving problems, but need more time to complete the activity [Murphy M *et al.*, 2008]. On the other hand, there are studies that really show patients difficulty performing addition, subtraction, and multiplication calculations [Bruandet M *et al.*, 2004]. Therefore, further research is necessary to better clarify this particular disability.

Behavioral Impairments

TS patients also have increased risk by developing schizophrenia and related disorders [Avdic *et al.*, 2021]. According to Emerson *et al.*, patients with intellectual difficulties have higher risk of developing psychiatric disorders [Emerson E *et al.*, 2007]. This result corroborates previous studies carried out by other researchers [Stromme *et al.*, 2000; Dekker *et al.*, 2003; Wallander *et al.*, 2003]. From this perspective, children with these disorders receive fewer opportunities, live in a non-inclusive society and, consequently, suffer from impaired quality of life [Quilgars *et al.*, 2005].

Depression and Anxiety

The prevalence of anxiety disorders and depression is increased in women with TS, and they are often described as shy and socially anxious. Several factors can contribute to this, including the absence of secondary sexual characteristics that could contribute to an increase in the social burden in adolescents as social motivation is not diminished. Because of the sexual development delay, patients with TS may also present low self-esteem and are at risk for developing eating disorders [Morel A *et al.*, 2017; Kilic BG *et al.*, 2005]. Additionally, these conditions can also be attributed to hormone deficiencies, as it is known that estrogen and progesterone depletion increase the risk of anxiety and depression in postmenopausal and postpartum periods [Green T *et al.*, 2018].

ASD and ADHD

The largest investigation to have been conducted into the mental health of young people with TS using standardized instruments (such as the Autism Diagnostic Interview, the Childhood Autism Rating Scale and the Social Responsiveness Scale) found that compared to age-matched girls from the general population, they experienced higher rates of psychiatric and social skills difficulties. It found that a third of participants (34%) met criteria for a mental health disorder, a relative risk 2.6 times greater than typically developing girls [Wolstencroft *et al.*, 2022].

In TS patients, ADHD has met diagnostic criteria in 13% of them, and ASD in 23% of participants, findings that agree with a Swedish study, which found an increased risk of clinically significant ASD in girls and women with TS. Considering relative risk (RR), in ADHD it was 21.6 and in ASD it was 57.5 compared to typically developing girls. Those who met ASD criteria were also at an increased risk of both an associated emotional disorder (RR 2.9) and ADHD (RR 7.5) in comparison to others with TS [Wolstencroft *et al.*, 2022].

Parental evaluation using SRS-2 found nearly two-thirds (61%) presenting autistic-like characteristics which were considered to impact their day-to-day interactions. Considering both the

DAWBA (Development and Well-being Behavior Assessment) and the SRS-2 (Social Responsiveness Scale-2) parent's analysis, approximately one in five girls met criteria for an ASD, which translates to a 57-fold relative risk of meeting ASD criteria in TS compared to girls from the general population. This remarkable finding is not found as expressively in other studies, though the risk for ASD is considerably higher, with some studies suggesting a fourfold increased risk of being diagnosed with ASD [Avdic *et al.*, 2021].

It is advised that physicians who manage individuals with TS consider referring for ASD assessment. Once the diagnosis is made, the patient should have social skills support and other therapies implemented – early intervention is the key to a good prognosis, such as gains in cognition, language, adaptive behavior, and improvements in daily living skills and social behavior.

It is hypothesized that the expression of autistic traits in TS could be influenced by epigenetic imprinting – such a point is supported by neuroimaging studies on brain development trajectories. TS individuals who inherited their single X from their mothers (~80%, X_m) present a more severe case of communication difficulties than those who inherited it from their fathers (X_p).

Seizures

In Turner syndrome the neurological findings are often an integral part of the clinical symptoms. However, epilepsy and seizures reports are low. Also, the literature of them is rare and the pathophysiological mechanism is still unclear. Research has shown the different encephalic gray matter volumes in X chromosome's aneuploidies, including in TS [Zhao *et al.*, 2015].

The authors suggest a gradual increase in encephalic volume according to the number of X chromosomes present in the karyotypic constitution, which is called the “X chromosome dose-effect”. Therefore, the neuronal pathways involved may contribute to seizures and epilepsy findings [Knickmeyer RC *et al.*, 2012; Raznahan A *et al.*, 2015]. Furthermore, another explanation to epilepsy

in TS could be the hormonal neuronal pathways, since sex hormone deficiency appears to influence seizure patterns [Velíšková J *et al.*, 2013].

CONCLUSION

Turner syndrome is the most frequent female sex chromosome aneuploidy, although underdiagnosed. Our study proved that, despite being a widely known syndrome, there is still a knowledge gap that needs further research on the subject, especially regarding its association with neuropsychological findings. In addition, early diagnosis and treatment are essential to provide a better quality of life for these patients and, thus, contribute to social and economic improvements in society.

ABBREVIATIONS:

TS, Turner syndrome

KS, Klinefelter syndrome

SCA, sex chromosome aneuploidy

ID, intellectual disability

ASD, autism spectrum disorder

ADHD, attention deficit hyperactivity disorder

ACKNOWLEDGMENTS: We thank the participating studies for the data provided.

CONFLICTS OF INTEREST: The authors declare that they have no conflicts of interest.

ETHICAL APPROVAL: This study was approved by the Research Ethics Committee of UFCSPA (approval number 5.446.128, 06/02/2022).

FUNDING: This work was funded by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Brazil – Finance Code 001.

REFERENCES

1. Anagnostou E, Taylor MJ. Review of neuroimaging in autism spectrum disorders: what have we learned and where we go from here. *Mol Autism*. 2011;2:4.
2. Assaf M, Jagannathan K, Calhoun VD, Miller L, Stevens MC, Sahl R, et al. Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *Neuroimage*. 2010;53:247–56.
3. Avdic HB, Butwicka A, Nordenström A, Almqvist C, Nordenskjöld A, Engberg H, Frisén L. Neurodevelopmental and psychiatric disorders in females with Turner syndrome: a population-based study. *J Neurodev Disord*. 2021 Oct 27;13(1):51.
4. Baker JM, Reiss AL. A meta-analysis of math performance in Turner syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2016 Feb;58(2):123-30. doi: 10.1111/dmcn.12961. Epub 2015 Nov 14. PMID: 26566693; PMCID: PMC4724271.
5. Baker JM, Klabunde M, Jo B, Green T, Reiss AL. 2020. On the relationship between mathematics and visuospatial processing in turner syndrome. *Journal of Psychiatric Research*, 121, 135–142.
6. Barrenäs ML, Nylén O, Hanson C. The influence of karyotype on the auricle, otitis media and hearing in Turner syndrome. *Hear Res*. 1999, Dec; 138(1-2):163-70.

7. Bruandet M, Molko N, Cohen L, et al. A cognitive characterization of dyscalculia in Turner syndrome. *Neuropsychologia* 2004;42:288–98.
8. Bush G. Cingulate, frontal, and parietal cortical dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;69:1160–7.
9. Campbell LE, McCabe KL, Melville JL, Strutt PA, Schall U. Social cognition dysfunction in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome (velo-cardio-facial syndrome): relationship with executive functioning and social competence/functioning. *J Intellect Disabil Res*. 2015 Sep;59(9):845-59. doi: 10.1111/jir.12183. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25726953.
10. Caglayan AO. Genetic causes of syndromic and non-syndromic autism. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52:130–8.
11. Castellanos FX, Proal E. Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal–striatal model. *Trends Cogn Sci*. 2012;16:17–26.
12. Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene–environment interactions. *Dialog Clin Neurosci*. 2012;14:281–92.
13. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, et al. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry*. 2012;169:1038–55.
14. No-referred authorship. Classic pages in obstetrics and gynecology by Henry H. Turner. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*, vol. 23, pp. 566-574, 1938. *Am J Obstet Gynecol*. 1972 May 15;113(2):279.
15. Cui X, Cui Y, Shi L, Luan J, Zhou X, Han J. A basic understanding of Turner syndrome: Incidence, complications, diagnosis, and treatment. *Intractable Rare Dis Res*. 2018 Nov;7(4):223-228

16. Davenport ML, Hooper SR, Zeger M. Turner syndrome in childhood. In: Mazzocco MM, Ross JL, editors. Neurogenetic developmental disorders: variation of manifestation in childhood. Cambridge, MA: MIT Press; 2007. pp. 3–45.
17. Deffrennes C, De Clercq M, Vallée L, Lemaître MP. Troubles en mathématiques : une origine multiple ? L'exemple des syndromes de Turner et de l'X Fragile [Mathematical learning disability: A multiple origin? Examples of Turner and Fragile X syndromes]. *Arch Pediatr*. 2018 Apr;25(3):223-228. French. doi: 10.1016/j.arcped.2018.01.001. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29549980.
18. Dekker, M. C. & Koot, H. M. (2003) Dekker, M. C. & Koot, H. M. (2003) DSM ^IV DSM ^IV disorders in children with borderline to moderate intellectual disability. I. Prevalence and impact. intellectual disability. I. Prevalence and impact. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 42, 915^922.
19. Emerson E, Hatton C. Mental health of children and adolescents with intellectual disabilities in Britain. *Br J Psychiatry*. 2007 Dec;191:493-9. doi: 10.1192/bjp.bp.107.038729. PMID: 18055952.
20. Fung LK, Reiss AL. Moving toward integrative, multidimensional research in modern psychiatry: lessons learned from fragile X syndrome. *Biol Psychiatry*. 2016;80:100–11.
21. Green T, Flash S, Reiss AL. Sex differences in psychiatric disorders: what we can learn from sex chromosome aneuploidies. *Neuropsychopharmacology*. 2019 Jan;44(1):9-21. doi: 10.1038/s41386-018-0153-2. Epub 2018 Jul 16. PMID: 30127341; PMCID: PMC6235860.
22. Gunther DF, Eugster E, Zagar AJ, Bryant CG, Davenport ML, Quigley CA. Ascertainment bias in Turner syndrome: new insights from girls who were diagnosed incidentally in prenatal life. *Pediatrics*. 2004 Sep;114(3):640-4.

23. Hong DS, Dunkin B, Reiss AL. Psychosocial functioning and social cognitive processing in girls with Turner syndrome. *J Dev Behav Pediatr*. 2011;32:512–20.
24. Hutaff-Lee C, Cordeiro L, Tartaglia N. Cognitive and medical features of chromosomal aneuploidy. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:273-9. doi: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00030-0. PMID: 23622175.
25. Karipidis II, Hong DS. Specific learning disorders in sex chromosome aneuploidies: Neural circuits of literacy and mathematics. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020 Jun;184(2):518-530. doi: 10.1002/ajmg.c.31801. Epub 2020 May 28. PMID: 32463563.
26. Kilic BG, Ergur AT, Ocal G. Depression, levels of anxiety and self-concept in girls with Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18:1111–7.
27. Knickmeyer RC. Turner syndrome: Advances in understanding altered cognition, brain structure and function. *Curr Opin Neurol* 2012;25:144-9.
28. Lubs HA, Stevenson RE, Schwartz CE. Fragile X and X-linked intellectual disability: four decades of discovery. *Am J Hum Genet*. 2012;90:579–90.
29. Mazzola F, Seigal A, MacAskill A, Corden B, Lawrence K, Skuse DH. Eye tracking and fear recognition deficits in Turner syndrome. *Soc Neurosci*. 2006;1:259–69.
30. Minshew NJ, Keller TA. The nature of brain dysfunction in autism: functional brain imaging studies. *Curr Opin Neurol*. 2010;23:124–30.
31. Morel A, Demily C. Cognition sociale dans les troubles neuro-génétiques de l'enfant : revue de la littérature [Social cognition in children with neurogenetic syndromes: A literature review]. *Arch Pediatr*. 2017 Aug;24(8):757-765. French. doi: 10.1016/j.arcped.2017.05.006. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28668215.
32. Murphy M, Mazzocco M. Mathematics learning disabilities in girls with Fragile X syndrome or Turner syndrome during the late elementary school. *J Learn Disabil* 2008;41:29–46.

33. Nielsen J, Wohler M. Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1990;26:209–23
34. Shankar Kikkeri N, Nagalli S. Turner Syndrome. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554621/>
35. Sävendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr.* 2000 Oct;137(4):455-9.
36. Suzigan LZ, de Paiva e Silva RB, Guerra-Ju'nior G, et al. Social skills in women with Turner syndrome. *Scand J Psychol* 2011;52:440–7.
37. Temple CM, Marriott AJ. Arithmetical ability and disability in Turner's syndrome: a cognitive neuropsychological analysis. *Dev Neuropsychol* 1998; 14:47–67.
38. Quilgars, D., Searle, B. & Keung, A. (2005). Mental health and well-being. In *health and well-being. In The Well-Being of Children in the UK* (eds J. Bradshaw & E. Mayhew), pp. 134^160. Save (eds J. Bradshaw & E. Mayhew), pp. 134^160.
39. Raznahan A, Lue Y, Probst F, Greenstein D, Giedd J, Wang C, et al. Triangulating the sexually dimorphic brain through high-resolution neuroimaging of murine sex chromosome aneuploidies. *Brain Struct Funct.* 2015;220:3581–93.
40. Rovet JF. The psychoeducational characteristics of children with Turner syndrome. *J Learn Disabil.* 1993;26:333–41.
41. Stromme, P. & Diseth, T. H. (2000) Prevalence of psychiatric diagnoses in children with mental retardation: data from a population-based study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 42, 266^270.

42. Tzschach A, Grasshoff U, Beck-Woedl S, Dufke C, Bauer C, Kehrer M, et al. Next-generation sequencing in X-linked intellectual disability. *Eur J Hum Genet.* 2015;23:1513–8.
43. Velišková J, Desantis KA. Sex and hormonal influences on seizures and epilepsy. *Horm Behav* 2013;63:267-77.
44. Wallander, J. L., Dekker, M. C. & Koot, H. M. (2003) Wallander, J. L., Dekker, M. C. & Koot, H. M. (2003) Psychopathology in children and adolescents with Psychopathology in children and adolescents with intellectual disability: measurement, prevalence, course, intellectual disability: measurement, prevalence, course, and risk. In *International Review of Research in Mental Retardation* (ed. L.Glidden), pp. 93-134. Elsevier. (ed. L.Glidden), pp. 93-134.
45. Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM., Working Group of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med.* 2010 Jan;12(1):52-5
46. Wolstencroft J, Mandy W, Skuse D. Mental health and neurodevelopment in children and adolescents with Turner syndrome. *Womens Health (Lond).* 2022 Jan-Dec;18:17455057221133635.
47. Zhao H, Lian YJ. Epilepsy associated with Turner syndrome. *Neurology India* 2015;63:631-633

5. CONCLUSÕES

Com este estudo, denota-se a importância de avaliar a presença dos achados neuropsicológicos em pacientes com síndrome de Turner. A fim de melhor otimizar o seu tratamento, acompanhamento e planejamento terapêutico, além de atenuar aqueles achados. As alterações neuropsicológicas podem acarretar sérios prejuízos cognitivos e sociais, além de comprometer a vida funcional das pacientes.

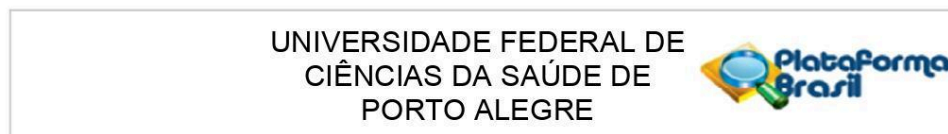
No Brasil, apesar de haver o SUS, que é considerado um dos melhores sistemas públicos de saúde do mundo, as pacientes com TS ainda ou apresentam diagnóstico tardio, o que implica um tratamento tardio, ou não são diagnosticadas. Os principais problemas atribuídos são: o precário acesso a testes citogenéticos e moleculares a pacientes do SUS e a desinformação, quanto a doenças raras, pelos profissionais de saúde.

As condições neurológicas e psiquiátricas abordadas neste trabalho são comorbidades que apresentam impacto direto na qualidade de vida de qualquer indivíduo, independente da síndrome de Turner. Quanto antes são reconhecidas e tratadas, seja através de estratégia medicamentosa, psicoterápica ou por terapia combinada de ambas, mais chances do indivíduo se tornar um cidadão funcional, autônomo e, inclusive, contribuinte ao país.

O presente estudo pertence a um projeto científico maior intitulado “Avaliação etiológica de pacientes suspeitos ou portadores de doenças genéticas, ou síndromes malformativas.”, aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da UFCSPA (Parecer N° 2.729.168) e do HCSA (Parecer N° 2.315.917). A partir deste projeto maior são desenvolvidos diversos outros trabalhos e projetos, com a participação de bolsistas de iniciação científica, acadêmicos e pós-graduandos do serviço de Genética Clínica da UFCSPA.

6. ANEXOS

6.1. Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação etiológica de pacientes suspeitos ou portadores de doenças genéticas, ou síndromes malformativas

Pesquisador: Paulo Ricardo Gazzola Zen

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 1

CAAE: 74971917.2.3001.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.577.284

Apresentação do Projeto:

Relatório semestral de andamento do projeto em desenvolvimento de pacientes atendidos pelo serviço de Genética Clínica da UFCSPA no Hospital da Criança Santo Antônio.

Objetivo da Pesquisa:

Monitorar o andamento do projeto de pesquisa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os Riscos e benefícios dessa pesquisa já foram avaliados no parecer anterior.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O Relatório parcial, foi previsto para dezembro de 2020 e o final para junho de 2022.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram inseridos TCLE, Termo de Assentimento e termo de Anuência do setor, sendo considerados adequados as normativas do CONEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda já aprovada.

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

6.2. Parecer do Comitê de Ética do HCSA

HOSPITAL DA CRIANÇA
SANTO ANTÔNIO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação etiológica de pacientes suspeitos ou portadores de doenças genéticas, ou síndromes malformativas

Pesquisador: Paulo Ricardo Gazzola Zen

Área Temática: Genética Humana:
(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 1

CAAE: 74971917.2.0000.5683

Instituição Proponente: Hospital da Criança Santo Antônio - Santa Casa/RS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.315.917

Apresentação do Projeto:

Avaliação etiológica de pacientes encaminhados para investigação no serviço de Genética da UFCSPA

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

Realizar investigação clínica e genética de pacientes suspeitos ou portadores de doenças genéticas ou síndromes malformativas, atendidos pelo Serviço de Genética Clínica da UFCSPA/HCSA.

Objetivos específicos:

- Investigar anomalias genéticas utilizando técnicas como FISH, MLPA, arrayCGH e sequenciamento/exoma;
- Descrever relatos de caso e séries de casos envolvendo indivíduos portadores de doenças genéticas ou síndromes malformativas em periódicos científicos;
- Constituir um repositório de amostras de DNA de indivíduos suspeitos ou portadores de doenças genéticas ou síndromes malformativas;
- Possibilitar o acesso a novas tecnologias aos pacientes suspeitos ou portadores de doenças

Endereço: Av. Independência,155

Bairro: INDEPENDENCIA

CEP: 90.035-074

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8997

Fax: (51)3214-8997

E-mail: cephcsa@santacasa.tche.br

6.3. Registro ComPesq



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

Projeto de Pesquisa

Número do projeto: 236/2022

Título: Estudo de aspectos etiológicos e clínicos de pacientes com doenças genéticas ou síndromes malformativas atendidos no Serviço de Genética Clínica

Pesquisador(a) Responsável: Paulo Ricardo Gazzola Zen

Situação do Projeto: REGISTRADO

Vigência: 02/06/2022 a 01/06/2027

Fomento aprovado: SIM

Área de conhecimento: Ciências da Saúde

Vinculação do Projeto:

- Curso de Medicina
- Doutorado - PPG em Patologia
- Mestrado - PPG em Patologia
- PRM em GENÉTICA MÉDICA
- Curso de Biomedicina - Noturno

Fomentos:

Fonte de fomento	Valor (R\$)	Nº processo fomento
UFCSPA	11 379,25	

Membros da Equipe:

Nome	Instituição	Tipo de Vínculo	E-mail
FRANCINI KIYONO JORGE YATSU	UFCSPA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE	Aluno	franciniyatsu@gmail.com
Rafael Fabiano Machado Rosa	UFCSPA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE	Pesquisador	rosa@ufcspa.edu.br
DESIRÉE DECONTE	UFCSPA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE	Aluno	desideconte@gmail.com
NATASHA MALGAREZI DE MORAES	UFCSPA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE	Aluno	natashamalgarezi@gmail.com
HELENA FROENER PERUZZO	UFCSPA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE	Aluno	helena.peruzzo1@gmail.com
BRUNA LIXINSKI DINIZ	UFCSPA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE	Aluno	bruldiniz@gmail.com






ANA KALISE BOTTCHEER DA SILVEIRA	UFCSPA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE	Aluno	anakalise@gmail.com
----------------------------------	--	-------	---------------------

Declaro que o referido projeto faz uso de animais e se enquadra nos termos da Lei nº 11.794 de 8 de outubro de 2008, que regula a CEUA (obrigatório sim ou anexo do comprovante de aprovação).	NÃO
--	-----

6.4. Produção Bibliográfica

1. Congenital Heart Defects and 22q11.2 Deletion Syndrome: A 20-Year Update and New Insights to Aid Clinical Diagnosis (2023).
2. A child with cat-eye syndrome and oculo-auriculo-vertebral spectrum phenotype: A discussion around molecular cytogenetic findings (2021).
3. Congenital Heart Defects and Dysmorphic Facial Features in Patients Suspicious of 22q11.2 Deletion Syndrome in Southern Brazil (2020).
4. Pseudohypoparathyroidism with Ectopic Calcification and 22q11 Deletion Syndrome: A Rare Case (2020).

Congenital Heart Defects and 22q11.2 Deletion Syndrome: A 20-Year Update and New Insights to Aid Clinical Diagnosis

Bruna Lixinski Diniz¹  Desirée Deconte¹  Kerolainy Alves Gadelha²  Andressa Barreto Glaeser¹ 
 Bruna Baierle Guarani^{1,3} Andreza Ávila de Moura² Rafael Fabiano Machado Rosa^{1,3}
 Paulo Ricardo Gazzola Zen^{1,3} 

¹ Graduate Program in Pathology, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil

² Underdegree Program in Biomedicine, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil

³ Department of Internal Medicine, Clinical Genetics Service, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA) and Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), Porto Alegre, RS, Brazil

Address for correspondence Paulo Ricardo Gazzola Zen, PhD, Clinical Genetics Service/UFCSPA, Rua Sarmento Leite, 245/404-Bairro Centro, Porto Alegre, RS – Brasil CEP, 90050-170, Brasil (e-mail: paulozen@ufcspa.edu.br).

J Pediatr Genet 2023;12:113–122.

Abstract

Congenital heart defects (CHDs) are one of the most prevalent clinical features described in individuals diagnosed with 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS). Therefore, cardiac malformations may be the main finding to refer for syndrome investigation, especially in individuals with a mild phenotype. Nowadays, different cytogenetic methodologies have emerged and are used routinely in research laboratories. Hence, choosing an efficient technology and providing an accurate interpretation of clinical findings is crucial for 22q11.2DS patient's diagnosis.

Keywords

- ▶ 22q11.2 deletion syndrome
- ▶ congenital heart defects
- ▶ DiGeorge syndrome
- ▶ ventricular heart septal defects

This systematic review provides an update of the last 20 years of research on 22q11.2DS patients with CHD and the investigation process behind each diagnosis. A search was performed in PubMed, Embase, and LILACS using all entry terms to DiGeorge syndrome, CHDs, and cytogenetic analysis. After screening, 60 papers were eligible for review. We present a new insight of ventricular septal defect as a possible pivotal cardiac finding in individuals with 22q11.2DS. Also, we describe molecular technologies and cardiac evaluation as valuable tools in order to guide researchers in future investigations.

Introduction

22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS), also known as DiGeorge syndrome (OMIM #188400), is characterized by a microdeletion in the long arm of chromosome 22. The estimated incidence of this disorder ranges from 1 per 2,000 to 1 per 7,000 births.¹ 22q11.2DS is known for its clinical and molecular heterogeneity. Around 90 genes have been de-

scribed in 22q11.2DS and more than 180 clinical features are reported. However, several aspects of this syndrome are still unclear and in need of further analysis to elucidate both molecular and clinical characterization.²

Congenital heart defects (CHDs) are the most prevalent characteristics among individuals diagnosed with 22q11.2DS and may be the main finding to refer for syndrome investigation.³ CHDs, also known as a congenital heart

received

April 30, 2021

accepted

January 16, 2023

article published online

February 17, 2023

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG,

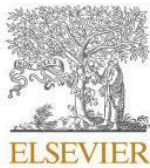
Rüdigerstraße 14,

70469 Stuttgart, Germany

DOI <https://doi.org/>

10.1055/s-0043-1763258.

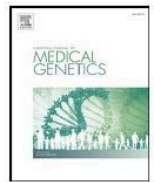
ISSN 2146-4596.



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Medical Genetics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejmg



A child with cat-eye syndrome and oculo-auriculo-vertebral spectrum phenotype: A discussion around molecular cytogenetic findings

Andressa Barreto Glaeser^a, Bruna Lixinski Diniz^a, Andressa Schneiders Santos^b, Bruna Baierle Guaraná^c, Victória Feitosa Muniz^c, Bianca Soares Carlotto^a, Eduardo Morais Everling^d, Patrícia Yuri Noguchi^d, Aline Ramos Garcia^d, Juliana Miola^d, Mariluce Riegel^{e,f}, Rafaella Mergener^e, Paulo Ricardo Gazzola Zen^{a,g}, Rafael Fabiano Machado Rosa^{a,g,*}

^a Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil

^b Underdegree Program in Biomedicine, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil

^c Medical Residency, Clinical Genetics, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil

^d Graduation in Medicine, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil

^e Graduate Program in Genetics and Molecular Biology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

^f Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil

^g Department of Internal Medicine, Clinical Genetics, UFCSPA and Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), Porto Alegre, RS, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Cat-eye syndrome

Oculoauriculovertebral spectrum phenotype

Array-CGH

Molecular cytogenetic findings

ABSTRACT

Cat eye syndrome (CES) is a rare chromosomal disorder that may be evident at birth. A small supernumerary chromosome is present, frequently has 2 centromeres, is bisatellited, and represents an inv dup(22)(q11) in those affected. It's known that the 22q11 region is associated with disorders involving higher and lower gene dosages. Conditions such as CES, 22q11 microduplication syndrome (Dup22q11) and oculoauriculovertebral spectrum phenotype (OAVS) may share genes belonging to this same region, which is known to have a predisposition to chromosomal rearrangements. The conditions, besides being related to chromosome 22, also share similar phenotypes. Here we have added a molecular evaluation update and results found of the first patient described with CES and OAVS phenotype, trying to explain the potential mechanism involved in the occurrence of this association.

1. Introduction

Cat-eye syndrome (CES) (OMIM #115470), also known as Schmid-Fraccaro syndrome, chromosome 22 partial tetrasomy, or chromosome 22 inversion duplication is a rare genetic condition affecting 1 in 150,000 live births (Sharma et al., 2014). CES is caused by the existence of a small supernumerary marker chromosome derived from the proximal part of the 22q11 chromosome (Melo et al., 2013). Most commonly observed clinical findings in these patients include a classic triad of iris colobomas, preauricular skin tags/pits, and anal atresia (Jedraszak et al., 2013; Mears et al., 1994; Schinzel et al., 1981). However, they can also present multiple malformations, involving eyes, ears, and cardiac, anorectal and urogenital systems, indicating a high possibility of phenotypic variability, which cause is still unknown (Berends et al., 2001). The 22q11 region is highly susceptible to chromosomal

rearrangements and is associated with other conditions and phenotypes such as 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge/Velocardiofacial syndrome) (SD22q11.2), 22q11.2 microduplication (Dup22q11) (McDermid and Morrow, 2002; Portnoi, 2009), and oculoauriculovertebral spectrum phenotype (OAVS) (Beleza-Meirelles et al., 2015; Colovati et al., 2015; Digilio et al., 2009; Derbent et al., 2003; Glaeser et al., 2020; Quintero-Rivera and Martinez-Agosto, 2013; Spineli-Silva et al., 2018; Torti et al., 2013).

OAVS (OMIM #164210), which includes Goldenhar syndrome and hemifacial microsomia, is a rare and etiologically heterogeneous phenotype that mainly involves craniofacial malformations caused by first and second branchial arches alterations during embryonic development (Goldenhar, 1952; Gorlin et al., 2001), possibly due to a vascular (Poswillo, 1973) or a neural crest cell migration abnormality (Cohen et al., 1989). This spectrum is clinically wide, but the major

* Corresponding author. Genética Clínica UFCSPA Rua Samento Leite, 245/403 – Bairro Centro Porto Alegre, RS, CEP: 90050-170, Brazil.
E-mail address: rosa@ufespa.edu.br (R.F. Machado Rosa).

<https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104319>

Received 23 November 2020; Received in revised form 23 June 2021; Accepted 22 August 2021

Available online 30 August 2021

1769-7212/© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Congenital Heart Defects and Dysmorphic Facial Features in Patients Suspicious of 22q11.2 Deletion Syndrome in Southern Brazil

Bruna Lixinski Diniz¹  Andressa Schneiders Santos²  Andressa Barreto Glaeser¹ 
 Bruna Baierle Guaraná³  Cláudia Fernandes Lorea⁴  Juliana Alves Josahkian⁵  Janaína Huber⁶
 Rafael Fabiano Machado Rosa^{1,3}  Paulo Ricardo Gazzola Zen^{1,3} 

¹ Department of Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

² Department of Biomedicine, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil

³ Department of Internal Medicine, Clinical Genetics, UFCSPA and Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), Porto Alegre, RS, Brazil

⁴ Child and Adolescent Health Care Unit, Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas (HE-UFPEL), Pelotas, RS, Brazil

⁵ Department of Clinical Medicine, Hospital Universitário de Santa Maria (HU-SM), Santa Maria, RS, Brazil

⁶ Department of Congenital and Pediatric Heart Disease, Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia, Porto Alegre, RS, Brazil

Address for correspondence Paulo Ricardo Gazzola Zen, PhD, Serviço de Genética Clínica/UFCSPA, Rua Sarmento Leite, 245/403-Bairro Centro, Porto Alegre, RS 90050-170, Brasil (e-mail: paulozen@ufcspa.edu.br).

J Pediatr Genet

Abstract

22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS) is considered one of the most frequently observed chromosomal abnormalities in association with congenital heart disease (CHD), which can also include some combination of other features. Thus, the aim of this work was to verify the profile of dysmorphic features and heart defects found in patients referred to a reference center in Southern Brazil with clinical findings suggestive of 22q11.2DS. In the overall sample group, only patients with dysmorphic facial features (skull, eyes, ear, and nose) associated with CHD (obstructive pulmonary valve ring, truncus arteriosus, and bicuspid aortic valve associated with atrial septal defect and/or right aortic arch) had a 22q11.2 deletion. These findings proved to be reliable clinical criteria for referral to perform fluorescent *in situ* hybridization investigation for 22q11.2 deletion.

Keywords

- ▶ heart defects
- ▶ congenital
- ▶ 22q11 deletion syndrome
- ▶ facial dysmorphism

Introduction


22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS or DiGeorge syndrome) (OMIM 188400) is one of the most common disorders caused by a copy number variant (CNV) and nonhomologous meiotic recombination errors. 22q11.2DS is characterized by a microdeletion in region 11.2 of the long arm of chromosome 22, with approximately 90 genes being deleted.^{1,2}

The prevalence and incidence in live births are still being studied due to the high phenotypic variation, which makes the immediate identification of affected individuals difficult. However, the literature reports incidences between 1 in 2,000 and 7,000 live births.³ Currently, 22q11.2DS is considered one of the most frequently observed chromosomal abnormalities in association with congenital heart disease (CHD), only after Down syndrome.⁴

received
February 20, 2020
accepted
May 5, 2020

Copyright © by Georg Thieme Verlag KG, DOI <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713155>.
Stuttgart · New York
ISSN 2146-4596.

Pseudohypoparathyroidism with Ectopic Calcification and 22q11 Deletion Syndrome: A Rare Case

Bruna Lixinski Diniz¹ Andressa Barreto Glaeser¹ Desirée Deconte¹ Bruna Baierle Guaraná²
Rafael Fabiano Machado Rosa² Paulo Ricardo Gazzola Zen² 

¹ Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Brazil

² Department of Internal Medicine, Clinical Genetics, UFCSPA and Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), Porto Alegre, Brazil

Address for correspondence Paulo Ricardo Gazzola Zen, PhD, Serviço de Genética Clínica, UFCSPA, Rua Sarmento Leite, 245/403 Bairro Centro, Porto Alegre, Rio Grande do Sul 90050-170, Brazil (e-mail: paulozen@ufcspa.edu.br).

J Pediatr Genet

Abstract

Ectopic calcification in soft tissue is associated with several disorders including pseudohypoparathyroidism (PHP), which is characterized by resistance or nonresponse to parathyroid hormone (PTH) function. Association between PHP and 22q11DS, also known as DiGeorge syndrome, is rare, especially in children. We describe a newborn girl diagnosed with 22q11DS, presenting ectopic calcifications in soft tissue and suspicion of PHP. PTH function showed values close to the upper limit of the reference value. Radiology showed bone callus in the right wrist. PHP can be a new clinical finding associated with 22q11DS. Parathyroid function investigation in individuals with 22q11DS, presenting bone dysmorphisms and/or calcium metabolism alterations, should be considered.

Keywords

- ▶ ectopic calcification
- ▶ pseudo-hypoparathyroidism
- ▶ DiGeorge syndrome

Introduction

Ectopic calcifications in soft tissue occur sporadically or as a rare genetic condition and may be associated with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP; OMIM 135100), progressive osseous heteroplasia (POH; OMIM 166350), pseudohypoparathyroidism, type 1A/Albright hereditary osteodystrophy (PHP1A/AHO; OMIM 103580), hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis (HFTC; OMIM 211900), normophosphatemic familial tumoral calcinosis (OMIM 610455), and pseudohypoparathyroidism (PHP; OMIM 203330).¹

PHP is characterized by resistance to parathyroid hormone (PTH). Due to differences in pathogenesis and phenotype, PHP can be classified into four types: Ia, Ib, Ic, and II.^{2,3} Pseudo-pseudohypoparathyroidism (pseudo-PHP) is a PHP variant characterized by the development of isolated AHO without hormonal resistance. Pseudo-PHP is caused by mutations in the GNAS gene through paternal inheritance and it is genetically related to PHP-Ia. Signs and symptoms of both conditions are similar; however, individuals with pseu-

do-PHP do not show resistance to PTH while individuals with PHP-Ia do.⁴

The diagnosis of PHP type Ia (PHP1a) is challenging since clinical features such as osteodystrophy, brachydactyly, round face, and symptomatic hypocalcemia, are generally developed after childhood. Although ectopic calcification may be an early sign of PHP1a, there is no well-established evidence in the beginning of its development.^{2,3}

22q11 deletion syndrome (22q11DS, OMIM 611867), also known as DiGeorge syndrome, is caused by a microdeletion (1.5–3 Mb) on chromosome 22 and has an estimated prevalence of 1 per 4,500 live births.⁵ Phenotypic presentation is variable and endocrinopathies are commonly observed in patients with this deletion. Generally, 22q11DS can be diagnosed when the individual presents congenital heart diseases associated with other clinical manifestations. The spectrum of clinical features that compose 22q11DS has become well characterized and some endocrine abnormalities such as growth hormone deficiency and hypothyroidism have been reported. However, the association between 22q11DS and PHP

received
November 20, 2019
accepted after revision
January 8, 2020

Copyright © by Georg Thieme
Verlag KG, Stuttgart - New York

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701640>.
ISSN 2146-4596.