

DIFERENTES SÍNDROMES GENÉTICAS ENCONTRADAS NA REGIÃO DE JALES

Mileny Morandin¹
Eferon Palácios Bersaneti²
Marcela Rodrigues Temóteo³
Adonis Coelho⁴
Jéssika Viviani Okumura⁵

RESUMO

As Síndromes Genéticas são relatadas há muitos anos nos seres humanos. As causas para sua ocorrência são inúmeras e pode estar relacionado a fatores intrínsecos, como a genética dos pais, ou extrínsecos, como hábitos de vida principalmente da mãe que é a geradora do novo ser. A síndrome mais comum no Brasil e no mundo é a Síndrome de Down, a qual foi relatada em 1866. A maioria das síndromes genéticas e cromossômicas recebem o nome do pesquisador que a descreveu, como a Síndrome de Turner, de Klinefelter, de Edwards. O presente trabalho tem como objetivo realizar o levantamento das síndromes que acometem indivíduos da população de Jales e região que buscam apoio na APAE e caracterizar a vivência dos pacientes e familiares. Para isso, foi analisado prontuário após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Foi analisado 79 (100%) prontuários dos usuários da APAE e destes 17 (23,3%) apresentaram alguma síndrome sendo um (1,4%) com a Síndrome de Dandy Walker, e 16 (21,9%) com Síndrome de Down. Como encontrado na literatura, a idade dos pais provavelmente está relacionado a incidência de Síndrome de Down, sendo que a média de idade das mães do grupo de pesquisa foi 35 anos e dos pais 33 anos. A Síndrome de Dandy Walker ocorreu devido ao uso de isotretinoína durante a gravidez. Esperava encontrar outras síndromes genéticas na região, mas a síndrome de Down foi a mais frequente. Isso porque raras são as síndromes cromossômicas que possibilitam o indivíduo chegar a vida adulta.

Palavras-chave: Alterações cromossômicas. Síndrome de Down. Síndromes.

ABSTRACT

Genetic syndromes have been reported for many years in humans. The causes for its occurrence are innumerable and can be related to intrinsic factors, such as the parents' genetics, or extrinsic, such as life habits mainly of the mother who is the generator of the new being. The most common syndrome in Brazil and in the world is Down Syndrome, which was reported in 1866. Most genetic and chromosomal syndromes are named after the researcher who described it, such as Klinefelter's Edwards Turner Syndrome. This work aims to survey the syndromes that affect individuals from the population of Jales and the region who seek support at APAE and characterize the experience of patients and family members. For this,

¹ Acadêmica do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Jales (UNIJALES), Jales/SP

² Acadêmico do Curso de Educação Física do Centro Universitário de Jales (UNIJALES), Jales/SP. Equipe de Saúde da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de Jales, Jales/SP

³ Equipe de Saúde da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de Jales, Jales/SP

⁴ Docentes do Centro Universitário de Jales (UNIJALES), Jales/SP

⁵ Docentes do Centro Universitário de Jales (UNIJALES), Jales/SP



medical records were analyzed after approval by the Research Ethics Committee. 79 (100%) medical records of APAE users were analyzed and of these 17 (23.3%) presented some syndrome, one (1.4%) with Dandy Walker Syndrome, and 16 (21.9%) with Down. As found in the literature, the age of the parents is probably related to the incidence of Down Syndrome, with the average age of mothers in the research group being 35 years and of parents 33 years. Dandy Walker Syndrome occurred due to the use of isotretinoin during pregnancy. I expected to find other genetic syndromes in the region, but Down's syndrome was the most frequent. This is because rare are the chromosomal syndromes that enable the individual to reach adulthood.

Keywords: *Chromosomal changes. Down Syndrome. Syndromes.*

1. INTRODUÇÃO

1.1. Cromossomos e Genoma Humano

Os seres humanos possuem em cada núcleo de suas células, com exceção dos gametas, 46 cromossomos organizados em 23 pares, ditos homólogos, sendo 22 cromossomos autossomos e um par de cromossomos sexuais. Os indivíduos que possuem o par de cromossomos sexuais XX é do sexo feminino, e os indivíduos que possuem o XY é do sexo masculino (NUSSBAUM; MCLNNES; WILLARD, 2007).

Os cromossomos humanos são formados por molécula de ácido desoxirribonucléico (DNA) enrolada a proteínas denominadas de histonas. Eles se encontram no núcleo celular e no ciclo celular, sofrem duplicação e divisão para as novas células. A molécula de DNA é a biomolécula mais importante do organismo, pois contém a informação genética de acordo com a organização dos seus nucleotídeos. A sequência da molécula de DNA que contém a informação para a produção de proteínas, é chamado de gene. Decodificar os genes humanos era muito importante para os cientistas e para o avanço da medicina (NUSSBAUM; MCLNNES; WILLARD, 2007).

Em 1989, vários cientistas se reuniram e deram origem ao Projeto Genoma Humano (PGH) que consistiu em analisar cada fragmento da molécula de DNA e verificar quais possíveis genes poderiam sintetizar. O resultado foi apresentado em 2003 nas principais revistas científicas e o que foi encontrado é muito utilizado para o diagnóstico de doenças genéticas (GÓES; OLIVEIRA, 2014).

As síndromes genéticas são caracterizadas por um conjunto específico de sinais e sintomas, de causa genética, devido a uma anomalia envolvendo um ou mais cromossomos ou



genes (mutação), que podem ser por alterações, deleção, duplicação nas bases nitrogenadas entre outras. Quando se fala em síndrome genética refere-se ao DNA, a biomolécula que caracteriza (dá origem) a “vida humana”. O número de síndromes genéticas que existem são extremamente altos, porém as mais comuns são as Síndrome de Down, Síndrome de Edwards, Síndrome de Patau e Síndrome de Turner.

1.2. Síndromes Genéticas e Cromossômicas

Existem três tipos de doenças genéticas: monogênicas ou mendelianas, quando apenas um gene é modificado; multifatorial ou poligênicas: quando mais de um gene é modificado e ocorre ainda interferências dos fatores ambientais; cromossômicas: quando os cromossomos sofrem modificações em suas estruturas ou número, por exemplo, o ser humano possui 23 pares de cromossomos, caso apresente a falta ou excesso de um deles surge uma doença genética (SOUZA, et al. 2010).

A Síndrome de Down, também conhecida como trissomia do cromossomo 21, teve seu relato pela primeira vez em 1866 descrita por John Langdon Down, que observou por meio do cariótipo a presença de um cromossomo 21 extra no número de cromossomos total em uma célula. Portanto o cariótipo dessa síndrome para mulheres é representada como 47, XX + 21 ou e para homens 47, XY + 21. As características clínicas encontradas em seus portadores são: perfil achatado, orelhas curtas e de implantação baixa, pescoço de aparência larga e grossa com pele redundante na nuca, mãos e pés tendem a ser pequenos e grossos, língua grande, abdômen saliente e com tecido adiposo abundante (SOUZA, 2010).

Segundo Tobo et al. (2009) e Motta (2005), a incidência da Síndrome de Down é de 1:700-900 nascidos vivos, sendo que essa proporção aumenta diariamente com o aumento da idade materna, podendo ser observado incidências abaixo de 1:100 em gestantes com idade acima de 40 anos.

A Síndrome de Edwards (trissomia do cromossomo 18) é considerada a segunda alteração cromossômica com mais frequência nos seres humanos. Sua incidência é de 1:5.000 nativos. Seu primeiro relato foi no ano de 1960 e ocorreu por Edwards e colaboradores na Inglaterra. O cariótipo dessa síndrome é caracterizado como 47, XX +18 para mulheres e 47, XY+18 para homens. As características clínicas da trissomia do cromossomo 18 são as



seguintes: baixo peso, cianose (coloração azulada da pele, mucosas e/ou extremidades periféricas), tremores e convulsões, hipoplasia genital (órgão sexual menor que o tamanho normal), hérnia diafragmática, fenda facial, onfalocele (hérnia umbilical), atresia esofágica (estreitamento ou completa obstrução do lúmen esofágico), rins em ferradura e defeito no septo ventricular (EDWARDS, et al., 1960).

Indivíduos do sexo feminino apresentam uma ligeira predominância da doença dentre todos os portadores da Síndrome de Edwards. A idade materna avançada também é um fator importante para uma maior incidência da síndrome, como ocorre com a Síndrome de Down. Quanto a origem parental, estudos revelaram que, em 85% dos casos, o cromossomo 18 extra é proveniente do erro da meiose materna e 15% de meiose paterna (EDWARDS, et al., 1960).

O diagnóstico desta síndrome é bem limitado, 95% dos conceptos morrem como embriões ou fetos, 5 a 10% vivem o primeiro mês após o nascimento. Segundo Chen (2009), apud in Souza e colaboradores (2010), para os recém nascidos vivos com essa trissomia a probabilidade estimada de sobrevida de um mês de idade é de 38,6% e de um ano de idade de 8,4%.

A Síndrome de Patau é conhecida como (trissomia do cromossomo 13), tendo sua incidência estimada em 1:5.000 nativos. Descoberta por Klaus Patau no ano de 1960, foi identificado pela primeira vez um cromossomo autossômico extra do grupo D. É uma doença congênita e outras alterações desse cromossomo, como translocações, podem resultar em características que classificam a síndrome. O cariótipo dessa síndrome é definido com 47, XX+13 para mulheres e 47, XY+13 para homens. Essa doença é clinicamente grave e letal em quase todos os casos, a média de sobrevida dos portadores para essa síndrome é de 2 a 5 dias, sendo a trissomia autossômica menos frequente devida a sua alta taxa de mortalidade intra uterina (PATAU, et al 1960).

Pacientes que nascem vivos com a síndrome de Patau podem apresentar características como microftalmia (globo ocular pequeno), fenda palato labial e polidactilia. Todos os órgãos podem ser afetados, porém os derivados da ectoderme e da mesoderme são acometidos mais frequentemente. As complicações cardiorrespiratórias são a causa mais comum de morte após o nascimento, 45% dos portadores morrem já no primeiro mês após o nascimento e 70% morrem antes de um ano de idade. Raramente os portadores chegam a idade adulta.



A Síndrome de Turner é uma alteração dos cromossomos sexuais, definida como uma anomalia cromossômica, onde apenas um cromossomo X tem seu funcionamento normal, sendo que o outro cromossomo X pode estar perdido total ou parcialmente ou ser anormal apresentando cariótipo 45, X0. Essa síndrome foi descrita inicialmente por Henry Turner, em 1938. A síndrome possui como características clínicas, que originam seu fenótipo, baixa estatura, inteligência normal, disgenesia gonadal (malformação das gônadas), puberdade deficiente, infertilidade, pescoço alado, cardiopatias e rins com formato de ferradura (TURNER, 1938).

Sua incidência de acordo com Barros et al. (2009) é de 1:2130 ou 0,47:1.000 meninas nascidas vivas. Já Jung et al. (2009) relatam uma incidência de 1:2.500 nativas. Já Maranhão (2008) descreve que a Síndrome de Turner é a anomalia cromossômica mais frequente, porém, apresenta uma incidência de apenas 1:2.500 a 1:3.000 nascidas vivas, devido ao alto nível de abortos espontâneos.

Em 1942 Harry Klinefelter descreveu a Síndrome de Klinefelter sendo caracterizada por um cromossomo X extra-numérico, levando a insuficiência na produção de testosterona. O cariótipo mais comum é 47, XXY, mais pode-se encontrar variantes como 48, XXXY; 48, XXYY; 49, XXXXY, sendo estes de frequência muito rara (KLINFELTER; REIFENSTEIN; ALBRIGHT, 1942).

É comum encontrar em seus portadores hipogonadismo masculino primário (deficiência funcional dos testículos que acarreta insuficiência do desenvolvimento sexual), estatura aumentada, proporções corporais e distribuição de pelos e de gordura no corpo apresentando um padrão feminino, massa muscular reduzida, níveis de testosterona baixos e características sexuais secundárias masculinas pouco desenvolvidas, ginecomastia (desenvolvimento das mamas masculinas), dificuldade de aprendizado e retardo mental leve. Segundo Vozzi et al. (2009) a incidência da Síndrome de Klinefelter é de 1-4:1.000 nascidos vivos e 1:600 recém nascidos do sexo masculino.

A Síndrome do Cromossomo X Frágil é considerada a principal síndrome hereditária ligada ao cromossomo X, e a segunda causa genética ligada ao retardo mental. É causada por uma amplificação de nucleotídeos (CGG) no gene *FMR-1* (*Fragile Mental Retardation 1*), que leva a falha ou a baixa produção de proteína FMRP (*Fragile X Mental Retardation-Protein*), que é expressa em uma variedade de tecidos, inclusive os neurônios. Nos indivíduos saudáveis



pode-se verificar de 6 até 50 repetições de CGG, em indivíduos portadores encontra-se uma sequência de 60 a 200 repetições e em indivíduos afetados verifica-se a expansão de mais de 200 repetições de nucleotídeos CGG.

As características clínicas encontradas nos afetados com a Síndrome de Cromossomo X Frágil pode ser desde uma dificuldade no aprendizado a um retardo mental profundo, atraso na aquisição da fala, hiperatividade, fala contínua comprometida, problemas de articulação, movimentos estereotipados, mordidas no dorso das mãos, aumento do volume testicular (macroquidia), face alongada, frontal alto e proeminente, cristais supra-orbitais salientes, hipoplasia da porção mediana da face, orelhas grandes e em abano, queixo proeminente, hiperextensibilidade das articulações pele frouxa. Segundo Santos et al. (2008) e Reis (2006) a incidência estimada da Síndrome do X frágil 1:4.000 homens e 1:6.000 mulheres. Griffiths et al. (2006) a incidência é um pouco mais alta, de 1:1.500 homens e 1:2.500 mulheres.

2. JUSTIFICATIVA

Alterações genéticas e cromossômicas são muito comuns na população, principalmente no momento em que as famílias estão optando por terem filhos próximo aos 40 anos de idade da mulher. Além disso, muitas pessoas não sabem a diversidade de anomalias que acomete parcela da população, acreditando que somente exista a Síndrome de Down.

Portanto, o presente trabalho visa apresentar as diferentes síndromes encontradas na cidade de Jales e região, a fim de conscientizar, orientar e esclarecer as possíveis dúvidas que a população e familiares dos pacientes possam ter à respeito do tema abordado.

3. OBJETIVOS

Realizar um levantamento na cidade de Jales/SP e região de Síndromes Genéticas e Cromossômicas, afim de mostrar o índice da ocorrência de portadores e conscientizar a população sobre a importância do tema.

3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar a população de estudo que possui alguma anomalia genética e cromossômica;
- Verificar as possíveis causas e relacionar com a fisiopatologia da doença.



4. METODOLOGIA

O trabalho foi realizado na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais – APAE da cidade de Jales - SP, que também inclui toda a comunidade que se une para prevenir, tratar a deficiência e promover o bem estar e desenvolvimento da pessoa com deficiência.

O método utilizado para a pesquisa foi o preenchimento de um formulário com informações relevantes e se encontra no ANEXO 1. Para preencher o formulário foi analisado os prontuários dos usuários da APAE que são preenchidos pelos profissionais da saúde que os atendem, além de muitos terem laudo médico.

O critério de inclusão foi apresentar alguma alteração genética e cromossômica possuindo um diagnóstico médico, o qual pode se basear somente nos sintomas fenotípicos do paciente.

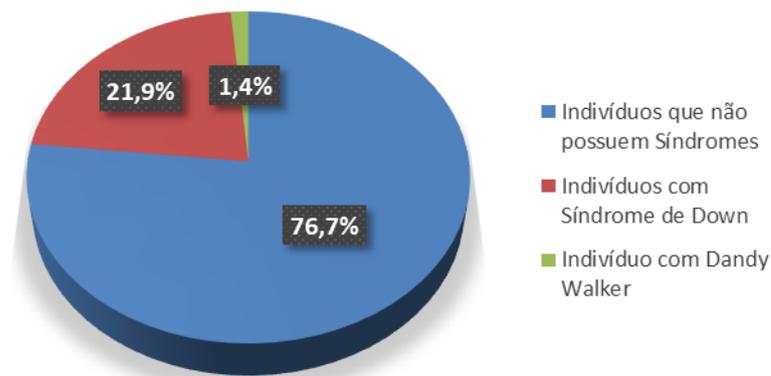
As análises de prontuários do ambulatório da APAE de Jales-SP teve início no dia 04 de outubro de 2019, tendo sequência nos dias 11 e 31 de outubro de 2019 e finalizado no dia 17 de janeiro de 2020, num total de quatro avaliações a prontuários. Todas as avaliações foram acompanhadas por um responsável da APAE.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário de Votuporanga (UNIFEV) sob o número de certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 19325919.9.0000.0078 e número do parecer 3.540.575.

5. RESULTADOS

Foram analisados ao todo 73 (100%) prontuários dos usuários da APAE, sendo todos eles referêntes ao ambulatório da saúde. De todos 17 (23,3%) usuários apresentavam alguma síndrome sendo um (1,4%) com a Síndrome de Dandy Walker, e 16 (21,9%) com Síndrome de Down. Os 56 (76,7%) usuários que não apresentam síndromes de origem genética ou cromossômica, possui algum atraso cognitivo e motor (Figura 1).

Figura 1 – Dados do ambulatório da APAE-Jales/SP



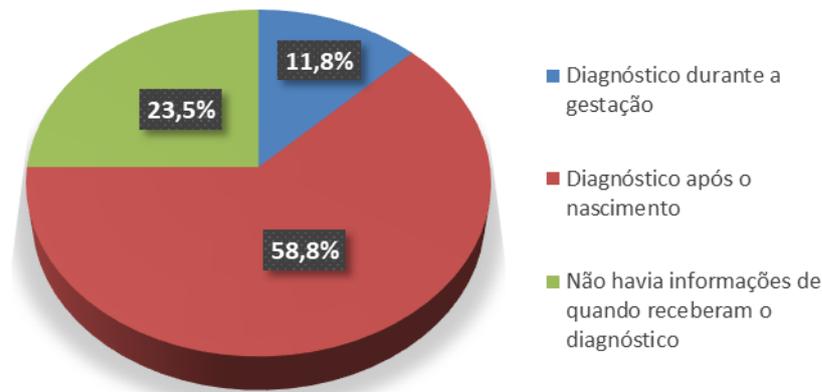
Relação em porcentagem da característica dos indivíduos que tiveram os prontuários avaliados.

Fonte: Próprio autor

Os usuários que tiveram todo o formulário preenchido que se enquadraram pelo critério de inclusão foram os 17 (100%) com síndromes. Assim os 16 (94,1%) indivíduos com a Síndrome de Down, possuem uma síndrome de etiologia genética, ou seja, a trissomia do cromossomo 21. Um (5,9%) indivíduo apresentou a Síndrome de Dandy Walker, sendo esta casada por fator externo, não tendo origem genética. Dos indivíduos com Síndrome de Down, 11 são do sexo masculino e cinco do sexo feminino.

Nos dados obtidos dos usuários com Síndrome de Down, 10 (58,82 %) tiveram o diagnóstico após o nascimento da criança, dois (11,76 %) conseguiram diagnosticar durante a gestação, e quatro (23,52 %) não haviam informações de quando receberam o diagnóstico.

Figura 2 – Quando receberam diagnóstico



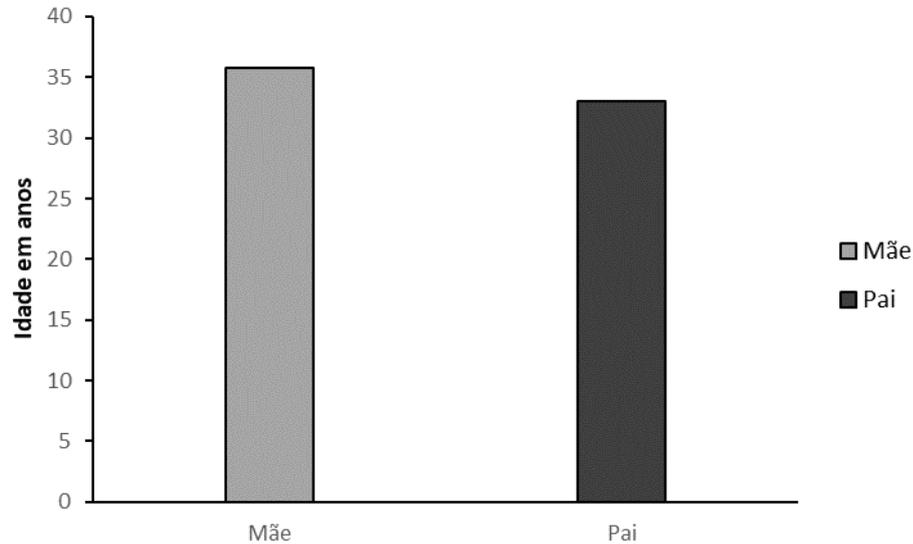
Relação em porcentagem da época do diagnóstico da Síndrome de Down.

Fonte: Próprio autor

De todos eles 12 (70,58%) tiveram o diagnóstico confirmado por cariotipagem com a presença da trissomia simples do cromossomo 21, e quatro (23,52 %) não apresentavam um diagnóstico específico para diagnosticar a Síndrome de Down, somente as características fenotípicas observadas pelo médico.

A média de idade dos pais foi avaliada para verificar alguma relação. Segundo o levantamento foi à cima dos 30 anos de idade, sendo a média de idade materna 35 anos, e a média de idade paterna 33 anos.

Figura 2- Média de idade dos pais



Média em idade dos pais dos usuários da APAE que tem Síndrome de Down no momento da gestação.

Fonte: Próprio autor

6. DISCUSSÃO

Segundo a Federação Brasileira das Associações de Síndrome de Down (FBASD) de um a cada 700 nascidos vivos apresentam a trissomia do cromossomo 21, sendo que eles representam 25% de todas as ocorrências de atraso intelectual. É interessante ressaltar que, na APAE de Jales 21,9% dos avaliados tinham Síndrome de Down.

A incidência alta da Síndrome de Down está relacionada com a idade tardia dos pais. Isso porque o ovócito (gameta feminino) possui a idade da mãe quando é fecundado, ficando assim mais suscetível, com o passar do tempo as alterações genéticas e erros na divisão celular. Não foi realizado uma comparação de ocorrência, mas os dados corroboram o encontrado na Bahia em que a média de idade das mães que tinham filhos com Síndrome de Down foi de 33 anos (GUSMÃO; TAVARES; MOREIRA, 2003). Já é sabido que a idade do pai também interfere na incidência de doenças genéticas dos filhos. Mas acredita-se que não esta relacionado a alterações cromossômicas e sim, a mutações nas bases nitrogenadas.

Quase 60% dos diagnósticos para as crianças com síndromes aconteceram após o nascimento. Esse dado é alarmante, tomando em consideração que já é possível a realização do diagnóstico durante a gravidez. Felizmente, 70,58% do total de casos tiveram o diagnóstico



confirmado com a técnica de cariotipagem, que é a confirmação da presença de um cromossomo 21 extra. Um dado que chamou a atenção dos pesquisadores, foi a alta incidência de meninos com Síndrome de Down do que meninas. Porém, não foi possível encontrar uma explicação para o ocorrido.

Também foi encontrado uma Síndrome que não é causada por herança genética e sim por alterações devido a fatores externos. A Síndrome de Dandy Walker não possui sua etiologia (uma causa específica) elucidada. Entretanto existem alguns fatores que se como a exposição de citomegalovírus, toxoplasmose, varfarina e também o uso da isotretinoina durante o primeiro trimestre de gestação que podem causar Síndrome de Dandy Waler na criança. Esta Síndrome consiste em uma malformação cerebral congênita que acomete o cerebelo e também os espaços que contém líquidos circunvizinhos ligado à ele, causando ausência completa ou parcial da região de trás do cerebelo, que se encontra entre dois hemisférios cerebelares. A sintomatologia, que geralmente aparece na primeira infância, inclui desenvolvimento motor retardado e aumento progressivo da caixa craniana. Também se observa um aumento da circunferência da cabeça, abaulamento na parte de trás do crânio, problemas com os nervos responsáveis pelos olhos, rosto e pescoço, além da alteração dos padrões respiratórios. O diagnóstico é feito por meio do histórico e exame clínico, sendo que exames de imagem (ultrassonografia, ressonância magnética e tomografia computadorizada) auxiliam na verificação da presença de malformações (FONSECA et al, 2016).

A Síndrome de Dandy Walker encontrada na APAE de Jales foi relacionada ao uso da isotretinoina durante a gestação. A mãe da criança relatou que fez uso do medicamento para fins estéticos no início da gravidez, pois não sabia que estava grávida. Por saber dos efeitos, o uso de isotretinoina durante a gravidez é proibido. Além disso, é recomendado pelo médico após o uso do mesmo, esperar pelo menos um ano para engravidar.

A maioria dos analisados (76,7%) não tinham relato de síndromes nos prontuários, apenas a deficiência intelectual. Esse dado é muito elevado, e as causas para essa deficiência intelectual não é sabido ao certo. É importante realizar estudos aprofundados para entender a genética desses indivíduos e analisar se essa alteração ocorre somente pela má formação embrionária ou por genes mutados.

A baixa variação de síndromes cromossômicas e genéticas encontradas no trabalho, sendo portanto praticamente somente a Síndrome de Down, é explicado devido a alterações cromossômicas serem na maioria das vezes incompatível com a vida (GRIFFITHS et.al, 2008). As relacionadas ao cromossomo sexual como a Síndrome de Turner e de Klinefelter raramente



buscam as APAE. As outras trissomias, como a Síndrome de Patau e de Edwards, raramente chegam até a idade adulta. Portanto, segundo Griffiths e colaboradores (2008) “as aneuploidias (alterações na quantidade de cromossomos) são quase sempre deletérias devido ao desbalanço gênico”, ou seja, possuir informações gênicas a mais ou a menos muitas vezes é incompatível com o desenvolvimento.

CONCLUSÃO

A principal síndrome cromossômica, e única, encontrada na APAE de Jales foi a Síndrome de Down. A explicação por não haver uma variação de síndromes da APAE é que, a maioria das alterações cromossômicas são incompatíveis com a vida. A média de idade das mães das pessoas com Síndrome de Down foi de 35 anos e dos pais de 33 anos, mas não foi realizado nenhuma associação com a idade dos pais e a ocorrência da síndrome. Quase 60% do diagnóstico dessas crianças ocorreram depois do nascimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DOWN, J. L. Observations on the ethnic classification of idiots. London Hospital Clinical Lectures and Reports;3:259-62, 1886.

EDWARDS, J. H.; HARNDEN, D.G.; CAMERON, A.H.; CROSSE, V.M.; WOLFF, O.H. A new trisomicsyndrome. Lancet, 1:787-90, 1960.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE SÍNDROME DE DOWN -
<http://federacaodown.org.br/index.php/sindrome-de-down/> (Acesso em 13 de março de 2020)

FONSECA, M.S.M.; VIEIRA, M.W.; NASCIMENTO, S.R.D; ESPOSITO, S.B.
Malformação de Dandy-Walker. Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba. 2017;19(1):4-5.

GÓES, A.C.S.; OLIVEIRA, B. V. X. Projeto Genoma Humano: um retrato da construção do conhecimento científico sob a ótica da revista Ciência Hoje. *Ciênc. Educ.*, Bauru, v. 20, n. 3, p. 561-577, 2014.



GRIFFITHS, A. J. F. et al. Introdução à Genética. 8^oed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2006.

GUSMÃO, F.A.; TAVARES, E.J.M.; MOREIRA, L.M.A. Idade materna e síndrome de Down no Nordeste do Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 19(4):973-978, jul-ago, 2003

JUNG, M. P.; CARDOSO, M. H. C. A.; VILLAR, M. A. M.; LLERENA JR, J. C. Revistando o desvendamento da etiologia da síndrome de Turner. História, Ciência, Saúde; 16(2): 361-376, 2009.

KLINEFELTER, H.F. J.; REIFENSTEIN, E.; ALBRIGHT, F. Syndrome characterized by gynaecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism, and increased secretion of follicle-stimulating hormone. J Clin Endocrinol Metab. 2:615-27, 1942.

MARANHÃO, M. V. M. Síndrome de Turner e Anestesia. Rev Bras Anestesiol, 58(1): 84-89, 2008.

MOTTA, P. A. Genética Humana Aplicada a Psicologia e Toda a Área Biomédica. 2^oed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2005.

NUSSBAUM, R. L.; MCLNNE, R. R.; WILLARD, H. F. Thompson & Thompson Genética Médica. Elsevier, Rio de Janeiro, 2007.

PATAU, K.; THERMAN, E.; SMITH, D. W.; INHORN, S. L.; WAGNER, H. P. Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. Lancet, 790-793, 1960

SOUZA, J. C. M.; SOLAREWICZ, M. M.; MORDASKI, R. Y. M.; PASSONI, C. R. M. S.;

PEREIRA-FERRARI, L.; MIAMI, L. R. Síndromes Cromossômicas: uma revisão. Cadernos da Escola de Saúde. Curitiba. 03: 1-12, 2010.



TOBO, A.; KHOURI, M. E.; MOURÃO, M. A. Diagnóstico da instabilidade atlantoaxial na Síndrome de Down: revisão de literatura. *Acta Fisiatr*, 16(3): 142-145, 2009.

TURNER, H. H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*; 23:566-74, 1938.

VOZZI, M. S. J. Correlação entre hipótese diagnóstica e diagnóstico citogenético da síndrome de Klinefelter. 55º Congresso Brasileiro de Genética; Águas de Lindóia (SP), Brasil, 2009.