

# Citogenética Clínica: Distúrbios dos Autossomos e dos Cromossomos Sexuais

No Cap. 9 introduzimos os princípios gerais da citogenética clínica e os diferentes tipos de anomalias detectadas na prática clínica. Neste capítulo apresentamos um relato mais detalhado de vários distúrbios cromossômicos específicos e suas causas e conseqüências. Primeiro discutimos as anomalias autossômicas mais comuns, incluindo a síndrome de Down, seguida da consideração dos cromossomos X e Y, sua biologia única e suas anomalias. Como a definição do sexo é determinada cromossomicamente, incluímos nesta discussão os distúrbios do desenvolvimento das gônadas e da diferenciação sexual. Muito embora muitos destes distúrbios sejam determinados monogenicamente, um enfoque clínico para avaliar uma genitália ambígua em geral inclui uma análise citogenética detalhada.

## DISTÚRBIOS AUTOSSÔMICOS

Nesta seção estão descritos os principais distúrbios autossômicos de significado clínico. Embora existam vários distúrbios cromossômicos raros, nos quais o ganho ou a perda de um cromossomo inteiro ou de um segmento cromossômico tenha sido relatado, muitos deles ou só foram vistos em fetos que foram abortados espontaneamente ou envolvem segmentos cromossômicos relativamente pequenos. Existem apenas três distúrbios cromossômicos bem-determinados, sem mosaïcismo e compatíveis com a sobrevivência pós-natal nos quais há uma trissomia de um autossomo inteiro: a **trissomia do 21** (síndrome de Down), a **trissomia do 18** e a **trissomia do 13**.

Cada uma destas trissomias autossômicas está associada a retardo de crescimento, retardo mental e múltiplas anomalias congênitas. Entretanto, cada um tem um fenótipo distinto. As anomalias de desenvolvimento características de algum estado trissômico são determinadas pela dosagem extra de determinados genes no cromossomo adicional. Hoje, o conhecimento da relação específica entre o cromossomo extra e a anomalia desenvolvimental conseqüente ainda é limitado. As atuais pesquisas, entretanto, estão começando a mostrar que genes específicos no cromossomo extra são responsáveis, por modulação

direta e indireta das vias de desenvolvimento, por aspectos específicos do fenótipo anormal. De modo mais geral, espera-se que qualquer desequilíbrio cromossômico que envolva a adição ou a perda de genes tenha um efeito fenotípico determinado pela dosagem de genes específicos no segmento cromossômico extra ou ausente.

## Síndrome de Down

A síndrome de Down, ou trissomia do 21, é de longe o mais comum e mais bem conhecido dos distúrbios cromossômicos e a causa genética isolada mais comum de retardo mental moderado. Cerca de 1 criança em 800 nasce com síndrome de Down (ver Quadro 9.3), e entre os nativos ou fetos de mães com 35 ou mais anos de idade a taxa de incidência é bem mais alta (Quadro 10.1).

A síndrome foi descrita clinicamente pela primeira vez por Langdon Down em 1866, mas sua causa permaneceu um profundo mistério por quase um século. Duas características notáveis de sua distribuição populacional chamaram a atenção: o aumento da idade materna e uma distribuição peculiar dentro das famílias — a concordância em gêmeos monozigóticos, mas a quase total discordância em gêmeos dizigóticos e outros membros da família. Embora desde a década de 1930 já se reconhecesse que uma anomalia cromossômica poderia explicar estas observações, nessa época ninguém estava preparado para acreditar que os seres humanos fossem de fato sujeitos a anomalias cromossômicas. Entretanto, quando as técnicas para análise detalhada de cromossomos humanos tornou-se disponível, a síndrome de Down foi uma das primeiras condições a ser examinada cromossomicamente. Em 1959 foi estabelecido que a maioria das crianças com síndrome de Down tinha 47 cromossomos, sendo o membro extra um pequeno cromossomo acrocêntrico que desde então foi designado cromossomo 21 (ver Fig. 9.6).

## FENÓTIPO

A síndrome de Down em geral pode ser diagnosticada ao nascimento ou logo após por suas características dismórficas, que



## QUADRO 10-1

## Incidência de Síndrome de Down em Nativos e Fetos em Relação à Idade Materna

Idade Materna (Anos)	Incidência		
	Ao Nascimento	Na Amniocentese (16 semanas)	Na Punção de Vilosidades Coriônicas (9-11 semanas)
15-19	1/1.250	—	—
20-24	1/1.400	—	—
25-29	1/1.100	—	—
30	1/900	—	—
31	1/900	—	—
32	1/750	—	—
33	1/625	1/420	1/370
34	1/500	1/333	1/250
35	1/385	1/250	1/250
36	1/300	1/200	1/175
37	1/225	1/150	1/175
38	1/175	1/115	1/115
39	1/140	1/90	1/90
40	1/100	1/70	1/80
41	1/80	1/50	1/50
42	1/65	1/40	1/30
43	1/50	1/30	1/25
44	1/40	1/25	1/25
45 ou mais	1/25	1/20	1/15

Dados de Hsu (1998) e Gardner e Sutherland (1996). Os dados foram arredondados e são aproximados.

variam entre os pacientes mas sempre produzem um fenótipo característico (Fig. 10.1). A hipotonia pode ser a primeira anomalia notada nos neonatos. Além das características faciais dismórficas evidentes mesmo para o observador não-treinado, os pacientes têm baixa estatura e braquicefalia com occipício achatado. O pescoço é curto, com pele frouxa na nuca. A ponte nasal é achatada, as orelhas têm implantação baixa e um aspecto dobrado característico, os olhos têm manchas de Brushfield ao redor da margem da íris e a boca fica aberta, mostrando uma língua grande e cheia de sulcos. As pregas epicânticas e as fendas palpebrais elevadas deram origem ao termo "mongolismo", antes usado para designar esta condição (hoje o termo é considerado impróprio e não deve ser usado). As mãos são curtas e largas, em geral com uma única prega palmar transversa ("linha simiesca") e o quinto dedo encurvado, ou clinodactilia (Fig. 10.2). Os dermatóglifos (padrões de cristas dérmicas) são altamente característicos. Os pés mostram um grande espaço entre o primeiro e segundo artelhos, com um sulco que se estende proximalmente na superfície plantar.

A principal causa de preocupação na síndrome de Down é o retardo mental. Muito embora no início da lactância a criança possa não apresentar um retardo de desenvolvimento, ele é óbvio ao final do primeiro ano. O quociente de inteligência (QI) em geral é de 30 a 60 quando a criança está suficientemente desenvolvida para ser testada. Entretanto, muitas crianças com síndrome de Down desenvolvem-se em pessoas alegres, responsivas e mesmo autoconfiantes, a despeito destas limitações (ver Fig. 10.1).

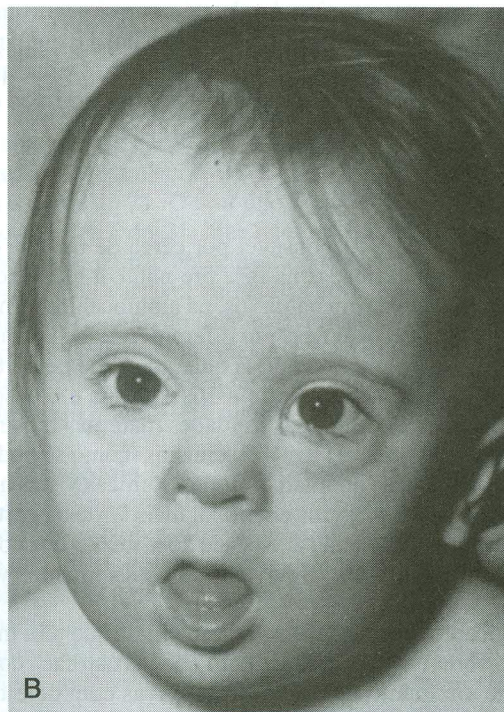
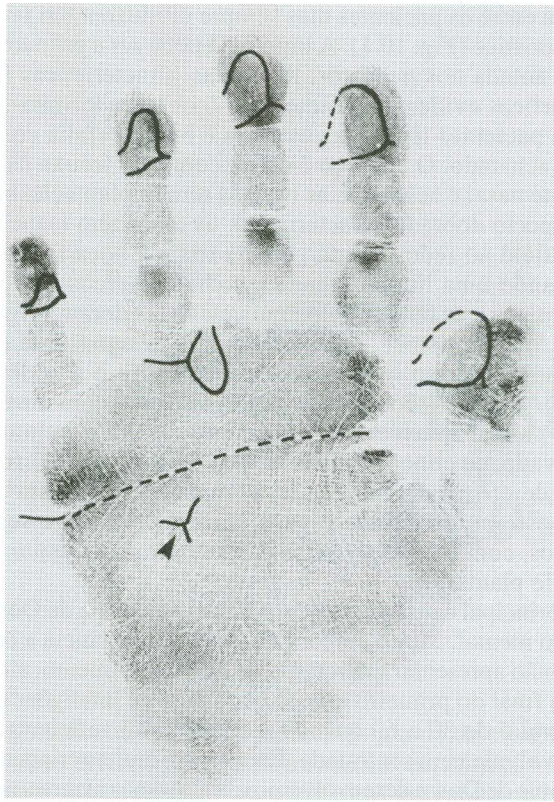


Fig. 10.1 Duas crianças com síndrome de Down. (A, Cortesia de David Patterson, Eleanor Roosevelt Institute, Denver. B, De Jones K.L. [1988] Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 4ª ed. WB Saunders, Philadelphia.)





**Fig. 10.2** Cristas dérmicas características da palma de uma criança com síndrome de Down: linha única de flexão (linha simiesca), triângulo axial (*seta*) em posição distal, uma área padrão na palma entre o terceiro e quarto dedos e alças ulnárias nos dez dedos.

A doença cardíaca congênita está presente em pelo menos um terço de todos os nativos com síndrome de Down e em uma proporção um pouco maior de abortos com a síndrome. Algumas malformações, tais como atresia duodenal e fistula traqueoesofágica, são mais comuns na síndrome de Down que em outros distúrbios. Há um aumento de 15 vezes no risco de leucemia.

#### SOBREVIDA PRÉ- E PÓS-NATAL

Como a trissomia do 21 é responsável por cerca de metade de todas as anomalias identificadas na fase pré-natal, a incidência de síndrome de Down vista em nativos, na amniocentese e nas amostras de vilosidades coriônicas em diferentes idades maternas pode dar uma base para se avaliar a quantidade de perda fetal entre a 11.<sup>a</sup> e 16.<sup>a</sup> semanas e entre a 16.<sup>a</sup> semana e o nascimento (ver Quadro 10.1). Em todas as idades maternas mostradas, há alguma perda entre a 11.<sup>a</sup> e 16.<sup>a</sup> semanas (como se poderia esperar pela alta taxa de anomalias cromossômicas vistas nos abortos espontâneos) e uma perda adicional mais tarde na gestação. Na verdade, provavelmente apenas de 20% a 25% dos conceitos com trissomia do 21 sobrevivem até o nascimento (ver Quadro 9.5).

Entre os conceitos com síndrome de Down, os que têm menos chance de sobreviver são aqueles com doença cardíaca congênita; cerca de um quarto das crianças nativas com defeitos cardíacos morre antes do primeiro aniversário. A senilidade prematura, associada a achados neuropatológicos característicos da doença de Alzheimer (atrofia cortical, dilatação ventricular e

emaranhados neurofibrilares), afeta os pacientes com síndrome de Down várias décadas antes da idade típica de início da doença de Alzheimer na população em geral.

#### OS CROMOSSOMOS NA SÍNDROME DE DOWN

O diagnóstico clínico na síndrome de Down em geral não apresenta nenhuma dificuldade em particular. Entretanto, a cariotipagem é necessária para a confirmação e para dar uma base para a consulta genética. Embora o cariótipo específico responsável pela síndrome de Down em geral tenha pouco efeito no fenótipo do paciente, ele é essencial para se determinar o risco de recorrência.

**Trissomia do 21.** Em cerca de 95% de todos os pacientes, a síndrome de Down envolve a trissomia para o cromossomo 21 (ver Fig. 9.6), resultando da não-disjunção meiótica do par de cromossomos 21, como foi discutido no capítulo anterior. Como se observou antes, o risco de ter um filho com a trissomia do 21 aumenta com a idade materna, especialmente após os 30 anos de idade (ver Quadro 10.1). O erro meiótico responsável pela trissomia em geral ocorre durante a meiose materna (cerca de 90% dos casos), predominantemente na meiose I, mas pode ocorrer na meiose paterna (cerca de 10% dos casos), em geral na meiose II.

**Translocação Robertsoniana.** Cerca de 4% dos pacientes com síndrome de Down têm 46 cromossomos, um dos quais tem uma translocação robertsoniana entre o cromossomo 21q e o braço longo de um dos outros cromossomos acrocêntricos (em geral o cromossomo 14 ou 22). O cromossomo translocado substitui um dos acrocêntricos normais, e o cariótipo do paciente com síndrome de Down com uma translocação robertsoniana entre os cromossomos 14 e 21 é, portanto, 46,XX ou XY,rob(14;21),+21. A nomenclatura padrão é escrita rob(14;21), e não t(14;21), para indicar este tipo especial de translocação. De fato, o paciente é trissômico para 21q.

Ao contrário da trissomia do 21 padrão, a síndrome de Down por translocação não mostra relação com a idade materna, mas tem um risco de recorrência relativamente alto nas famílias quando um genitor, em especial a mãe, é portadora da translocação. Por este motivo, a cariotipagem dos genitores — e possivelmente de outros parentes — é necessária antes que seja dada uma consulta genética precisa.

Um portador de uma translocação robertsoniana que envolva os cromossomos 14 e 21 tem apenas 45 cromossomos; um cromossomo 14 e um cromossomo 21 estão faltando e são substituídos pelo cromossomo translocado. Portanto, o cariótipo é 45,XX ou XY,rob(14;21). Os gametas que podem ser formados por tal portador são mostrados na Fig. 10.3. Teoricamente, existem seis tipos possíveis de gametas, mas três deles parecem incapazes de levar a uma prole viável. Dos três tipos viáveis, um é normal, um é balanceado e um é não-balanceado, tendo tanto o cromossomo da translocação quanto o cromossomo 21 normal. Em combinação com um gameta normal, isto pode produzir uma criança com síndrome de Down por translocação (Fig. 10.4). Teoricamente, os três tipos de gametas são produzidos em números iguais e, portanto, o risco teórico de uma criança com síndrome de Down deveria ser de 1 em 3. Entretanto, amplos estudos populacionais mostraram que os complementos cromossômicos não-balanceados aparecem em apenas cerca de 10% a 15% da prole de mães portadoras e em apenas alguns poucos por cento da

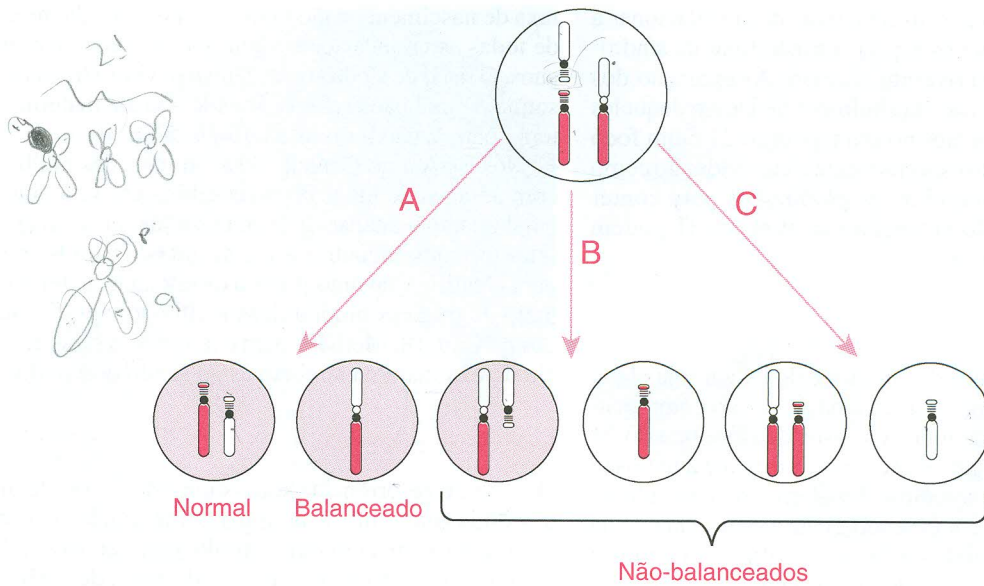
Fig  
rob  
21  
cro  
um

pro  
cro

21  
cro  
cie

Fig  
ra  
são  
tra  
tor

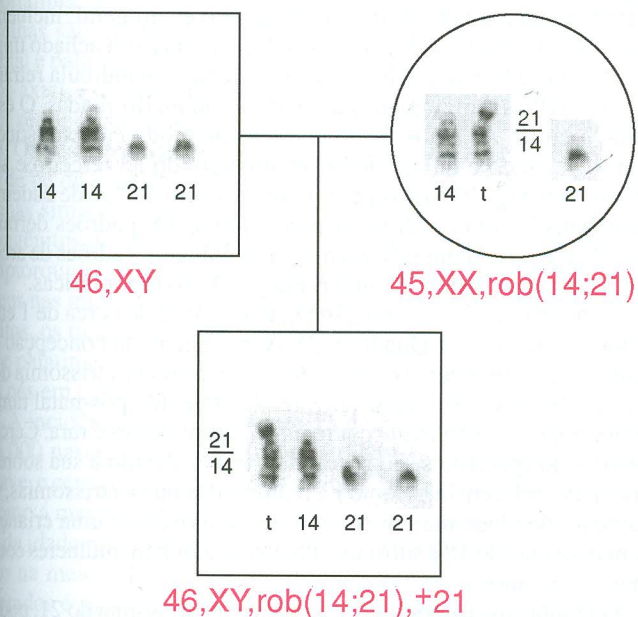




**Fig. 10.3** Os cromossomos dos gametas que teoricamente podem ser produzidos por um portador de uma translocação robertsoniana, rob(14;21). A, Complementos normal e balanceado. B, Não-balanceados, um produto com o cromossomo translocado e o cromossomo 21 normal, o produto recíproco apenas com o cromossomo 14. C, Não-balanceados, um produto com o cromossomo translocado e o cromossomo 14, e o produto recíproco apenas com o 21. Apenas os três gametas sobre o fundo sombreado à esquerda podem levar a uma prole viável. Ver texto para uma descrição do destino eventual destes gametas.

prole de pais portadores que têm translocações envolvendo o cromossomo 21.

**Translocação 21q21q.** Um cromossomo com translocação 21q21q é um cromossomo constituído de dois braços longos do cromossomo 21. Ele é visto em uma pequena proporção de pacientes com síndrome de Down. Acredita-se que se origine como



**Fig. 10.4** Translocação 14q21q transmitida por uma mãe portadora a seu filho, que tem síndrome de Down. Os cromossomos do pai são normais. Apenas os cromossomos 14, 21 e rob(14;21) são mostrados. t = rob(14;21) (Cariótipo original por cortesia de R. G. Worton, The Hospital for Sick Children, Toronto.)

um isocromossomo, e não por translocação robertsoniana. Embora esta seja uma anomalia rara, ela é particularmente importante porque todos os gametas de um portador de tal cromossomo devem conter ou o cromossomo 21q21q, com sua dose dupla de material genético do cromossomo 21, ou não ter e não apresentar nenhum representante do cromossomo 21. A prole potencial, portanto, inevitavelmente tem ou síndrome de Down ou monossomia do 21, que raramente é viável. Em outras palavras, uma pessoa que tenha a falta de sorte de ter um cromossomo 21q21q será incapaz de ter filhos normais e só terá filhos com síndrome de Down.

**Mosaicismo de Síndrome de Down.** Uma pequena porcentagem de pacientes com síndrome de Down é mosaico, em geral para populações de células com um cariótipo normal ou com trissomia do 21. O fenótipo pode ser mais brando que o da trissomia típica do 21, mas há uma ampla variabilidade de fenótipos entre os pacientes mosaicos, o que possivelmente reflete a proporção variável de células com trissomia do 21 no embrião durante o início do desenvolvimento. O paciente detectado com mosaicismo de síndrome de Down provavelmente representa os casos mais graves em termos clínicos, pois as pessoas afetadas de modo brando têm menos chance de ser cariotipadas.

**Trissomia Parcial do 21.** Muito raramente a síndrome de Down é diagnosticada em um paciente no qual apenas uma parte do braço longo do cromossomo 21 está presente em triplicata, e identificar um paciente com síndrome de Down sem anomalia citogenética visível é ainda mais raro. Estes pacientes são de particular interesse porque podem mostrar que região do cromossomo 21 provavelmente é responsável por componentes específicos do fenótipo da síndrome de Down e que regiões podem ser triplicadas sem causar este aspecto do fenótipo.

Embora as informações do Projeto do Genoma Humano (ver Cap. 8) tenham demonstrado que o cromossomo 21 contém ape-



nas algumas centenas de genes, as tentativas de correlacionar a dosagem tripla de genes com os aspectos específicos da síndrome de Down até agora não tiveram sucesso. A separação dos genes cruciais para a expressão da síndrome de Down daqueles que são apenas sintênicos a eles no cromossomo 21 é um foco de investigação atual, usando especialmente o camundongo como modelo substituto. Os camundongos produzidos para conter dosagem extra de genes do cromossomo humano 21 podem mostrar anomalias fenotípicas.

#### ETIOLOGIA DA TRISSOMIA DO 21

Embora a base cromossômica da síndrome de Down seja clara, o motivo da anomalia cromossômica ainda é pouco compreendido. A alta porcentagem de todos os casos de trissomia do 21 nos quais se originaram os gametas anormais durante a meiose I materna sugere algo sobre a meiose I materna, relacionado ao aumento de idade materna, como sendo a causa subjacente. Uma possibilidade óbvia é o modelo do "ovócito antigo": sugeriu-se que quanto mais antigo for o ovócito, maior será a chance de que os cromossomos não se disjuntem corretamente. Como já foi mencionado, as análises de trissomias do 21 (bem como de outras trissomias autossômicas) implicaram o número e/ou o local dos eventos de recombinação como um determinante de se o par cromossômico irá se disjuntar corretamente durante as duas divisões meióticas. Os ovócitos mais antigos podem ser menos capazes de superar uma suscetibilidade à não-disjunção estabelecida pela maquinaria de recombinação. Uma característica marcante deste modelo (e que complica muito sua investigação) é que o evento etiológico que leva ao nascimento de uma criança com síndrome de Down hoje pode ter ocorrido há 35 a 40 anos, quando a mãe da criança ainda era um feto, cujos ovócitos primários estavam em prófase da primeira divisão de meiose. Apesar do reconhecimento da importante associação entre os padrões de recombinação e a segregação cromossômica, a compreensão total da não-disjunção do cromossomo 21 e do efeito da idade materna continuam obscuros.

#### RISCO DE SÍNDROME DE DOWN

Um problema freqüente na consulta genética, em especial na genética pré-natal, é como avaliar o risco de nascimento de uma criança com síndrome de Down. A síndrome de Down pode ser detectada na fase pré-natal por análise citogenética de vilosidades coriônicas ou células do líquido amniótico e, de fato, cerca de 80% dos diagnósticos pré-natais são feitos porque a idade materna avançada ou a triagem bioquímica pré-natal geraram preocupação quanto ao risco de síndrome de Down no feto. Uma orientação comumente aceita é que a mulher seja elegível para diagnóstico pré-natal se o risco de seu feto ter síndrome de Down superar o risco do procedimento de amniocentese ou punção de vilosidades coriônicas usados para obter tecido fetal para análise cromossômica levar a uma perda fetal (ver Cap. 18). O risco depende principalmente da idade materna, mas também dos cariótipos dos genitores.

A incidência populacional de síndrome de Down em nativivos é estimada atualmente como sendo de cerca de 1 em 800, refletindo a distribuição da idade materna para todos os nascimentos e a proporção de mães com mais idade que usam o diagnóstico pré-natal e o término seletivo. Por volta dos 30 anos, o risco começa a aumentar muito, atingindo 1 em 25 nascimentos no grupo etário com mais idade (ver Quadro 10.1). Muito embora as mães mais jovens tenham um risco muito mais baixo, sua

taxa de nascimento é tão mais alta que mais da metade das mães de todas as crianças com síndrome de Down têm menos de 35 anos. O risco de síndrome de Down devido à translocação ou trissomia parcial não está relacionado à idade materna. A idade paterna parece não ter muita influência no risco.

Nos EUA e no Canadá, 50% ou mais das mulheres grávidas com 35 anos de idade ou mais submetem-se a diagnóstico pré-natal quanto à análise de cromossomos, mas em apenas 1% dos fetos testados encontra-se a trissomia do 21. Os enfoques atuais para identificação mais precisa ou eficiente de fetos em risco, por meio de tiragens bioquímicas e ultra-sonografia, serão discutidos no Cap. 18. Métodos para examinar as raras células fetais na circulação materna também estão sendo desenvolvidos.

#### RISCO DE RECORRÊNCIA

O risco de recorrência da trissomia do 21 ou de alguma outra trissomia autossômica, após o nascimento de uma criança portadora de trissomia em uma família, é de cerca de 1%. Para mães com menos de 30 anos, o risco é de cerca de 1,4%, e para mães mais velhas é o mesmo que o risco relacionado à idade; isto é, há um aumento do risco para as mães mais jovens, mas apenas o risco relativo à idade para as mães com mais idade. O motivo do aumento do risco para as mães jovens não é conhecido. Uma possibilidade é que o mosaïcismo não-reconhecido de linhagem germinativa em um genitor, com uma linhagem celular trissômica bem como uma linhagem normal, possa ser um fator. Uma história de trissomia do 21 em outra parte da família, embora em geral cause ansiedade materna, não parece aumentar significativamente o risco de ter um filho com síndrome de Down.

O risco de recorrência para a síndrome de Down devido a uma translocação é muito maior, como descrito anteriormente.

#### Trissomia do 18

O fenótipo de uma criança com trissomia do 18 é mostrado na Fig. 10.5. As características da trissomia do 18 sempre incluem retardo mental e falta de desenvolvimento e, em geral, incluem várias malformações do coração. A hipertonia é um achado típico. A cabeça tem um occipício proeminente e mandíbula retráda. As orelhas têm implantação baixa e são malformadas. O esterno é curto. As mãos ficam cerradas de modo característico, com o segundo e quinto dedos se superpondo ao terceiro e ao quarto (ver Fig. 10.5). Os pés têm um aspecto de "pé de cadeira de balanço", com o calcanhar proeminente. Os padrões dérmicos são distintos, com sulcos únicos nas palmas e padrões de arco na maioria dos dedos. As unhas em geral são hipoplásicas.

A incidência desta condição em nativivos é de cerca de 1 em 7.500 nativivos (ver Quadro 9.3). A incidência na concepção é muito maior, mas cerca de 95% dos conceitos com trissomia do 18 são abortados espontaneamente. A sobrevivida pós-natal também é pobre, e a sobrevivida por mais de alguns meses é rara. Cerca de 80% dos pacientes são femininos, talvez devido à sua sobrevivência preferencial. Como na maioria das outras trissomias, o aumento da idade materna é um fator, e o risco de uma criança com trissomia do 18 é substancialmente maior para mulheres com mais de 35 anos.

O fenótipo da trissomia do 18, como o da trissomia do 21, pode resultar de uma variedade de cariótipos raros que não a trissomia completa, e a cariotipagem de crianças ou fetos afetados é essencial. Em cerca de 20% dos casos, há uma translocação envolvendo todo o cromossomo 18 ou a maior parte dele, que pode ser *de novo* ou herdada de um genitor portador balanceado. A

Fig. 10.5  
pés em  
Childret

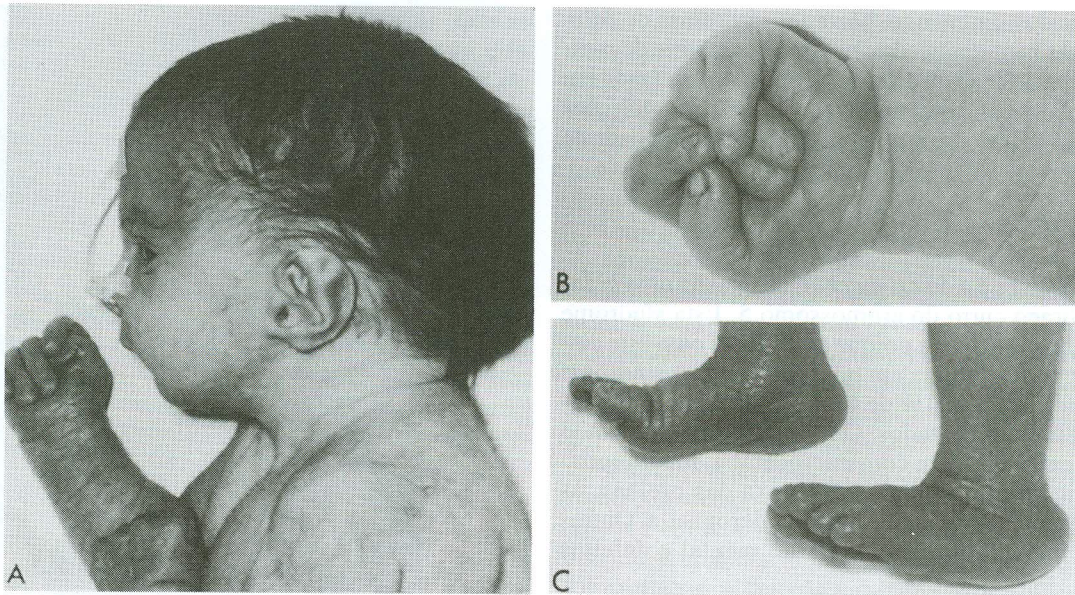
trissom  
com ex

Trisso

O fenó  
Estão p  
tal, acc  
central  
inclina  
croftal  
orelha  
labial e  
pós-ax  
dos se  
18. Os  
to de p  
linhas  
congê  
cripto  
sicos  
feitos  
al e p  
os pés

A  
25.00  
grave  
Como  
to da  
ção n  
afeta  
de 20  
da. C  
de un  
o risc  
me é





**Fig. 10.5** Uma criança com trissomia do 18. Notar a mão cerrada com o segundo e quinto dedos superpondo-se ao terceiro e ao quarto; pés em cadeira de balanço com calcanhares proeminentes e orelhas malformadas e de implantação baixa. (Cortesia do Dr. H. Medovy, Children's Centre, Winnipeg, Canadá.)

trissomia também pode estar presente sob a forma de mosaico, com expressão variável, mas em geral um pouco mais branda.

### Trissomia do 13

O fenótipo marcante da trissomia do 13 é mostrado na Fig. 10.6. Estão presentes retardo de crescimento e um grave retardo mental, acompanhados de graves malformações do sistema nervoso central, tais como arrinencefalia e holoprosencefalia. A testa é inclinada, há microcefalia e largas suturas, podendo haver microftalmia, coloboma de íris ou mesmo ausência dos olhos. As orelhas são malformadas. Em geral estão presentes as fendas labial e palatina. As mãos e os pés podem apresentar polidactilia pós-axial, e as mãos ficam cerradas com o segundo e quinto dedos se superpondo ao terceiro e ao quarto, como na trissomia do 18. Os pés, novamente como na trissomia do 18, têm um aspecto de pé de cadeira de balanço. As palmas com freqüência têm linhas simiescas. Internamente, em geral há defeitos cardíacos congênitos de tipos específicos e defeitos urogenitais, incluindo criptorquidismo nos homens, útero bicórneo e ovários hipoplásicos nas mulheres, e rins policísticos. Desta constelação de defeitos, os mais claros são o aspecto facial geral com fendas labial e palatina e anomalias oculares, polidactilia, mãos fechadas e os pés em cadeira de balanço.

A incidência da trissomia do 13 é de cerca de 1 em 20.000 a 25.000 nascimentos. A trissomia do 13 é clinicamente muito grave, e cerca de metade destas crianças morrem no primeiro mês. Como a maioria das outras trissomias, está associada ao aumento da idade materna, e o cromossomo extra surge de não-disjunção na meiose I materna. A cariotipagem de crianças ou fetos afetados é indicada para confirmar o diagnóstico clínico. Cerca de 20% dos casos são causados por translocação não-balanceada. O risco de recorrência é baixo. Mesmo quando um genitor de um paciente com translocação é um portador da translocação, o risco empírico de que um nativo subsequente tenha a síndrome é de menos de 2%.

### Síndromes de Deleção Autossômica

Existem muitos relatos de deleções citogeneticamente detectáveis em pacientes dismórficos, mas a maioria destas deleções tem sido vista em apenas alguns pacientes e não está associada a sín-



**Fig. 10.6** Uma criança com trissomia do 13. Notar particularmente a fenda labial bilateral e a polidactilia (Cortesia de P. E. Conen, The Hospital for Sick Children, Toronto.)



dromes reconhecidas. Entretanto, há várias síndromes de deleções autossômicas bem-delineadas, nas quais uma série de pacientes tem a mesma deleção ou deleções similares, resultando em uma síndrome claramente reconhecível. Em geral, as deleções autossômicas visíveis ocorrem com uma incidência estimada de 1 em 7.000 nativos.

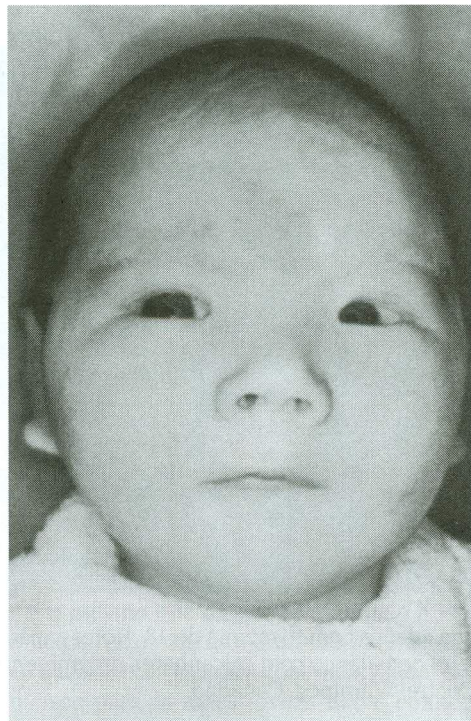
#### SÍNDROME DO *CRI DU CHAT*

Uma destas síndromes é a do *cri du chat*, na qual há uma grande deleção do braço curto do cromossomo 5. Esta síndrome de deleção recebeu este nome porque as crianças com este distúrbio têm um choro similar a um miado de gato. A síndrome é responsável por cerca de 1% de todos os pacientes com retardo mental institucionalizados. O aspecto facial, mostrado na Fig. 10.7, é característico, com microcefalia, hipertelorismo, pregas epicânticas, implantação baixa das orelhas, às vezes com proeminência pré-auricular, e micrognatia. Outras características incluem um grave retardo mental e defeitos cardíacos.

A maioria dos casos de síndrome do *cri du chat* é esporádica, e de 10% a 15% dos pacientes são a prole de portadores de translocação. Os pontos de quebra e a amplitude do segmento deletado do cromossomo 5p variam nos diferentes pacientes, mas a região crítica, que falta em todos os pacientes com o fenótipo, foi identificada como a banda 5p15. Demonstrou-se que há deleção de vários genes nos cromossomos 5p-, e a base para a relação entre a monossomia para tais genes e o fenótipo clínico está começando a ser esclarecida. Muitos dos achados clínicos parecem ser decorrentes da haploinsuficiência de um gene ou genes dentro da banda 5p15.2, e o choro em miado de gato parece ser o resultado da deleção 5p15.3.

#### Síndromes de Microdeleção

Várias síndromes dismórficas estão associadas a deleções pequenas, mas às vezes citogeneticamente visíveis, levando a uma forma de desequilíbrio genético chamado de **aneussomia segmentar** (Quadro 10.2). Estas deleções produzem síndromes que em geral são reconhecidas clinicamente e que podem



**Fig. 10.7** Uma criança com a síndrome do *cri du chat*, que resulta de deleção de parte do cromossomo 5p. Notar a face característica com hipertelorismo, epicanto e retrognatia.

ser detectadas por análise cromossômica de alta resolução ou por hibridização *in situ* com fluorescência (FISH) (ver Fig. 9.5, *encarte colorido*). O termo **síndrome de genes contíguos** tem sido aplicado a muitas destas condições, sendo o fenótipo atribuído à haploinsuficiência de múltiplos genes contíguos dentro da região deletada. Para outros distúrbios de deleção, o fenótipo aparentemente se deve à deleção de apenas um único gene, a despeito da associação típica de uma grande deleção à condição.

#### QUADRO 10-2

##### Síndromes de Microdeleção ou Genes Contíguos Envolvendo Recombinação entre Sequências Repetidas

Distúrbio	Localização	Rearranjo		Trecho Repetido (kb)
		Tipo	Tamanho (kb)	
Síndrome de Smith-Magenis dup(17)(p11.2)	17p11.2	Deleção Duplicação	5.000	200
Síndromes de Prader-Willi/Angelman	15q11-q13	Deleção	4.000	~50-400
Síndrome de Williams	7q11.23	Deleção	2.000	> 30
Ictiose	Xp22.3	Deleção	1.900	20
Neurofibromatose	17q11.2	Deleção	1.500	~15-100
Charcot-Marie-Tooth (CMT1A)/HNLPP	17p12	Duplicação Deleção	1.500	24
Síndrome de DiGeorge/síndrome velocardiofacial	22q11	Deleção	3.000	200
Síndrome do <i>cri du chat</i>		Duplicação		

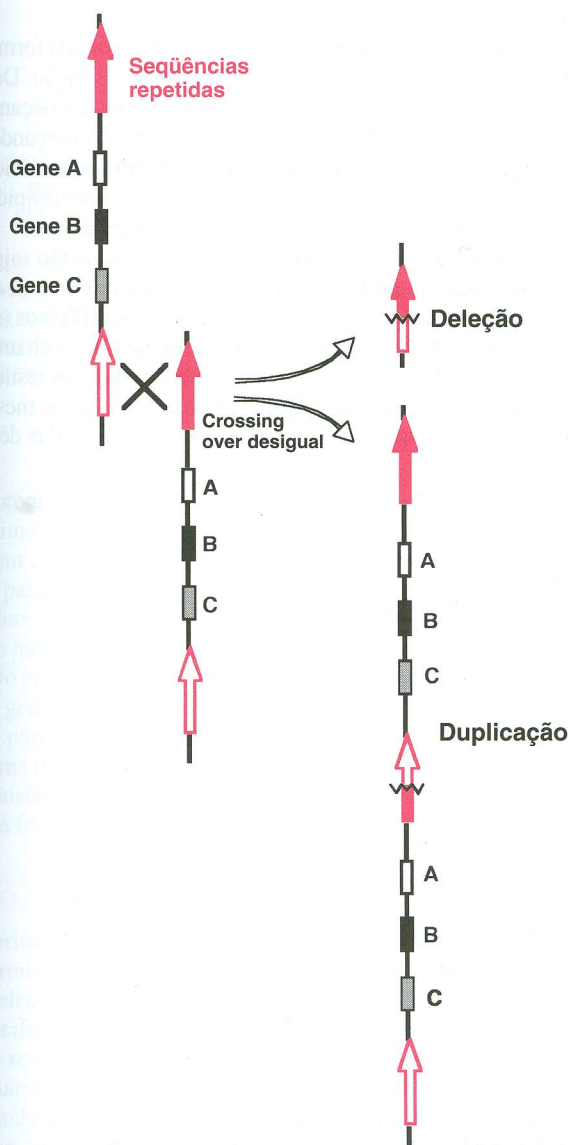
HNLPP = neuropatia hereditária com propensão a paralisias de pressão.

Dados atualizados de Lupski J. R. (1998) Genomic disorders: Structural features of the genome can lead to DNA rearrangements and human disease traits. Trends Genet 14:417-422.

Fig.  
linha  
hom  
prod  
de c  
as c  
gené



Para cada síndrome, o tamanho das deleções nos diferentes pacientes é similar. Na verdade, para as síndromes citadas no Quadro 10.2, os estudos moleculares e de FISH demonstraram que a localização dos pontos de quebra centroméricos e teloméricos aglomera-se entre diferentes pacientes, o que sugere a existência de seqüências propensas à deleção. O mapeamento fino de vários destes distúrbios sugeriu que os pontos de quebra localizam-se em seqüências com poucas repetições e que a recombinação aberrante entre cópias próximas das repetições causam as deleções, que envolvem de várias centenas a vários milhares de kb. Este mecanismo geral tem sido implicado em várias síndromes que envolvem rearranjos de genes contíguos (ver Quadro 10.2). As deleções e duplicações mediadas por recombinação desigual já foram documentadas (Fig. 10.8). Por exemplo, a recombinação de-



**Fig. 10.8** Um crossing over desigual entre cromátides irmãs desalinhadas ou cromossomos homólogos contendo cópias altamente homólogas de uma seqüência repetida de DNA pode levar a dois produtos diferentes no número de cópias da seqüência. O número de cópias de quaisquer genes (tais como A, B, C) que fiquem entre as cópias da repetição mudará em consequência deste rearranjo genômico.

sigual entre repetições flanqueadoras que são quase 99% idênticas em seqüência durante a meiose I pode resultar em duplicação ou deleção de uma região de 1.500 kb do cromossomo 17p11.2. A duplicação dos genes intercalares leva a uma forma de doença de Charcot-Marie-Tooth, na qual a deleção leva a uma neuropatia hereditária com propensão a paralisias de pressão (ver Quadro 10.2).

Uma microdeleção particularmente comum que é avaliada com freqüência nos laboratórios de citogenética clínica envolve o cromossomo 22q11.2 e está associada à **síndrome de DiGeorge** ou **síndrome velocardiofacial**. A síndrome de DiGeorge/velocardiofacial é uma condição autossômica dominante com expressividade variável, causada por uma deleção dentro de 22q11 que inclui 3.000 kb. Esta microdeleção, também mediada por recombinação homóloga entre seqüências com pequeno número de cópias repetidas, é uma das deleções citogenéticas mais comuns associadas a um fenótipo clínico importante e é detectada em 1 em 2.000 a 4.000 nativos. Os pacientes apresentam anomalias craniofaciais características, retardo mental e defeitos cardíacos. A deleção na síndrome de DiGeorge/velocardiofacial é tida como tendo um papel em até 5% de todos os defeitos cardíacos congênitos e é uma causa particularmente freqüente de alguns defeitos. Por exemplo, mais de 40% dos pacientes com tetralogia de Fallot e atresia pulmonar e mais de 60% dos pacientes com tetralogia de Fallot e falta de válvula pulmonar têm esta microdeleção. Em contraste à deleção relativamente comum de 22q11.2, a duplicação de 22q11.2 é muito mais rara e leva ao distúrbio **síndrome do olho de gato**, na qual os pacientes têm um complemento triplo ou quádruplo deste segmento do cromossomo 22.

## OS CROMOSSOMOS SEXUAIS E SUAS ANOMALIAS

Os cromossomos X e Y há muito atraem o interesse, pois diferem entre os sexos, têm seus próprios padrões específicos de herança e estão envolvidos na determinação primária do sexo. Eles são estruturalmente bem distintos e estão sujeitos a formas diferentes de regulação genética, embora fiquem pareados na meiose masculina. Por todos estes motivos, eles precisam de atenção especial. Nesta seção, faremos uma revisão das anomalias comuns dos cromossomos sexuais e suas consequências clínicas, da situação atual dos conhecimentos quanto ao controle dos cromossomos sexuais e de outras anomalias mendelianas da diferenciação sexual.

### A Base Cromossômica da Determinação do Sexo

A constituição diferente dos cromossomos sexuais das células de homens e mulheres normais vem sendo apreciada há mais de 50 anos. Logo após a análise citogenética tornar-se factível, a base fundamental do sistema XX/XY de determinação do sexo tornou-se aparente. Viu-se que os homens com síndrome de Klinefelter tinham 47 cromossomos com dois cromossomos X, bem como um cromossomo Y (cariótipo 47,XXY), enquanto as mulheres com síndrome de Turner tinham apenas 45 cromossomos com um único cromossomo X (cariótipo 45,X). *Estes achados estabeleceram pronta e firmemente o papel crucial do cromossomo Y no desenvolvimento masculino normal. Além disso, em comparação às acentuadas consequências das aneuploidias autossômicas, estes cariótipos revelaram os efeitos relativamente*



*modestos do número variável de cromossomos X nos homens ou nas mulheres.* Hoje, a base para ambas as observações em termos da biologia única dos cromossomos X e Y é compreendida.

## O Cromossomo Y

A estrutura do cromossomo Y e seu papel no desenvolvimento sexual foram determinados tanto no nível molecular quanto no nível genômico (Fig. 10.9). Na meiose masculina, os cromossomos X e Y normalmente ficam pareados por segmentos nas pontas de seus braços curtos (ver Fig. 2.8) e sofrem recombinação nesta região. O segmento pareado inclui a **região pseudo-autossômica** dos cromossomos X e Y, assim chamado porque as cópias ligadas ao X e Y desta região são homólogas e sofrem recombinação homóloga na meiose I, como os pares de autossomos (ver Cap. 5). (Um segundo segmento pseudo-autossômico, não tão bem caracterizado, está situado nas pontas distais de Xq e Yq.) Em comparação com os autossomos e o cromossomo X, o cromossomo Y é relativamente pobre em genes, devendo conter menos de 50 genes. Entretanto, as funções de uma grande proporção destes genes estão relacionadas ao desenvolvimento gonadal e genital.

### EMBRIOLOGIA DO SISTEMA REPRODUTIVO

O efeito do cromossomo Y na embriologia dos sistemas reprodutivos masculino e feminino está resumido na Fig. 10.10. Em ambos os sexos, por volta da sexta semana de desenvolvimento as células germinativas primordiais migraram de sua posição inicial extra-embriônica para as cristas gonadais, onde são circundadas por cordões sexuais para formar um par de gônadas primitivas. Até esta época, a gônada em desenvolvimento, seja

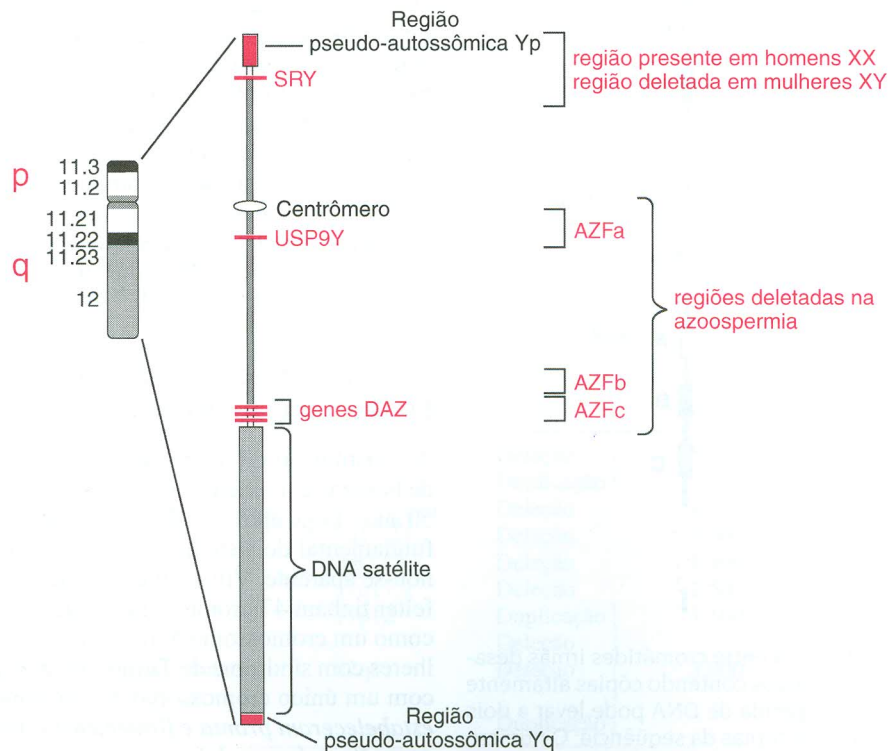
cromossomicamente XX ou XY, é bipotencial e em geral é chamada de “indiferenciada”.

O conceito atual é que o desenvolvimento em um ovário ou em um testículo é determinado pela ação coordenada de uma sequência de genes que normalmente levam ao desenvolvimento ovariano quando não há cromossomo Y presente ou ao desenvolvimento testicular quando há presença do Y. Ocorre a via ovariana, a menos que um gene ligado ao Y, chamado de fator determinante testicular (*TDF*), atue, levando o desenvolvimento para a via masculina.

Na presença de um cromossomo Y, o tecido medular forma testículos típicos, com túbulos seminíferos e células de Leydig, que, sob o estímulo da gonadotrofina coriônica humana da placenta, tornam-se capazes de secreção andrógena (ver Fig. 10.10). As espermatogônias, derivadas das células germinativas primordiais por 200 ou mais mitoses sucessivas, revestem as paredes dos túbulos seminíferos, onde residem junto com as células de Sertoli de suporte.

Se nenhum cromossomo Y estiver presente, a gônada forma um ovário, começando por volta da 12.<sup>a</sup> semana de gestação. Desenvolve-se o córtex, a medula regride, e as ovogônias começam a se desenvolver dentro dos folículos (ver Fig. 10.10). Começando por volta do final do terceiro mês, as ovogônias entram na meiose I, mas (como descrito no Cap. 2) este processo é interrompido no dictióteto até que ocorra a ovulação, muitos anos depois.

Enquanto as células germinativas primordiais estão migrando para as cristas genitais, o espessamento destas indica o desenvolvimento dos dutos genitais, os dutos **mesonéfricos** (antes chamados de wolffianos) e **paramesonéfricos** (antes chamados de mullerianos). No homem, as células de Leydig dos testículos fetais produzem andrógenos, que estimulam os dutos mesonéfricos a formar os dutos genitais masculinos. As células de Ser-



**Fig. 10.9** O cromossomo Y na determinação do sexo e em distúrbios da diferenciação sexual. São indicados os genes individuais e as regiões implicados na determinação do sexo, na reversão sexual e nos defeitos da espermatogênese.

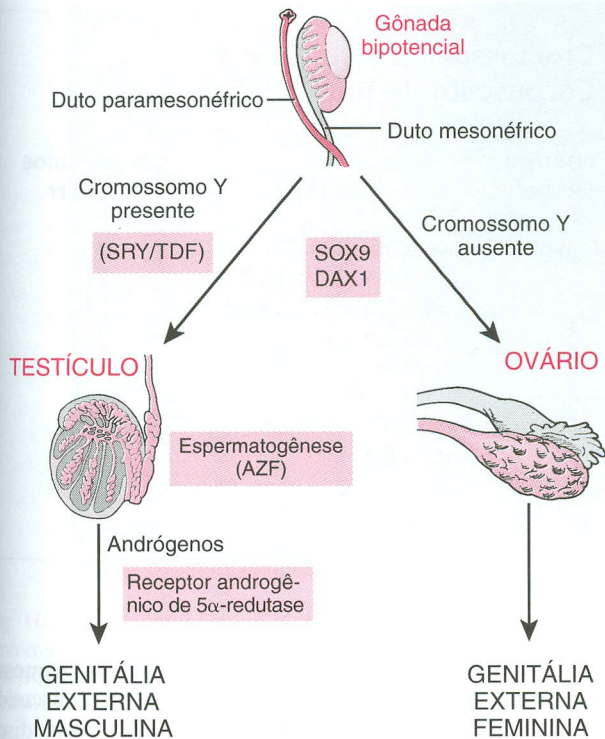
**Fig.**  
naçã  
nina  
men  
bre l

toli  
supr  
em  
e os  
min  
ceir  
N  
culc  
trais  
exte  
Na  
mac

○ ○

Os  
dete  
te, d  
espo  
sexo  
prin  
I  
na r  
rarc  
mic  
mer  
tes  
de l  
mas  
mas





**Fig. 10.10** Esquema dos eventos de desenvolvimento na determinação e na diferenciação do sexo das gônadas masculinas e femininas. O envolvimento de genes individuais em etapas desenvolvimentais importantes e/ou nos distúrbios genéticos é indicado sobre fundo vermelho. Ver texto para discussão.

to produzem um hormônio (substância inibidora mulleriana) que suprime a formação dos ductos paramesonérficos. Na mulher (ou em um embrião sem gônadas), os ductos mesonérficos regridem, e os paramesonérficos desenvolvem-se no sistema de ductos femininos. A formação de ductos geralmente é completada no terceiro mês.

No embrião inicial, a genitália externa consiste em um tubérculo genital, crescimentos labioescrotais pareados e dobras uretrais pareadas. A partir deste estado indiferenciado, a genitália externa masculina desenvolve-se sob a influência de andrógenos. Na ausência de um testículo, a genitália externa feminina é formada independentemente da presença de ovário.

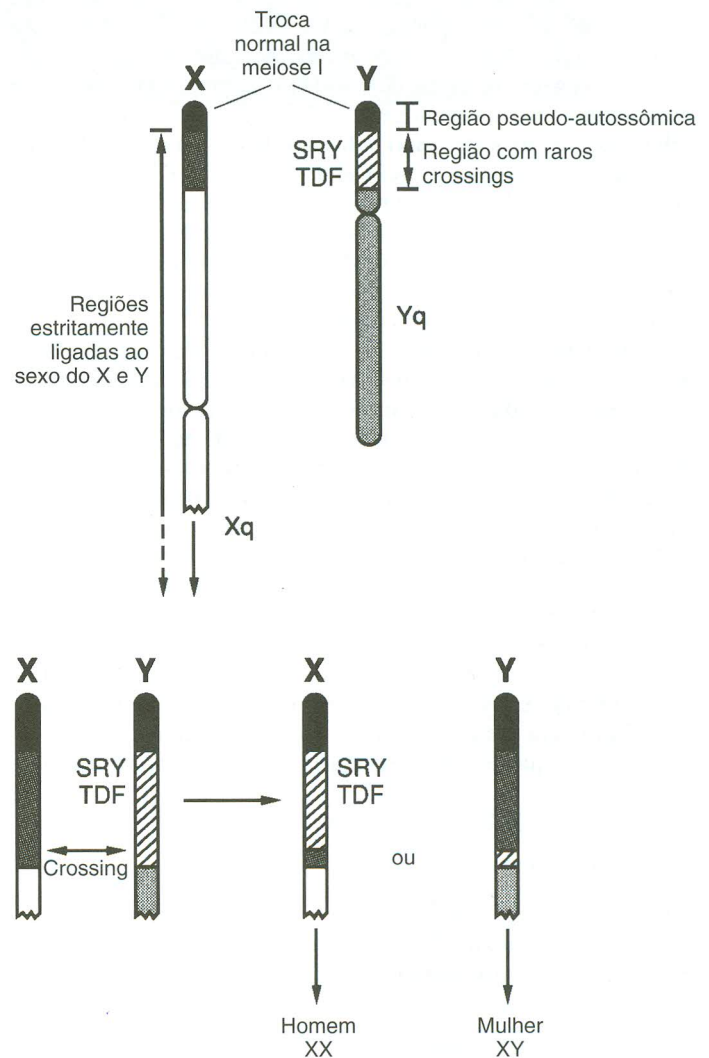
#### O GENE DETERMINANTE DE TESTÍCULO

Os primeiros estudos citogenéticos estabeleceram a função de determinação do testículo do cromossomo Y. Mais recentemente, deleções diferentes da região pseudo-autossômica e da região especificadora do sexo do cromossomo Y em indivíduos com sexo reverso foram usadas para mapear o local exato da região primária determinante de testículo em Yp.

Embora os cromossomos X e Y normalmente façam trocas na região pseudo-autossômica durante a meiose I em  $Xp/Yp$ , em raros casos ocorre recombinação fora da região pseudo-autossômica (Fig. 10.11), o que leva a duas anomalias raras, mas altamente informativas: **homens XX** e **mulheres XY**. Cada um destes distúrbios de sexo reverso ocorre com uma incidência de cerca de 1 em 20.000 nascimentos. Os homens XX são fenotipicamente masculinos, com um cariótipo 46,XX que em geral possui algumas seqüências do cromossomo Y translocadas para o braço curto

do X. De modo similar, uma proporção de mulheres fenotípicas com um cariótipo 46,XY perdeu a região determinante de testículo do cromossomo Y.

O gene *SRY* (região determinante do sexo no Y) fica perto do limite pseudo-autossômico no cromossomo Y, está presente em muitos homens 46,XX e é deletado ou mutado em uma proporção de pacientes femininos 46,XY, o que implica fortemente o *SRY* na determinação sexual masculina. O *SRY* é expresso apenas brevemente no início do desenvolvimento em células da crista germinal pouco antes da diferenciação dos testículos. O *SRY* codifica uma proteína de ligação ao DNA que provavelmente é um fator de transcrição, embora os genes específicos que ele regula sejam desconhecidos. De modo significativo, o gene *Sry*



**Fig. 10.11** Fatores etiológicos dos fenótipos XX masculino e XY feminino por troca aberrante entre seqüências ligadas ao X e Y. Os cromossomos X e Y normalmente se recombinam dentro do segmento  $Xp/Yp$  pseudo-autossômico na meiose masculina. Se a recombinação ocorrer abaixo do limite pseudo-autossômico, entre as partes específicas de X e específicas de Y, as seqüências responsáveis pela diferenciação sexual masculina (incluindo o gene *SRY*) podem ser translocadas do Y para o X. A fertilização por um espermatozóide contendo tal cromossomo X levará a um homem XX. Em contraste, a fertilização por um espermatozóide contendo um cromossomo Y que perdeu o *SRY* levará a uma mulher XY.



de camundongo, quando introduzido em um camundongo XX, pode causar a formação de testículo. Assim, por todos os critérios genéticos e desenvolvimentais disponíveis, o *SRY* é equivalente ao gene *TDF* no cromossomo Y.

Outros genes na via de determinação sexual estão situados no cromossomo X e nos autossomos e serão discutidos em seções posteriores.

#### GENES LIGADOS AO Y NA ESPERMATOGÊNESE

As deleções intersticiais em Yq foram associadas a pelo menos 10% dos casos de azoospermia não-obstrutiva (sem espermatozoides detectáveis no sêmen) e a um número menor de casos de grave oligospermia (baixa contagem de espermatozoides). Estes achados sugerem que um ou mais genes, chamados de fatores de azoospermia (AZF), estão situados no cromossomo Y, e três regiões não-superpostas em Yq (AZFa, AZFb e AZFc) foram definidas (ver Fig. 10.9). A análise molecular destas deleções levou à identificação de uma série de genes que podem ser importantes na espermatogênese. Por exemplo, os genes *DAZ* (deletados na azoospermia), situados dentro da região de deleção AZFc, codificam proteínas de ligação ao RNA expressas apenas nas células germinativas pré-meióticas dos testículos. Compatível com seu papel causal na infertilidade masculina, as deleções em Yq que incluem *DAZ* foram encontradas ocorrendo *de novo* e, quando testadas, não estão presentes nos pais ou irmãos férteis destes homens inférteis.

A prevalência de mutações AZF ou deleções na população geral masculina é desconhecida. Cerca de 2% dos homens de outro modo saudáveis são inférteis em função de graves defeitos na produção de espermatozoides, e as deleções *de novo* ou mutações podem ser responsáveis por uma parte significativa deles. Assim, os homens com infertilidade idiopática devem ser cariotipados, e os testes moleculares do cromossomo Y e a consulta genética podem ser apropriados antes de se iniciar a reprodução assistida de tais casais.

Nem todos os casos de infertilidade masculina são decorrentes de deleções *DAZ*, pois existem pelo menos duas outras regiões de deleção em Yq proximal aos genes *DAZ* (ver Fig. 10.9). Dentro de uma destas regiões, uma mutação de ponto *de novo* foi descrita em um gene, *USP9Y*, cuja função ainda não foi explicada, mas que deve ser necessária para uma espermatogênese normal.

### O Cromossomo X

Como foi destacado no Cap. 9, a aneuploidia do cromossomo X está entre as anomalias citogenéticas mais comuns. A tolerância relativa do cariótipo humano às anomalias do cromossomo X

### Cromossomos Sexuais e o Corpúsculo de Barr

Fenótipo Sexual	Cariótipo	Corpúsculos de Barr
Homem	46,XY; 47,XYY	0
	47,XXY; 48,XXYY	1
	48,XXXY; 49,XXXYY	2
	49,XXXXY	3
Mulher	45,X	0
	46,XX	1
	47,XXX	2
	48,XXXX	3
	49,XXXXX	4

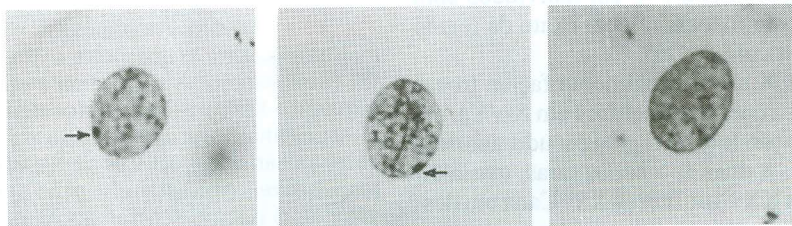
podem ser explicadas em termos de **inativação do cromossomo X**. A inativação do X e suas conseqüências foram discutidas com relação aos distúrbios ligados ao X no Cap. 5. Aqui, discutiremos os mecanismos cromossômicos e moleculares da inativação do X.

#### INATIVAÇÃO DO CROMOSSOMO X

Segundo a teoria de inativação do X, como foi introduzido no Cap. 5, nas células somáticas das mulheres normais (mas não dos homens normais) um cromossomo X é inativado, igualando, assim, a expressão de genes ligados ao X nos dois sexos. O cromossomo X inativo adota uma conformação única no núcleo e é representado nas células interfásicas pelo **corpúsculo de Barr** (Fig. 10.12). Nos pacientes com cromossomos X extra, qualquer cromossomo X além de um é inativado e forma um corpúsculo de Barr (ver Boxe).

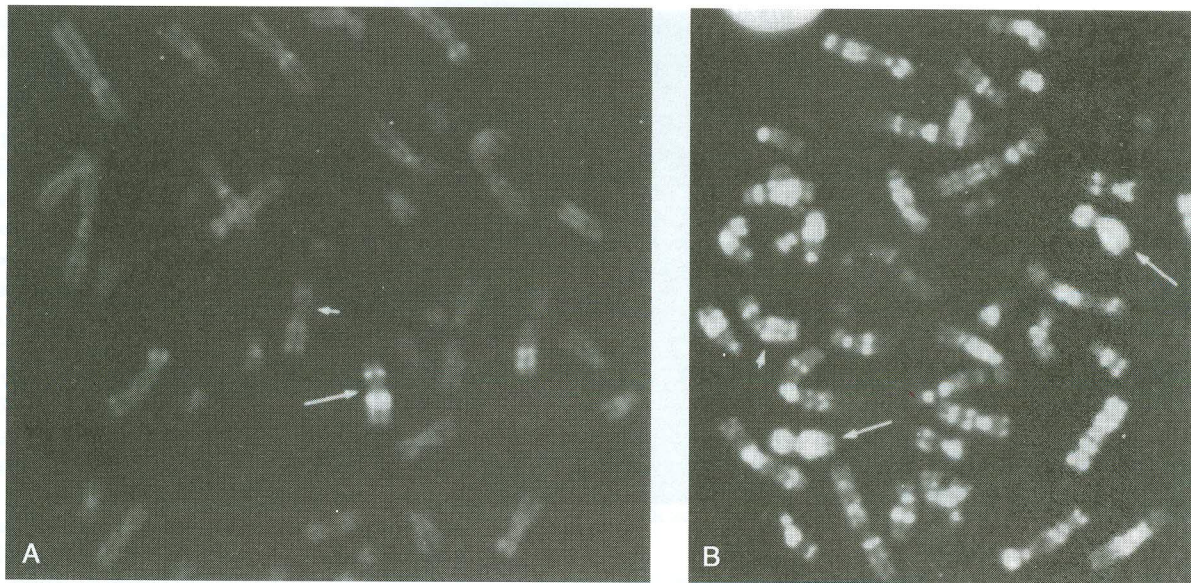
Assim, todas as células somáticas diplóides tanto nos homens quanto nas mulheres têm um único cromossomo X ativo, independente do número total de cromossomos X ou Y presentes.

Embora o cromossomo X inativo tenha sido identificado citologicamente primeiro pela presença do corpúsculo de Barr, existem muitas características que distinguem os cromossomos X ativos e inativos. Além das informações sobre os mecanismos de inativação do X, estas características podem ser úteis diagnosticamente para identificar o X inativo. Por exemplo, o X inativo replica seu DNA mais tarde na fase S do ciclo celular que o



**Fig. 10.12** Corpúsculos de Barr (cromatina sexual) em células epiteliais de esfregaço de mucosa bucal. As setas indicam o corpúsculo de Barr colado à membrana nuclear nas células femininas 46,XX. Uma célula masculina (direita) não tem corpúsculo de Barr (De Moore K.L., Barr M.L. [1955] Smears from the oral mucosa in the determination of chromosomal sex. Lancet 2:57-58.)





**Fig. 10.13** Bandeamento de replicação tardia do cromossomo X inativo em leucócitos periféricos de uma mulher normal 46,XX (A) e uma mulher 47,XXX (B). As regiões cromossômicas de coloração clara são as que se replicam tardiamente na fase S. Os cromossomos X ativos (*setas pequenas*) replicam-se sincronicamente com o resto do cariótipo. Os cromossomos X inativos (*setas maiores*) replicam-se tardiamente. (B originalmente por cortesia de Samuel A. Latt [falecido], Children's Hospital, Boston.)

X ativo. Esta assincronia de replicação entre os cromossomos X de replicação inicial e tardia pode ser reconhecida citogeneticamente por um procedimento especializado de bandeamento, chamado de "bandeamento de replicação" (Fig. 10.13).

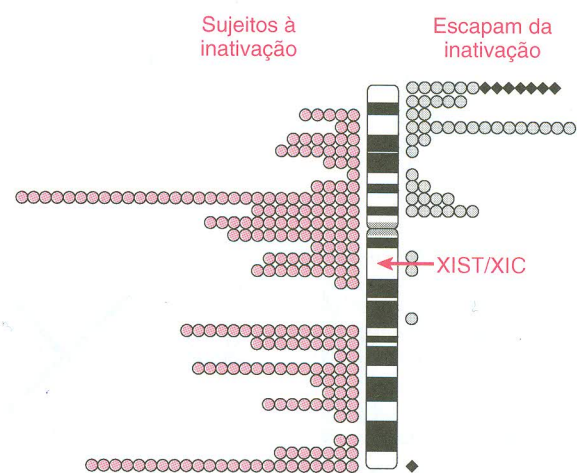
A região promotora de muitos genes no X inativo é muito modificada pela adição de um grupo metila à citosina (ver Fig. 3.1) pela enzima DNA metiltransferase. Tal **metilação do DNA** é restrita aos dinucleotídeos CpG (ver Cap. 3) e contribui para a formação de um estado de inativação da cromatina. Esta e outras modificações da cromatina envolvendo histonas parecem ser uma parte essencial do mecanismo de inativação do X.

Como foi inicialmente mencionado no Cap. 5, a base cromossômica da inativação do X está bem estabelecida, mas nem todos os genes do X são submetidos à inativação. Uma ampla análise de expressão de mais de 250 genes ligados ao X demonstra que cerca de 10% a 15% dos genes escapam da inativação e expressam-se pelos cromossomos X ativo e inativo (Fig. 10.14). Notadamente, estes genes não são distribuídos de modo aleatório ao longo do X. Muito mais genes em Xp escapam da inativação que em Xq. Embora a base genômica e evolutiva para este achado não esteja clara, ela tem implicações importantes para a consulta genética nos casos de aneuploidia parcial do cromossomo X, pois os desequilíbrios de genes em Xp podem ter maior significado clínico que os desequilíbrios em Xq.

#### O Centro de Inativação do X e o Gene XIST

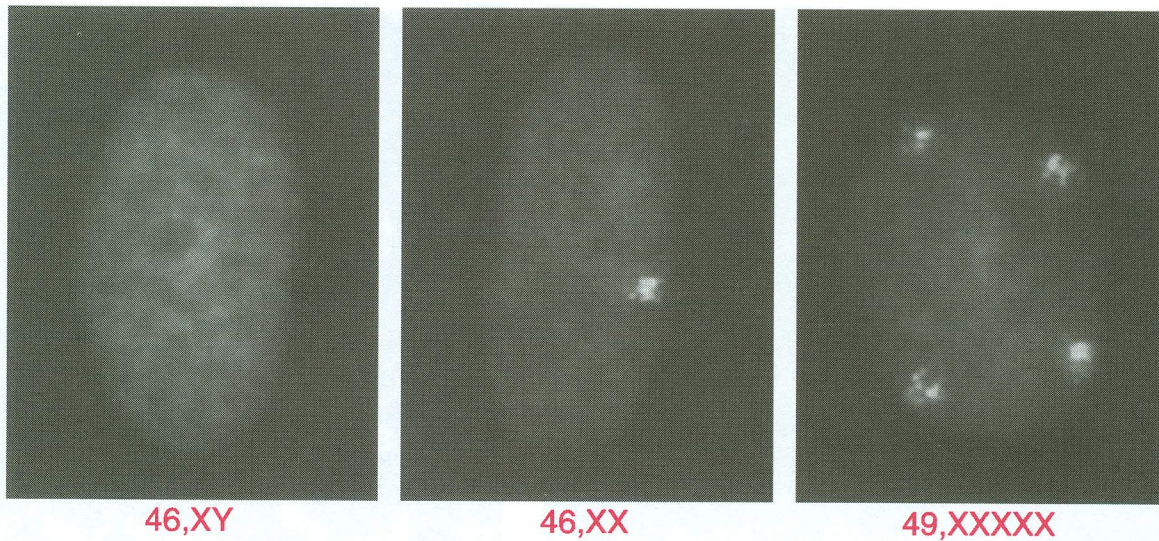
Pelos estudos dos cromossomos X estruturalmente anormais, inativados, o **centro de inativação do X** foi mapeado em Xq proximal, na banda Xq13 (ver Fig. 10.14). O centro de inativação do X contém um gene incomum, **XIST**, que parece ser um locus regulador para a inativação do X. **XIST** (um acrônimo para transcritos específicos do X inativo) tem uma característica nova de ser expresso apenas pelo alelo no X inativo. Ele é trans-

crionalmente silencioso no X ativo tanto nas células masculinas quanto nas células femininas. Embora o modo exato de ação de **XIST** seja desconhecido, a inativação de X não pode ocorrer em sua ausência. O produto de **XIST** é um RNA não-codificante que fica no núcleo em íntima associação com o X inativo, como parte de um complexo RNA de **XIST**/corpúsculo de Barr (Fig. 10.15).



**Fig. 10.14** Perfil da expressão gênica do cromossomo X. Cada símbolo indica a condição de inativação do X de um gene ligado ao X. A localização de cada símbolo indica sua posição aproximada de mapa no cromossomo X. Os genes não-expressos pelo X inativo (sujeito à inativação) estão à esquerda. Os genes expressos pelo X inativo (escapam da inativação) estão à direita. Os genes pseudo-autossômicos são indicados por losangos. A localização do gene **XIST** e o centro de inativação do X (**XIC**) são indicados em Xq13. (Dados baseados em Carrel L., Cottle A., Goglin K. C., Willard H. F. [1999] A first-generation X inactivation profile of the human X chromosome. Proc Natl Acad Sci USA 96:14440-14444.)



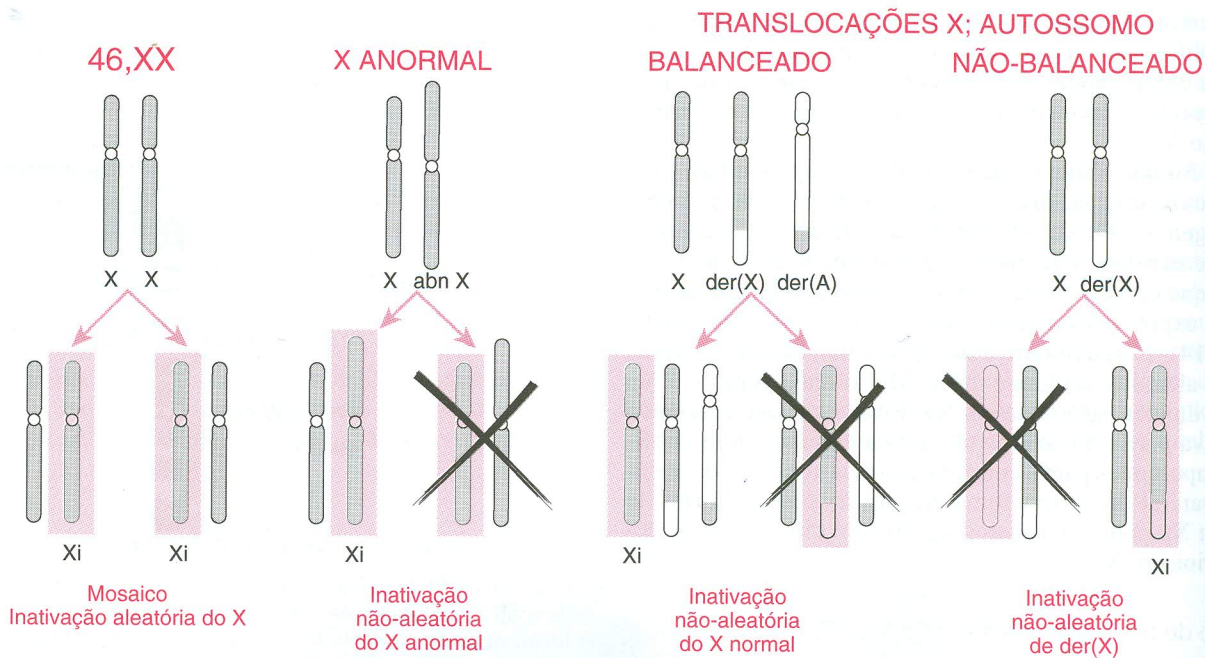


**Fig. 10.15** Detecção de RNA XIST em núcleos interfásicos de um homem 46,XY, uma mulher 46,XX e uma mulher 49,XXXXX. As regiões de fluorescência brilhante indicam a presença de complexos XIST RNA/corpusculos de Barr associados a cromossomos X inativos. (Cortesia de Laura Carrel, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland.)

**Inativação Não-aleatória do X**

Como foi descrito no Cap. 5, a inativação do X normalmente é aleatória nas células somáticas femininas e leva a um mosaico para as duas populações de células que expressam alelos de um ou do outro X (ver Fig. 5.16). Entretanto, existem exceções quando o cariótipo envolve um X estruturalmente anormal. Por exemplo, em quase todos os pacientes com ano-

malias estruturais não-balanceadas de um cromossomo X (incluindo deleções, duplicações e isocromossomos), o cromossomo estruturalmente anormal é sempre o X inativo, o que é provável que reflita uma seleção secundária contra células geneticamente não-balanceadas que poderiam levar a anomalias clínicas significativas (Fig. 10.16). Devido a esta inativação preferencial do X anormal, tais anomalias cromossômicas do



**Fig. 10.16** Inativação não-aleatória do cromossomo X em cariótipos com cromossomos X anormais ou translocações X;autossomo. As células femininas normais (46,XX) sofrem inativação aleatória do X. Os tecidos resultantes são um mosaico de duas populações de células nas quais o X paterno ou o X materno é o inativo (Xi, indicado pelo fundo vermelho). As pessoas portadoras de um cromossomo X estruturalmente anormal (abn X) ou translocação X;autossomo em estado balanceado ou desbalanceado apresentam inativação não-aleatória do X na qual absolutamente todas as células têm o mesmo X inativo. A outra população de células é inviável e/ou está em desvantagem de crescimento devido ao desequilíbrio genético e, portanto, é sub-representada ou está ausente. Ver texto para maior discussão. der(X) e der(A) representam os dois derivados da translocação X;autossomo.

X si  
toss  
quê  
A  
caso  
loca  
mer  
per  
uma  
fora  
lanc  
ta o  
é in  
tes  
min  
defe  
vaç  
detê  
aná  
laçã  
loca  
U  
lanc  
bra  
crom  
mal  
as c  
mit  
rísti  
hen  
regi  
típi  
trou  
sag  
mar  
hon  
da.  
a ex  
do g  
  
QU  
Inc  
Sexo  
Hon  
  
Mul  
  
Dado  
Gene



X são mais bem toleradas que as anomalias similares dos autossomos e, em conseqüência, são observadas com mais freqüência.

A inativação não-aleatória também é observada na maioria dos casos de translocação X;autossomo (ver Fig. 10.16). Se tal translocação for balanceada, o cromossomo X normal é preferencialmente inativado, e as duas partes do cromossomo translocado permanecem ativas, o que mais uma vez é provável que reflita uma seleção contra as células nas quais os genes autossômicos foram inativados. Na prole não-balanceada de um portador balanceado, entretanto, apenas o produto de translocação que porta o centro de inativação do X está presente, e este cromossomo é invariavelmente inativado. O X normal está sempre ativo. Estes padrões não-aleatórios de inativação têm o efeito geral de minimizar, mas não de eliminar, as conseqüências clínicas do defeito cromossômico em particular. Como os padrões de inativação são fortemente correlacionados com o resultado clínico, a determinação de um padrão de inativação de um X individual por análise citogenética (estudos de replicação) ou molecular (metilação do DNA) é indicada em todos os casos que envolvem translocações X;autossomo.

Uma conseqüência às vezes observada em portadores balanceados de translocações X; autossomo é que a própria quebra pode causar uma mutação pela perturbação de um gene no cromossomo X no local da translocação. A única cópia normal do gene em particular é inativada na maioria ou em todas as células devido à inativação não-aleatória do X normal, permitindo, assim, a expressão em uma mulher de uma característica ligada ao X normalmente observada apenas em homens hemizigotos. Vários genes ligados ao X foram mapeados em regiões específicas do cromossomo X quando um fenótipo típico ligado ao X foi encontrado em uma mulher que demonstrou ter uma translocação X; autossomo (ver Cap. 8). A mensagem clínica geral destes achados é que se uma paciente manifesta um fenótipo ligado ao X em geral visto apenas em homens, a análise cromossômica de alta resolução é indicada. O achado de uma translocação balanceada pode explicar a expressão fenotípica e mostrar a provável posição de mapa do gene no cromossomo X.

### RETARDO MENTAL LIGADO AO X

Uma característica adicional do cromossomo X é a alta freqüência de mutações ou microdeleções que causam retardo mental ligado ao X. A incidência coletiva de retardo mental ligado ao X tem sido estimada como sendo de 1 em 500 a 1.000 nativos. Em muitos casos, o retardo mental é uma das várias características fenotípicas anormais que juntas definem uma síndrome ligada ao X. Entretanto, existem pelo menos várias dúzias de outros genes nos quais as mutações levam a retardo mental ligado ao X isolado ou não-sindrômico, em geral do tipo de grave a profundo. O número de tais genes é compatível com o achado de muitos levantamentos em grande escala de que há de 20% a 40% de excesso de homens entre as pessoas com retardo mental. A análise cromossômica detalhada é indicada como uma avaliação inicial para excluir uma anomalia citogenética óbvia, tal como uma deleção. Além disso, o teste molecular do gene *FMRI* em Xq27.3 pode ser indicado para excluir a síndrome do X frágil (ver Cap. 12).

### Anomalias Citogenéticas dos Cromossomos Sexuais

As anomalias dos cromossomos sexuais, como as anomalias dos autossomos, podem ser numéricas ou estruturais e podem estar presentes em todas as células ou em forma de mosaico. Sua taxa de incidência em nativos, em fetos examinados na fase pré-natal e em abortos espontâneos foi comparada, no Cap. 9, com a taxa de incidência de anomalias similares dos autossomos e está resumida no Quadro 10.3. Existem várias indicações clínicas que levantariam a possibilidade de uma anomalia de cromossomo sexual e, portanto, precisam de estudos citogenéticos e/ou moleculares. Estas incluem especialmente um retardo de início na puberdade, amenorréia, infertilidade ou genitália ambígua.

A aneuploidia dos cromossomos X e Y são relativamente comuns, e as anomalias dos cromossomos sexuais estão entre os mais comuns de todos os distúrbios genéticos humanos, com uma incidência geral de cerca de 1 em 400 a 500 nascimentos. Os fenótipos associados a estes defeitos cromossômicos em geral são

#### QUADRO 10-3

##### Incidência de Anomalias de Cromossomos Sexuais

Sexo	Distúrbio	Cariótipo	Incidência Aproximada
Homem	Síndrome de Klinefelter	47,XXY	1/1.000 homens
		48,XXXY	1/25.000 homens
		Outros (48,XXYY; 49,XXXYY; mosaicos)	1/10.000 homens
	Síndrome 47,XYY	47,XYY	1/1.000 homens
	Outras anomalias do cromossomo X ou Y		1/1.500 homens
Homens XX		46,XX	1/20.000 homens
			<i>Incidência geral: 1/400 homens</i>
Mulher	Síndrome de Turner	45,X	1/5.000 mulheres
		46,X,i(Xq)	1/50.000 mulheres
		Outros (deleções, mosaicos)	1/15.000 mulheres
	Trissomia do X	47,XXX	1/1.000 mulheres
	Outras anomalias do cromossomo X		1/3.000 mulheres
	Mulheres XY	46,XY	1/20.000 mulheres
Insensibilidade androgênica		46,XY	1/20.000 mulheres
			<i>Incidência geral: 1/650 mulheres</i>

Dados adaptados do Quadro 9.3 e Robinson A., Linden M. G., Bender B. G. (1998) Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities. In Milunsky A. (ed) Genetic Disorders of the Fetus, 4.<sup>a</sup> ed. Johns Hopkins University Press, Baltimore, pp. 249-285.



## QUADRO 10-4

## Observações de Acompanhamento de Pacientes com Aneuploidias de Cromossomos Sexuais

Distúrbio	Cariótipo	Fenótipo	Desenvolvimento Sexual	Inteligência	Problemas de Comportamento
Síndrome de Klinefelter	47,XXY	Homens altos (ver texto)	Hipogonadismo; inférteis	Dificuldades de aprendizagem (alguns pacientes)	Podem ter pouco ajuste psicossocial
Síndrome XYY	47,XYY	Homens altos	Normal	Normal	Frequentes
Trissomia do X	47,XXX	Feminino, em geral altas	Em geral normal	Dificuldades de aprendizagem (algumas pacientes)	Ocasionais
Síndrome de Turner	45,X	Mulheres baixas, características distintas (ver texto)	Inférteis, gônadas em fita	Normal (mas ver texto)	Raros

Dados de Ratcliffe S. G., Paul N. (eds) (1986) Prospective studies on children with sex chromosome aneuploidy. March of Dimes Birth Defects Foundation, Birth Defects Original Article Series 22(3). Alan R. Liss, New York; e de Rovert J., Netley C., Bailey J. *et al* (1995) Intelligence and achievement in children with extra X aneuploidy: A longitudinal perspective. *Am J Med Genet* 60:356-363.

menos graves que aqueles associados aos distúrbios autossômicos comparáveis devido à inativação do X, e o aparente baixo conteúdo gênico do Y minimiza as conseqüências clínicas do desequilíbrio de cromossomos sexuais. Os defeitos mais comuns de cromossomo sexual em nativos e fetos são os tipos trissômicos (XXY, XXX e XYY), mas todos os três são raros em abortos espontâneos. Em contraste, a monossomia do X (síndrome de Turner) é menos freqüente em nativos, mas é a anomalia cromossômica mais comum relatada em abortos espontâneos (ver Quadro 9.4).

As anomalias estruturais dos cromossomos sexuais são menos comuns. O defeito observado com mais freqüência é um iso-

cromossomo do braço longo do X, i(Xq), visto em forma completa ou em mosaico em pelo menos 15% das mulheres com síndrome de Turner. O mosaicismo é mais comum para as anomalias de cromossomos sexuais que para as anomalias autossômicas e em alguns pacientes está associado a uma expressão relativamente branda do fenótipo associado.

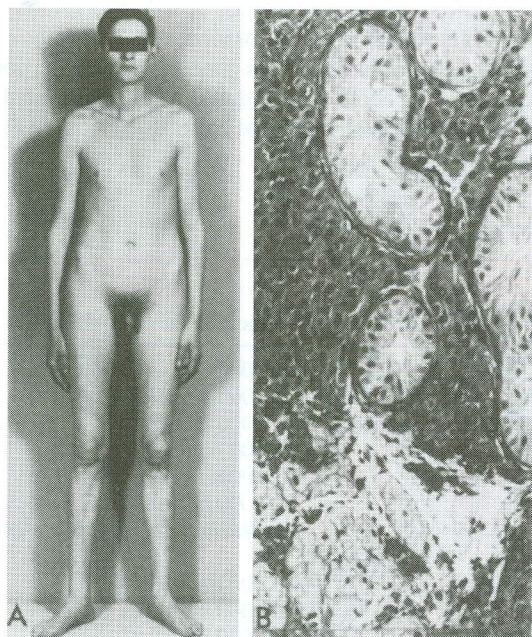
Como um grupo, os distúrbios dos cromossomos sexuais tendem a ocorrer como eventos isolados sem fatores de predisposição aparentes, exceto para um efeito de idade materna tardia nos casos que se originam de erros da meiose I materna. Como quase todos os pacientes com anomalias de cromossomos sexuais têm apenas pequenas anomalias de desenvolvimento, uma decisão dos genitores quanto a um potencial término de uma gestação na qual o feto tenha este tipo de defeito pode ser difícil.

As quatro síndromes bem-definidas associadas à aneuploidia de cromossomos sexuais são causas importantes de infertilidade, desenvolvimento anormal ou ambos e, assim, merecem uma descrição mais detalhada. Os efeitos destas anomalias cromossômicas no desenvolvimento foram estudados por um longo período em vários centros em mais de 300 pessoas afetadas, algumas das quais foram monitoradas por mais de 30 anos. Para evitar a tendenciosidade inerente ao estudo de casos suficientemente incomuns para serem encaminhados a um centro médico para avaliação, apenas os casos detectados por triagem de neonatos ou diagnóstico parental foram usados. As principais conclusões deste importante estudo clínico estão resumidos no Quadro 10.4.

## SÍNDROME DE KLINEFELTER (47,XXY)

O fenótipo da síndrome de Klinefelter, a primeira anomalia humana de cromossomos sexuais a ser relatada, é mostrado na Fig. 10.17. Os pacientes são altos, magros e têm pernas relativamente longas. Eles parecem fisicamente normais até a puberdade, quando os sinais de hipogonadismo tornam-se óbvios. A puberdade ocorre em idade normal, mas os testículos permanecem pequenos, e as características sexuais secundárias permanecem subdesenvolvidas. Os pacientes Klinefelter são quase sempre inférteis devido à falha de desenvolvimento das células germinativas e em geral são identificados clinicamente pela primeira vez em função desta infertilidade. A ginecomastia é uma característica de alguns pacientes.

A incidência é de pelo menos 1 em 1.000 nativos masculinos (1 em 2.000 nascimentos). Como se poderia prever pelo acha-



**Fig. 10.17** A, Fenótipo de um homem adulto com síndrome de Klinefelter 47,XXY. Notar os braços longos e a genitália relativamente pequena. A ginecomastia, que não está presente neste paciente, é uma característica de alguns homens Klinefelter. B, Seção de uma biópsia testicular mostrando túbulos seminíferos sem células germinativas. (De Ferguson-Smith M. A. [1966]. In Moore K. L. [ed] *The Sex Chromatin*. WB Saunders, Philadelphia.)



do de que os pacientes Klinefelter 47,XXY têm um corpúsculo de Barr, um dos dois cromossomos X é inativado. Como o fenótipo é relativamente brando, ainda que variável, supõe-se que muitos casos não sejam detectados.

Cerca de metade dos casos de síndrome de Klinefelter resulta de erros na meiose I paterna, devido a uma falha na recombinação Xp/Yp na região pseudo-autossômica. Entre os casos de origem materna, a maioria resulta de erros na meiose I materna, e o restante de erros na meiose II ou de um erro mitótico pós-zigótico que leva a um mosaicismo. A idade materna é aumentada nos casos associados a erros da meiose I materna.

Cerca de 15% dos pacientes Klinefelter têm cariótipos mosaicos. Como um grupo, tais pacientes mosaico têm fenótipos variáveis. Alguns podem ter desenvolvimento testicular normal. O cariótipo mosaico mais comum é o 46,XY/47,XXY, provavelmente em consequência da perda de um dos cromossomos X em um conceito XXY durante uma divisão pós-zigótica inicial.

Existem muitas variantes da síndrome de Klinefelter, com outros cariótipos além do 47,XXY, incluindo 48,XXYY, 48,XXXYY e 49,XXXXYY. Como regra, os cromossomos X adicionais (muito embora sejam inativos) causam um fenótipo mais anormal em níveis correspondentes, com um grau maior de distúrbio, desenvolvimento sexual mais defeituoso e prejuízo mental mais grave.

Embora exista uma grande variação fenotípica entre os pacientes com esta e outras aneuploidias de cromossomos sexuais, foram identificadas algumas diferenças fenotipicamente coerentes entre os pacientes com síndrome de Klinefelter e os homens cromossomicamente normais. A compreensão verbal e a habilidade estão abaixo daquelas apresentadas por homens normais, e os homens 47,XXY têm valores um pouco mais baixos em certos testes de desempenho intelectual (testes de QI). Os pacientes com síndrome de Klinefelter têm um risco várias vezes maior de ter dificuldades de aprendizado, especialmente em leitura, o que pode requerer uma intervenção educacional. Muitos dos meninos afetados têm um ajuste psicossocial relativamente pobre, em parte relacionado à imagem corpórea pobre. As dificuldades de linguagem podem levar ao acanhamento, à insegurança e à imaturidade.

#### SÍNDROME 47,XXY

Entre todos os nascimentos de nativos masculinos, a incidência do cariótipo 47,XXY é de cerca de 1 em 1.000. A constituição cromossômica 47,XXY não está associada a um fenótipo obviamente anormal, e os homens com este cariótipo não podem ser diferenciados dos homens normais 46,XY por qualquer característica física ou comportamental.

A origem do erro que leva ao cariótipo XYY deve ser a não-disjunção paterna na meiose II, produzindo um espermatozoide YY. As variantes menos comuns XXYY e XXXYY, que compartilham as características das síndromes XYY e de Klinefelter, provavelmente também se originam no pai, como um resultado da não-disjunção sequencial na meiose I e na meiose II.

Os homens XYY identificados nos programas de triagem neonatal sem tendenciosidade de avaliação são altos e têm um aumento de risco de problemas educacionais ou comportamentais em comparação com os homens cromossomicamente normais. Eles têm inteligência normal e não são dismórficos. A fertilidade em geral é normal e parece haver um risco particularmente aumentado de que um homem 47,XXY tenha um filho

cromossomicamente anormal. Cerca de metade dos meninos 47,XXY precisa de intervenção educacional em consequência de atrasos de linguagem e leitura, bem como de dificuldades para soletrar. Seus valores de QI são de cerca de 10 a 15 pontos abaixo da média.

Os genitores cujo filho é detectado na fase pré- ou pós-natal como sendo XYY em geral ficam muito preocupados quanto às implicações comportamentais. Os déficits de atenção, hiperatividade e impulsividade foram bem documentados nos homens XYY, mas uma agressividade acentuada ou psicopatologia não é uma característica comum da síndrome. Este é um ponto importante a se destacar por causa dos relatos nas décadas de 1960 e 1970 de que a proporção de homens XYY era elevada em prisões e hospícios, especialmente entre os internos de maior estatura. Hoje se sabe que esta impressão estereotipada é incorreta.

Entretanto, a incapacidade de prever o resultado em casos individuais torna a identificação de um feto XYY um dos problemas mais difíceis na consulta genética dos programas de diagnóstico pré-natal.

#### TRISSOMIA DO X (47,XXX)

A trissomia do X ocorre com uma incidência de 1 em 1.000 nascimentos femininos. As mulheres com trissomia do X, embora com estatura um pouco acima da média, não são fenotipicamente anormais. Algumas são identificadas pela primeira vez em clínicas de infertilidade, mas provavelmente a maioria fica sem ser diagnosticada. Os estudos de acompanhamento mostraram que as mulheres XXX desenvolvem as mudanças da puberdade em idade apropriada e em geral são férteis, embora tenham um risco um pouco aumentado de prole cromossomicamente anormal. Há um déficit significativo de desempenho nos testes de QI, e cerca de 70% das pacientes têm alguns problemas de aprendizagem. Uma psicopatologia grave e um comportamento anti-social parecem ser raros. Entretanto, o comportamento anormal é aparente, especialmente durante a transição da adolescência para o início da vida adulta.

Nas células 47,XXX, dois dos cromossomos X são inativos e de replicação tardia (ver Fig. 10.13), como sugerido originalmente pelo achado de dois corpúsculos de Barr. Quase todos os casos resultam de erros na meiose materna, e destes a maioria é na meiose I. Há um efeito de aumento da idade materna, restrito às pacientes nas quais o erro foi na meiose I materna.

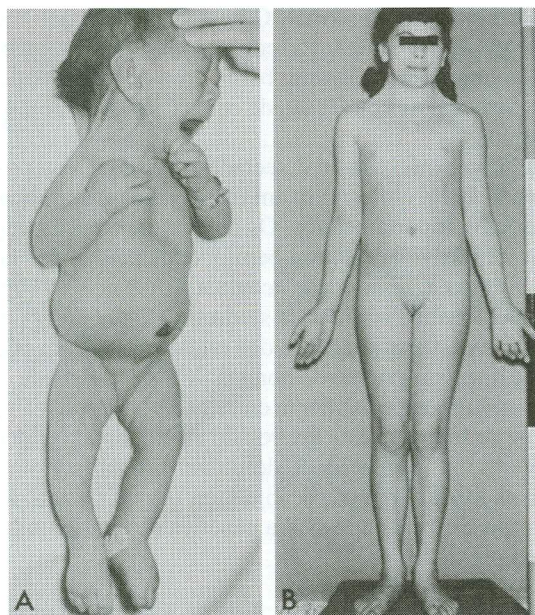
A síndrome de tetrassomia do X (48,XXXX) está associada a um retardo mais grave tanto no desenvolvimento físico quanto mental, e a síndrome de pentassomia do X (49,XXXXX), a despeito da presença de quatro cromossomos X inativos (ver Fig. 10.15), em geral inclui um grave retardo de desenvolvimento com múltiplos defeitos físicos.

#### SÍNDROME DE TURNER (45,X E VARIANTES)

Ao contrário de outras aneuploidias de cromossomos sexuais, as mulheres com síndrome de Turner em geral podem ser identificadas ao nascimento ou antes da puberdade por suas características fenotípicas distintas (Fig. 10.18). A síndrome de Turner é muito menos comum que outras aneuploidias de cromossomos sexuais. A incidência do fenótipo da síndrome de Turner é de cerca de 1 em 4.000 nativos femininos, embora números muito mais altos tenham sido relatados em alguns levantamentos.

A constituição cromossômica mais importante na síndrome de Turner é 45,X (às vezes incorretamente escrita como 45,XO), sem o segundo cromossomo sexual. Entretanto, cerca de 50% dos ca-





**Fig. 10.18** Fenótipo de mulheres com síndrome de Turner 45,X. A, Neonato. Notar o pescoço alado e o linfedema nas mãos e nos pés. B, Uma menina de 13 anos que apresenta as características clássicas de Turner, incluindo baixa estatura, pescoço alado, maturação sexual retardada e tórax largo e em escudo com mamilos muito espaçados. (De Moore K. L. [1966] *The Sex Chromatin*. WB Saunders, Philadelphia.)

os tem outros cariótipos. Cerca de um quarto dos casos de síndrome de Turner envolve cariótipos mosaicos, nos quais apenas uma proporção das células é 45,X. Os cariótipos mais comuns e suas prevalências relativas aproximadas são os seguintes:

45,X	50%
46,X,i(Xq)	15%
45,X/46,XX (mosaicos)	15%
45,X/46,X,i(Xq) (mosaicos)	cerca de 5%
45,X, outra anomalia de X	cerca de 5%
Outros mosaicos 45,X/?	cerca de 5%

A constituição cromossômica é clinicamente significativa; por exemplo, as pacientes com i(Xq) são similares às pacientes 45,X, enquanto as pacientes com deleção de Xp têm baixa estatura e malformações congênitas e aquelas com deleção de Xq em geral têm apenas disfunção gonadal.

As anomalias típicas da síndrome de Turner incluem baixa estatura, disgenesia gonadal (em geral gônadas em fita, refletindo a falha de manutenção ovariana), face incomum característica, pescoço alado, linha baixa de implantação dos cabelos, tórax em escudo com mamilos muito espaçados e uma frequência elevada de anomalias renais e cardiovasculares. Ao nascimento, as crianças com esta síndrome em geral têm edema no dorso dos pés, um sinal diagnóstico útil (ver Fig. 10.18). Muitas pacientes têm coarctação da aorta, e as mulheres com síndrome de Turner correm um risco particular de anomalias cardiovasculares. O linfedema pode estar presente na vida fetal, causando higroma cístico (visível na ultra-sonografia), que é a causa do pescoço alado visto após o nascimento. Hoje, a terapia com hormônio de crescimento é padrão na síndrome de Turner e pode resultar em um ganho de 6 a 10 cm na altura final.

A inteligência nas mulheres com síndrome de Turner em geral é média ou acima da média. Entretanto, as pacientes muitas vezes apresentam uma deficiência na percepção espacial, na organização motora perceptiva ou na execução motora fina. Em consequência, o QI não-verbal é significativamente inferior ao QI verbal, e muitas pacientes precisam de intervenção educacional, especialmente em matemática. As mulheres com síndrome de Turner têm um risco elevado de ajuste social prejudicado. Uma comparação entre as meninas 45,X com um X materno e aquelas com um X paterno mostraram evidências de habilidades cognitivas sociais significativamente piores naquelas com um X derivado da mãe. Como o *imprinting* pode explicar este efeito de origem parental, a possibilidade de um gene ligado ao X imprintado que aumenta a memória visual-espacial está sendo investigada.

A alta taxa de incidência de 45,X nos abortos espontâneos já foi mencionada. Esta anomalia única está presente em 1% a 2% de todos os conceitos. A sobrevivência a termo é um resultado raro, e mais de 99% de tais fetos são abortados espontaneamente. O único X é de origem materna em cerca de 70% dos casos. Em outras palavras, o erro cromossômico geralmente é paterno. A base para a frequência incomumente alta de perda do cromossomo X ou Y é desconhecida. Além disso, não está claro por que o cariótipo 45,X em geral é letal no útero, mas aparentemente é compatível com a sobrevivência pós-natal. Os genes "ausentes" responsáveis pelo fenótipo da síndrome de Turner devem residir nos cromossomos X e Y. Sugeriu-se que os genes responsáveis estão entre aqueles que escapam da inativação do X (ver Fig. 10.14).

Cromossomos X em anel são ocasionalmente observados em pacientes com baixa estatura, disgenesia gonadal e retardo mental. Como o retardo mental não é uma característica da síndrome de Turner, a presença de retardo mental com ou sem outras anomalias físicas associadas nas pessoas com um cariótipo 46,X,r(X) tem sido atribuída ao fato de que os pequenos cromossomos X em anel não têm o centro de inativação do X e não expressam o gene *XIST*. A falta de inativação do X em anel nestas pacientes leva a uma hiperexpressão dos genes ligados ao X que normalmente são sujeitos à inativação. A descoberta de um X em anel em um diagnóstico pré-natal pode levar a uma grande incerteza e são indicados estudos de expressão de *XIST*. Grandes anéis contendo o centro de inativação do X e expressando *XIST* seriam preditivos de um fenótipo da síndrome de Turner. Um pequeno anel sem *XIST*, ou não o expressando seria preditivo de um fenótipo muito mais grave.

## Distúrbios do Desenvolvimento Sexual e Gonadal

O sexo genético de um embrião é estabelecido na época da fertilização. No início deste capítulo, discutimos o papel da determinação sexual primária do cromossomo Y. Aqui examinaremos o papel de vários genes autossômicos e ligados ao X no desenvolvimento ovariano e testicular e no desenvolvimento da genitália externa masculina e feminina.

Para algumas crianças neonatas, a determinação do sexo é difícil ou impossível, pois a genitália é ambígua, com anomalias que tendem a torná-la parecida com a do sexo cromossômico oposto. Tais anomalias podem variar desde a hipospádia branda nos homens (uma anomalia desenvolvimental na qual a uretra abre-se abaixo do pênis ou no períneo) a um clitóris aumentado nas mulheres. Em alguns pacientes, tanto o tecido ovariano quanto testicular estão presentes, uma condição chamada de **hermafroditismo**. Tais problemas não indicam necessariamente uma

anomalia devida a determinação investigada

### MAU DES

Vários genes conversão ovário (vulva) **mulheres** deletado braço cu um fator na determente ponto cr Um exc suprimiu resultan

A di **SOX9** nante co Entreta distúrbio **SOX9** rista g normal desenv e o pad ção de hiperp ar a fo

Out desen mascu tália e bém in til) co ração mento o des Ur ado a paran para em 9) fator senvo

### PSEU

Os p hern sexo com gua C **per** sivo sup do r rian



anomalia citogenética dos cromossomos sexuais, mas podem ser devidos a defeitos monogênicos ou a causas não-genéticas. A determinação do cariótipo da criança é uma parte essencial da investigação de tais pacientes.

#### MAU DESENVOLVIMENTO GONADAL

Vários genes autossômicos e ligados ao X foram implicados na conversão da gônada bipotencial (indiferenciada) em testículo ou ovário (ver Fig. 10.10). A análise detalhada de um subgrupo de **mulheres 46,XY sexo-revertidas** nas quais o gene *SRY* não foi deletado ou mutado revelou uma duplicação de uma parte do braço curto do cromossomo X. O gene *DAX1* em Xp21 codifica um fator de transcrição que tem um papel de sensibilizar a dose na determinação do sexo gonadal, indicando uma interação fortemente regulada entre *DAX1* e *SRY*. Um excesso de *SRY* em um ponto crítico do desenvolvimento leva à formação de testículo. Um excesso de *DAX1*, resultante da duplicação do gene, pode suprimir a função normal determinante de masculinidade do *SRY*, resultando em um desenvolvimento ovariano.

A **displasia camptomélica**, decorrente de mutações no gene *SOX9* no cromossomo 17q, é um distúrbio autossômico dominante com malformações em geral letais de ossos e cartilagens. Entretanto, cerca de dois terços dos pacientes 46,XY com este distúrbio são sexo-revertidos e são fenotipicamente mulheres. O *SOX9* normalmente é expresso no início do desenvolvimento na crista genital e, portanto, parece ser necessário para a formação normal do testículo (além de seu papel em outros aspectos do desenvolvimento). Na sua ausência, os testículos não se formam e o padrão ovariano *default* é seguido. Curiosamente, a duplicação de *SOX9* pode levar a XX sexo-reverso, sugerindo que a hiperprodução de *SOX9*, mesmo na ausência de *SRY*, pode iniciar a formação de testículo.

Outros loci autossômicos também têm sido implicados no desenvolvimento gonadal. Os pacientes cromossomicamente masculinos com a **síndrome de Denys-Drash** podem ter genitália externa feminina ou ambígua. O gene *WT1* em 11p13 (também implicado no tumor de Wilms, uma neoplasia renal infantil) codifica um fator de transcrição que está envolvido na interação das células de Sertoli e Leydig na gônada em desenvolvimento. As mutações dominantes *WT1* aparentemente perturbam o desenvolvimento testicular normal.

Um defeito citogenético bem-caracterizado, às vezes associado ao sexo reverso 46,XY, é a **síndrome de deleção 9p**. Comparando pacientes com deleções diferentes, a região necessária para o desenvolvimento sexual masculino normal foi centrada em 9p24. Esta região contém o gene *DMRT1*, que codifica outro fator de transcrição expresso exclusivamente na gônada em desenvolvimento.

#### PSEUDO-HERMAFRODITISMO FEMININO

Os pseudo-hermafroditas são "pseudo" porque, ao contrário dos hermafroditas verdadeiros, têm tecido gonadal apenas de um sexo. Os pseudo-hermafroditas femininos têm cariótipos 46,XX com tecido ovariano normal, mas com genitália externa ambígua ou masculina.

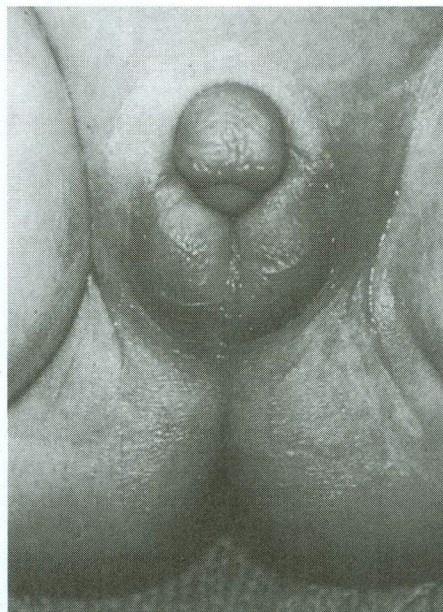
O pseudo-hermafroditismo feminino em geral se deve à **hiperplasia adrenal congênita**, um distúrbio autossômico recessivo que surge de defeitos específicos em enzimas do córtex supra-renal necessárias para a biossíntese de cortisol, resultando na virilização de crianças femininas. O desenvolvimento ovariano é normal, mas a produção excessiva de andrógenos causa

masculinização da genitália externa, com aumento do clitóris e fusão labial para formar uma estrutura similar à bolsa escrotal (Fig. 10.19).

Embora qualquer uma das várias etapas enzimáticas possa estar defeituosa na hiperplasia adrenal congênita, o defeito mais comum é a deficiência de 21-hidroxilase, que tem uma incidência de cerca de 1 em 12.500 nascimentos. A deficiência de 21-hidroxilase bloqueia a via normal de biossíntese, causando a hiperprodução dos precursores, que são então desviados para uma via de biossíntese de andrógenos, causando níveis anormalmente altos de andrógenos. Enquanto as meninas com deficiência de 21-hidroxilase nascem com genitália ambígua, os meninos afetados têm genitália externa normal e podem não ser reconhecidos no início da lactância. Dentre os pacientes com deficiência de 21-hidroxilase clássica, 25% têm o tipo virilizante simples e 75% têm o tipo com perda de sal, que é clinicamente mais grave e pode levar à morte neonatal. Um teste de triagem desenvolvido para identificar a condição em neonatos, no qual algumas gotas de sangue do calcanhar são colhidas em papel-filtro, hoje é usado em muitos países. Ele é valioso para evitar as graves consequências do defeito da perda de sal no início da lactância e no pronto diagnóstico de homens e mulheres afetados.

#### PSEUDO-HERMAFRODITISMO MASCULINO

Além dos distúrbios de formação do testículo durante o desenvolvimento embriológico, as causas do pseudo-hermafroditismo em pessoas 46,XY incluem anomalias de gonadotrofinas, erros inatos da biossíntese e do metabolismo de testosterona e anomalias das células-alvo de andrógenos. Estes distúrbios são heterogêneos tanto genética quanto clinicamente e, em alguns casos, podem corresponder a manifestações brandas da mesma causa subjacente ao hermafroditismo verdadeiro.

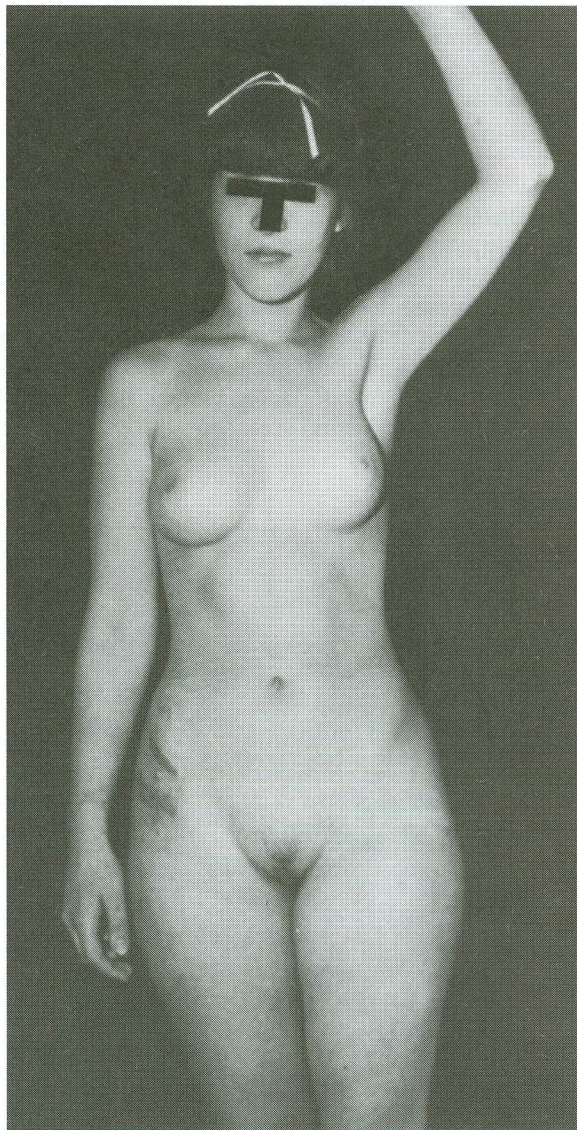


**Fig. 10.19** Genitália externa masculinizada de uma criança 46,XX causada por hiperplasia adrenal congênita (forma virilizante). Ver texto para discussão. (De Moore K. L., Persaud T. V. N. [1993] *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 5.<sup>a</sup> ed. WB Saunders, Philadelphia.)



Existem várias formas de insensibilidade androgênica que resultam em pseudo-hermafroditismo masculino. Um exemplo é a deficiência do esteróide **5 $\alpha$ -redutase**, a enzima responsável por converter o hormônio masculino testosterona em sua forma ativa diidrotestosterona. Esta condição autossômica recessiva resulta em feminização da genitália externa dos homens afetados. Embora o desenvolvimento testicular seja normal, o pênis é pequeno e há uma vagina em fundo cego. A atribuição do sexo pode ser difícil.

Um outro distúrbio bem-estudado é uma síndrome ligada ao X conhecida como **síndrome de insensibilidade androgênica** (antes conhecida como **feminização testicular**). Neste distúrbio, as pessoas afetadas são cromossomicamente masculinas (cariótipo 46,XY), com genitália externa feminina aparentemente normal, com uma vagina em fundo de saco, sem útero ou tubas uterinas (Fig. 10.20). A incidência de insensibilidade androgênica ocorre em cerca de 1 em 20.000 nativos. Os pêlos axilares e



**Fig. 10.20** Síndrome de insensibilidade androgênica completa (feminização testicular) em uma pessoa 46,XY. Notar os contornos femininos, a ausência de pêlos axilares, os poucos pêlos pubianos e o desenvolvimento de mamas. (Cortesia de L. Pinsky, McGill University, Montreal.)

pubianos são raros. Como indica o nome alternativo “feminização testicular”, os testículos estão presentes no abdome ou no canal inguinal, onde às vezes são confundidos com hérnias em crianças que, quanto ao mais, parecem meninas normais. Embora os testículos secretem andrógenos normalmente, há uma falta de resposta do órgão-alvo aos andrógenos, o que resulta da ausência de receptores androgênicos no citosol das células-alvo apropriadas. A proteína receptora, especificada pelo alelo normal no locus ligado ao X de receptor de andrógeno, tem o papel de formar um complexo com a testosterona e a diidrotestosterona. Se o complexo não se forma, o hormônio não entra no núcleo para se ligar à cromatina e estimular a transcrição dos genes-alvo necessários para a diferenciação no sentido masculino. O defeito molecular foi determinado em centenas de casos e varia de uma deleção completa do gene de receptor de andrógeno no cromossomo X (ver Fig. 4.8) a mutações de ponto nos domínios de ligação de andrógeno ou ligação ao DNA da proteína receptora de andrógeno.

### Referências Gerais

- Gardner RJM, Sutherland GR (1996) *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, England.
- Grumbach MM, Conte FA (1998) Disorders of sex differentiation. *In* Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed. JD Wilson, DW Foster, HM Kronenberg, PR Larson (eds). WB Saunders, Philadelphia.
- Hassold TJ, Patterson D (eds) (1999) *Down Syndrome: A Promising Future Together*. Wiley-Liss, New York.
- Hsu LYF (1998) Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. *In* Milunsky A (ed) *Genetic Disorders and the Fetus*, 4th ed. Johns Hopkins University Press, Baltimore, pp. 179–248.
- Moore KL, Persaud TVN (1993) *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 5th ed. WB Saunders, Philadelphia.
- Pinsky L, Erickson RP, Schimke RN (1999) *Genetic Disorders of Human Sexual Development*. Oxford University Press, Oxford, England.
- Robinson A, Linden MG, Bender BG (1998) Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities. *In* Milunsky A (ed) *Genetic Disorders of the Fetus*, 4th ed. Johns Hopkins University Press, Baltimore, pp. 249–285.
- Shaffer LG, Ledbetter DH, Lupski JR (2000) Molecular cytogenetics of contiguous gene syndromes: Mechanisms and consequences of gene dosage imbalance. *In* Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 8th ed. McGraw-Hill, New York.
- Stevenson RE, Schwartz CE, Schroer RJ (2000) *X-Linked Mental Retardation*. Oxford University Press, Oxford, England.
- Willard HF (2000) The sex chromosomes and X chromosome inactivation. *In* Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 8th ed. McGraw-Hill, New York.

### Referências Específicas aos Tópicos Particulares

- Brewer C, Holloway S, Zawalnski P, et al (1998) A chromosomal deletion map of human malformations. *Am J Hum Genet* 63:1153–1159.
- Budarf ML, Emanuel BS (1997) Progress in the autosomal segmental aneusomy syndromes: Single or multi-locus disorders? *Hum Mol Genet* 6:1657–1665.
- Carrel L, Cottle A, Goglin KC, Willard HF (1999) A first-generation X inactivation profile of the human X chromosome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:14440–14444.
- Kola I, Hertzog PJ (1997) Animal models in the study of the biological function of genes on human chromosome 21 and their role in the pathophysiology of Down syndrome. *Hum Mol Genet* 6:1713–1727.



- Lamb NE, Freeman SB, Savage-Austin A, et al (1996) Susceptible chiasmate configurations of chromosome 21 predispose to nondisjunction in both maternal meiosis I and meiosis II. *Nat Genet* 14:400-405.
- Lindsay EA, Baldini A (1998) Congenital heart defects and 22q11 deletions: Which genes count? *Mol Med Today* 4:350-357.
- Lupski JR (1998) Genomic disorders: Structural features of the genome can lead to DNA rearrangements and human disease traits. *Trends Genet* 14:417-422.
- Overhauser J, Huang X, Gersh M, et al (1994) Molecular and phenotypic mapping of the short arm of chromosome 5: Sublocalization of the critical region for the cri du chat syndrome. *Hum Mol Genet* 3:247-252.
- Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, et al (1997) Microdeletions of the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med* 336:534-539.
- Ratcliffe SG, Paul N (eds) (1986) Prospective studies on children with sex chromosome aneuploidy. *March of Dimes Birth Defects Foundation, Birth Defects Original Article Series* 22(3). Alan R. Liss, New York.
- Reijo R, Lee TY, Salo P, et al (1995) Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet* 10:383-393.
- Rovert J, Netley C, Bailey J, et al (1995) Intelligence and achievement in children with extra X aneuploidy: A longitudinal perspective. *Am J Med Genet* 60:356-363.
- Skuse DH (1999) Genomic imprinting of the X chromosome: A novel mechanism for the evolution of sexual dimorphism. *J Lab Clin Med* 133:23-32.
- Sun C, Skaletsky H, Birren B, et al (1999) An azoospermic man with a de novo point mutation in the Y chromosomal gene USP9Y. *Nat Genet* 23:429-432.
- The Chromosome 21 Mapping and Sequencing Consortium (2000) The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature* 405:311-319.

### Problemas

- Em uma mulher com cariótipo 47,XXX, que tipos de gametas teoricamente são formados e em que proporções? Quais os cariótipos e fenótipos teóricos de sua prole? (Na verdade, uma mulher triplo X quase sempre tem filhos apenas com cariótipos normais.)
- Uma de suas pacientes é uma menina com hemofilia A grave, um distúrbio recessivo ligado ao X.
  - Você é aconselhado a obter uma análise do cariótipo da criança. Por quê? Que mecanismos podem permitir a ocorrência de um fenótipo recessivo ligado ao X em uma mulher?
  - O laboratório relata que a criança tem uma translocação X;autossomo, com um ponto de quebra no cromossomo X em Xq28. Como isto pode explicar o fenótipo dela?
- As taxas de incidência ao nascimento de homens 47,XXY e 47,XYY são aproximadamente iguais. Isto é o que você esperaria com base nas origens possíveis dos dois cariótipos anormais? Explique.
- Como uma pessoa com um cariótipo XX pode se diferenciar como um homem fenotípico?
- Uma menina apresenta-se com massas inguiniais bilaterais que são tidas como hérnias, mas que são testículos nos canais inguiniais. Que cariótipo você esperaria encontrar na criança? Qual é o seu distúrbio? Que consulta genética você ofereceria aos genitores?
- Em uma menina com genitália ambígua diagnosticada-se deficiência de 21-hidroxilase do tipo com perda de sal. Que cariótipo você esperaria encontrar? Qual é o seu distúrbio? Que consulta genética você ofereceria aos genitores?
- Quais as conseqüências clínicas que se poderia esperar das deleções que se seguem? Se a mesma quantidade de DNA é deletada em cada caso, por que a gravidade de cada um pode ser diferente?
  - 46,XX,13p<sup>-</sup>
  - 46,XYq<sup>-</sup>
  - 46,XX,5p<sup>-</sup>
  - 46,XXq<sup>-</sup>
- Discuta as conseqüências clínicas da inativação do cromossomo X. Forneça as possíveis explicações para o fato de que as pessoas com aneuploidia do cromossomo X não são totalmente normais em termos clínicos.
- Em uma clínica de genética, você está consultando cinco mulheres grávidas que perguntam sobre seu risco de ter um feto com síndrome de Down. Quais são seus riscos e por quê?
  - uma mulher com 23 anos mãe de um filho com trissomia do 21
  - uma mulher com 41 anos mãe de um filho com trissomia do 21
  - uma mulher com 27 anos cuja sobrinha tem síndrome de Down
  - uma portadora de translocação robertsoniana 14;21
  - uma mulher cujo marido é portador de uma translocação robertsoniana 14;21.