

Em uma variação da CGH, o DNA marcado das fontes de teste e controle é hibridizado com um microarranjo (veja o Capítulo 3) contendo sondas correspondentes a regiões específicas do genoma. A proporção do DNA-teste em relação ao DNA-controle que se hibridiza em uma dada sonda indica se essa região pode estar duplicada ou deletada na fonte de teste.

■ A técnica FISH pode ser estendida com múltiplas cores para detectar várias alterações possíveis do número de cromossomos simultaneamente. Diversas sondas podem ser usadas para retratar cada cromossomo com uma única cor, facilitando a detecção de rearranjos estruturais. A técnica da hibridização genômica comparativa (CGH), na qual DNA de fontes de teste e controle marcados diferencialmente são hibridizados em cromossomos metafásicos normais, permite a detecção de duplicações e deleções cromossômicas.

## ANOMALIAS DO NÚMERO DE CROMOSSOMOS

### Poliploidia

Uma célula que contém um número de cromossomos múltiplo de 23 em seu núcleo é dita **euplóide** (do grego, *eu* = “bom”, *plóid* = “conjunto”). Assim, gametas haplóides e células somáticas diplóides são euplóides. A **poliploidia**, a presença de um conjunto completo extra de cromossomos em uma célula, é vista comumente em plantas, e frequentemente melhora seu valor agrícola. A poliploidia também ocorre em seres humanos, embora muito menos frequentemente. As condições poliplóides que foram observadas em humanos são a **triploidia** (69 cromossomos no núcleo de cada célula) e a **tetraploidia** (92 cromossomos em cada núcleo celular). Os cariótipos dessas duas condições seriam designados 69,XXXX e 92,XXXX, respectivamente (supondo que todos os cromossomos sexuais sejam X; outras combinações de cromossomos X e Y podem ser vistas). Como o número de cromossomos presentes em cada uma dessas condições é um múltiplo de 23, as células são euplóides em cada caso. Entretanto, os cromossomos adicionais codificam uma grande quantidade de produto gênico excedente, causando múltiplas anormalias, tais como defeitos do coração e do sistema nervoso central. [www](http://www)

A triploidia é vista em apenas cerca de um em 10.000 nativos, mas ela responde por uma taxa estimada de 15% das anormalias cromossômicas que ocorrem na concepção. Assim, a grande maioria das concepções triploides é espontaneamente abortada, e aquelas que sobrevivem até o nascimento tipicamente morrem logo após o parto. A causa mais co-

mum de triploidia é a fertilização de um ovócito por dois espermatozóides (**dispermia**). O zigoto resultante recebe 23 cromossomos do ovócito e 23 cromossomos de cada um dos dois espermatozóides. A triploidia pode também ser causada pela fusão de um ovócito com um glóbulo polar, cada um contendo 23 cromossomos, e pela subsequente fertilização por um espermatozóide. A **falha meiótica**, na qual um ovócito ou espermatozóide diplóide é produzido, pode também causar um zigoto triploide.

A tetraploidia é muito mais rara do que a triploidia, tanto na concepção quanto entre os nascidos vivos. Ela foi registrada em apenas uns poucos nativos, e esses bebês sobreviveram apenas por um curto período. A tetraploidia pode ser causada por uma falha mitótica no início do desenvolvimento embrionário, na qual todos os cromossomos duplicados migram para uma das duas células-filhas. Ela pode também resultar da fusão de dois zigotos diplóides.

■ As células que possuem um múltiplo de 23 cromossomos são ditas euplóides. A triploidia (69 cromossomos) e a tetraploidia (92 cromossomos) são condições poliplóides encontradas em humanos. A maioria das concepções poliplóides abortada espontaneamente, e todas são incompatíveis com a sobrevivência a longo prazo.

### Aneuploidia Autossômica

As células que não contêm um múltiplo de 23 cromossomos são denominadas **aneuplóides**. Essas células contêm cromossomos ausentes ou adicionais. Normalmente, apenas um cromossomo é afetado, mas é possível que mais de um cromossomo esteja ausente ou duplicado. As aneuploidias dos autossomos estão entre as anormalias cromossômicas mais importantes. Elas consistem principalmente em **monossomia** (a presença de apenas uma cópia de um cromossomo em uma célula que, do contrário, seria diplóide) e **trisomia** (três cópias de um cromossomo). As monossomias autossômicas são quase sempre incompatíveis com a sobrevivência a termo, de modo que um pequeno número delas foi observado entre indivíduos nativos. Em contraste, algumas trissomias são vistas com frequências apreciáveis entre os nativos. O fato de que as trissomias produzem consequências menos severas do que as monossomias ilustra um importante princípio: o corpo pode tolerar material genético em excesso mais facilmente do que uma falta de material genético.

A causa mais comum de aneuploidia é a **não-disjunção**, a falha de um par de cromossomos em se separar normalmente durante a meiose (Fig. 6.6).

A não-disjunção pode ocorrer durante a meiose I ou a meiose II. O gameta resultante tem ausência do cromossomo ou possui duas cópias dele, produzindo um zigoto monossômico ou trissômico, respectivamente.

■ As condições aneuploides consistem principalmente de monossomias e trissomias. Elas são normalmente causadas por não-disjunção. Monossomias autossômicas são quase sempre letais, mas algumas trissomias autossômicas são compatíveis com a sobrevivência.

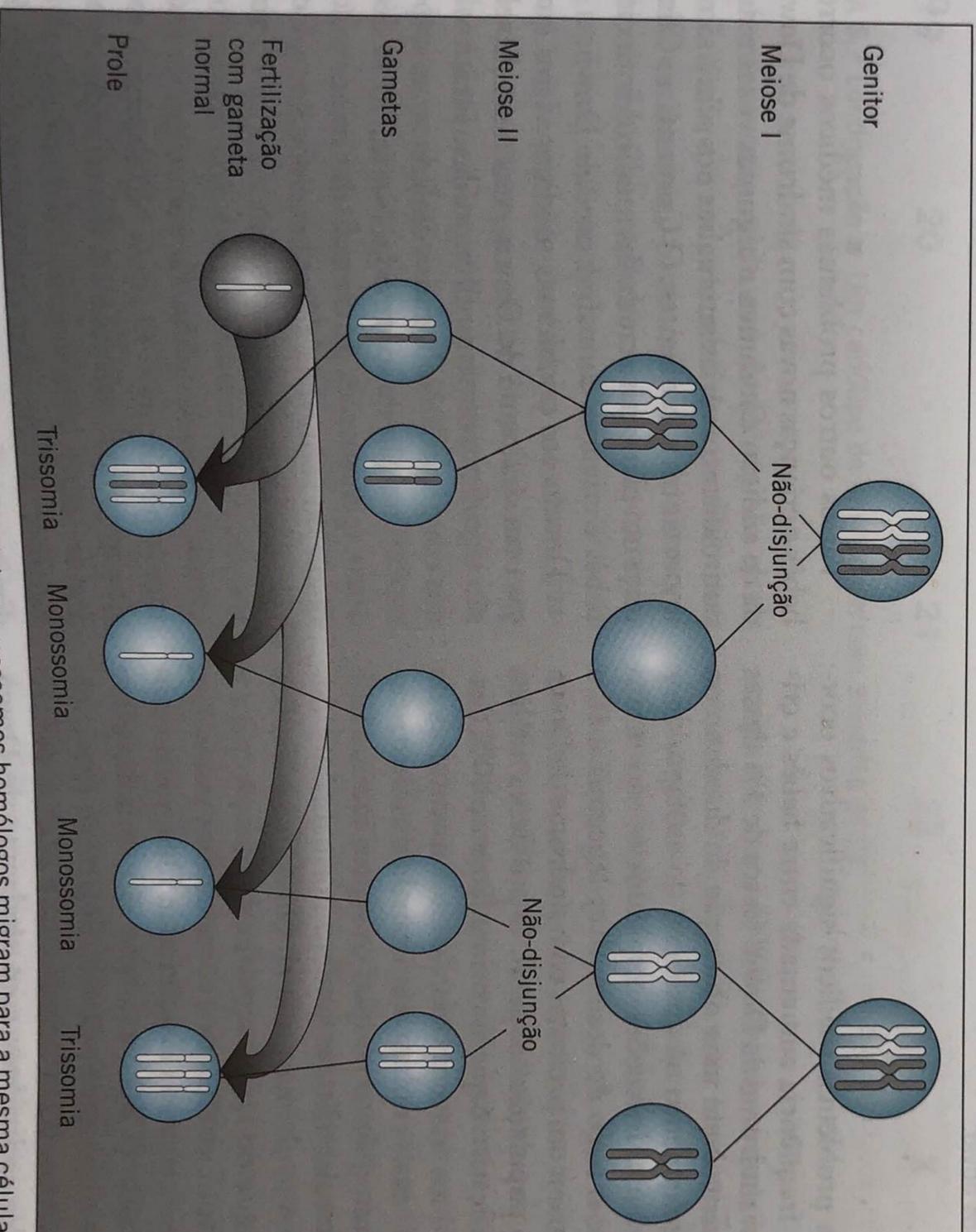
### TRISSOMIA DO 21

A **trissomia do 21** (cariótipo 47,XY,+21 ou 47,XX,+21)\* é vista em aproximadamente um de cada 800 a 1.000 nativos, fazendo dela a condição aneuploide mais comum compatível com a sobrevivência a termo. Essa trissomia produz a síndrome de Down, um fenótipo originariamente descrito por John Langdon Down em 1866. Quase 100 anos se passaram en-

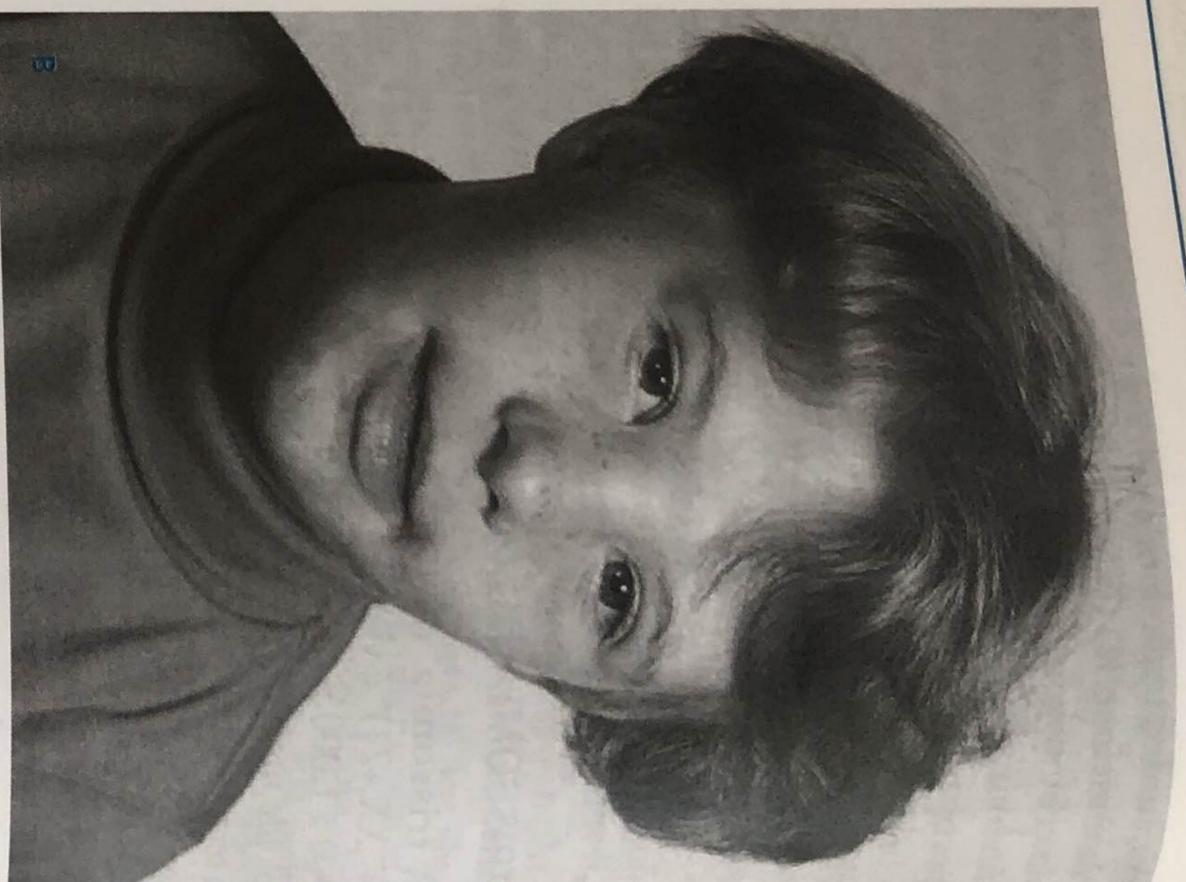
\*Para resumir, as demais designações dos cariótipos para anomalias que não envolvem os cromossomos sexuais indicarão um homem afetado.

tre a descrição feita por Down dessa síndrome e a descoberta (em 1959) de que ela é causada pela presença de uma cópia extra do cromossomo 21.

Embora exista uma variação considerável na aparência dos indivíduos com síndrome de Down, eles apresentam uma constelação de características que ajudam o médico a fazer o diagnóstico. Os traços faciais incluem uma ponte nasal baixa, fissuras palpebrais oblíquas para cima, orelhas pequenas e algumas vezes com aspecto dobrado peculiar, e uma região malar e maxilar achatada, dando à face uma aparência característica (Fig. 6.7). Algumas dessas feições levaram ao uso do termo "mongolismo" na literatura mais antiga, mas esse termo é inadequado. As bochechas são arredondadas, e os cantos da boca são algumas vezes voltados para baixo. O pescoço é curto, com pele frouxa na nuca, especialmente em recém-nascidos. O occipício é achatado, e as mãos e pés tendem a ser mais largos e curtos. Aproximadamente 50% dos indivíduos com síndrome de Down possuem uma prega transversal profunda nas palmas em flexão (denominada prega simiesca). O tônus muscular diminuído (hipotonia) é uma característica altamente consistente, que ajuda a fazer o diagnóstico. [www](http://www)



**FIGURA 6.6** ■ Na não-disjunção meiótica, dois cromossomos homólogos migram para a mesma célula-filha, em vez de se separarem normalmente e migrarem para células-filhas diferentes. Isso produz prole monossômica e trissômica.



**FIGURA 6.7 ■ A,** Um bebê com síndrome de Down, ilustrando as características típicas desse distúrbio: fissuras palpebrais inclinadas para cima, pele redundante na parte interna da pálpebra (prega epicântica), língua grande e ponte nasal baixa. **B,** A mesma menina de **A**, sete anos depois. Observe que as características típicas estão presentes, mas expressas de modo menos óbvio.

*Continua*

Vários problemas médicos significativos ocorrem com frequência aumentada entre bebês e crianças com síndrome de Down. Cerca de 3% desses bebês desenvolvem uma obstrução do duodeno ou atresia (fechamento ou ausência) do esôfago, duodeno ou ânus. Infecções respiratórias são muito comuns, e o risco de desenvolver leucemia é 10 a 15 vezes maior em pacientes com síndrome de Down do que na população em geral. O problema médico mais significativo é que aproximadamente 40% desses indivíduos nascem com defeitos estruturais do coração. O mais comum é um canal átrio-ventricular (AV), um defeito no qual os septos interatrial e interventricular não se fundem normalmente durante o desenvolvimento fetal. O resultado é o fluxo de sangue do lado esquerdo do coração para o lado direito e, então, para a vasculatura pulmonar, produzindo hipertensão pulmonar. Defeitos no septo ventricular (VSDs) também são comuns entre bebês com síndrome de Down. Retardo mental moderado a severo (QI variando de 25 a 60) é visto na maioria dos indivíduos com síndrome de Down. Essa síndrome responde por 10% de todos os casos de retardo mental nos Estados Unidos.

Vários outros problemas médicos ocorrem em bebês e crianças novas com síndrome de Down. Perda de audição condutiva e algumas vezes neural, hipotiroidismo e várias anomalias nos olhos são as mais importantes e frequentes. O Comentário Clínico 6.1 traça um plano para cuidados médicos rotineiros para bebês e crianças com síndrome de Down.

Devido aos problemas médicos vistos em crianças com síndrome de Down, suas taxas de sobrevivência são significativamente diminuídas. Defeitos cardíacos congênitos são a causa isolada mais importante de diminuição da sobrevivência. No início da década de 1960 apenas cerca de metade das crianças com esse distúrbio sobrevivia além dos cinco anos. Como resultado dos melhoramentos na cirurgia corretiva, do tratamento com antibióticos e do tratamento da leucemia, a taxa de sobrevivência aumentou consideravelmente nos últimos 40 anos. No presente, estima-se que aproximadamente 80% das crianças com síndrome de Down sobreviverão até os 10 anos de idade, e cerca de metade sobreviverá até os 50 anos de idade. Existe uma forte evidência de que ambientes culturalmente enriquecidos podem produzir melhoria significativa na função intelectual.

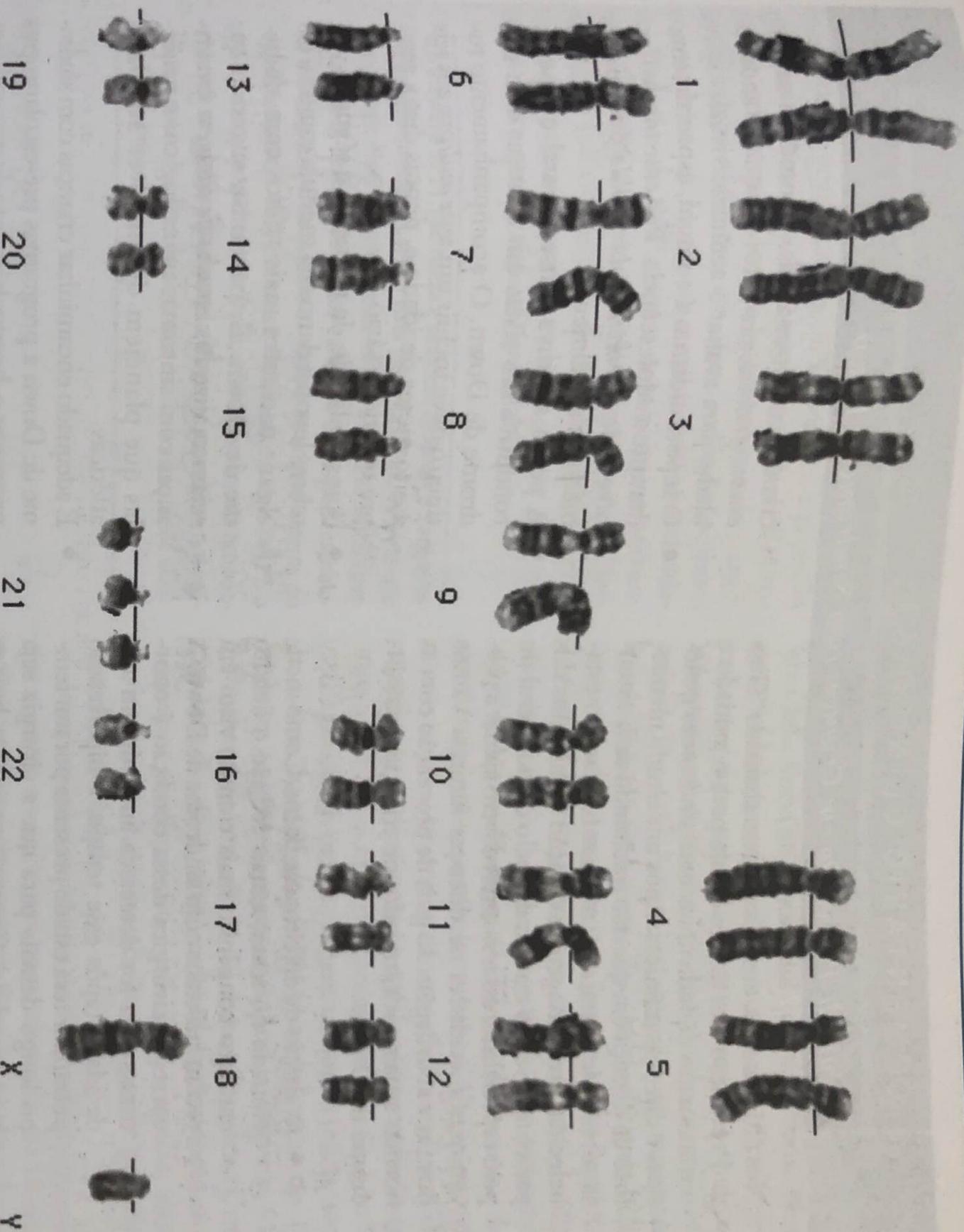


FIGURA 6.7 continuação ■ Um cariótipo de um homem com trissomia do 21.

Os homens com síndrome de Down são quase sempre estéreis; foram relatados apenas dois casos nos quais um homem com síndrome de Down se reproduziu. Muitas mulheres com essa condição podem ter filhos, embora aproximadamente 40% não ovulem. Como a reprodução é muito incomum, quase todos os casos de trissomia do 21 podem ser considerados mutações novas. Uma mulher com síndrome de Down possui um risco de 50% de produzir um gameta com duas cópias do cromossomo 21 (que iria então produzir um zigoto trissômico). Entretanto, como aproximadamente 75% das concepções de trissomia do 21 são abortadas espontaneamente, o risco de uma mulher com síndrome de Down produzir uma prole nativiva afetada é consideravelmente menor do que 50%.

Aproximadamente 95% dos casos de síndrome de Down são causados por não-disjunção, com a maioria dos demais sendo causados por translocações cromossômicas (veja discussão adiante). Com base em comparações de morfologia cromossômica em prole afetada e seus pais, pensou-se por muito

tempo que cerca de 80% das não-disjunções do cromossomo 21 ocorriam na mãe. Uma avaliação mais precisa tornou-se possível hoje em dia por comparação dos polimorfismos de microssatélite do cromossomo 21 nos genitores e na prole. Esse método mostra que o cromossomo extra é de origem materna em 90% a 95% dos casos de trissomia do 21. Cerca de 75% dessas não-disjunções maternas ocorrem durante a meiose I, com as demais ocorrendo durante a meiose II. Como será discutido com maiores detalhes adiante, existe uma forte correlação entre a idade materna e o risco de produzir uma criança com síndrome de Down.

O mosaicismismo é visto em aproximadamente 2% a 4% dos nativos com trissomia do 21. Esses indivíduos possuem algumas células somáticas normais e algumas células com trissomia do 21. Esse tipo de mosaicismismo em um homem seria designado 47,XY,+21[10]/46,XY[10], com os números dentro dos colchetes indicando o número de células contidas em cada cariótipo. A causa mais comum de mosaicismismo em trissomia é uma concepção trissômica

## COMENTÁRIO CLÍNICO 6.1

*Guia de Prevenção em Crianças com Síndrome de Down*

Nos últimos anos, uma abordagem chamada “Guia de Prevenção” foi desenvolvida para o cuidado e o tratamento de indivíduos com síndromes genéticas e doenças crônicas. Após um estudo metódico da doença em questão (incluindo uma extensa revisão de literatura), normas básicas são estabelecidas para triagem, avaliação e cuidados dos pacientes. Sendo executadas pelo clínico geral ou pelo especialista, essas normas devem ajudar a prevenir incapacidades ou doenças futuras. Vamos ilustrar a abordagem do guia de prevenção com as normas atuais para cuidados de crianças com síndrome de Down.

- Avaliação de defeitos cardíacos. Como mencionado no texto, canais AV são o defeito cardíaco congênito mais comum visto em recém-nascidos com síndrome de Down. A correção cirúrgica dessa condição é oportuna se ela for detectada antes de um ano de idade (após esse tempo, a hipertensão pulmonar terá estado presente por um tempo longo demais para que a cirurgia seja bem-sucedida). Conseqüentemente, hoje se recomenda que seja feito um *ecocardiograma* durante o período neonatal.
- Como os pacientes com síndrome de Down freqüentemente têm estrabismo (desvio do olho de seu eixo visual normal) e outros problemas oculares, eles devem ser examinados regularmente por seus médicos. Em

seguida pela perda do cromossomo extra por algumas células durante a mitose no embrião. O mosaïcismo freqüentemente resulta em expressão clínica mais branda de uma anomalia cromossômica.

Dependendo da época e da maneira pela qual o mosaïcismo é originado, alguns indivíduos podem ser **mosaicos histoespecíficos**. Como o termo sugere, esse tipo de mosaïcismo está confinado apenas a certos tecidos. Isso pode complicar o diagnóstico, uma vez que os cariótipos são normalmente feitos a partir de um número limitado de tipos teciduais (normalmente linfócitos circulantes derivados de uma amostra de sangue, ou, menos comumente, fibroblastos derivados de biópsias de pele). O mosaïcismo que afeta principalmente a linhagem germinati-

crianças assintomáticas, recomenda-se um *exame oftalmológico* antes dos quatro anos de idade, para avaliar a acuidade visual.

- O hipotiroidismo é comum, especialmente durante a adolescência. Por esse motivo, os níveis de *hormônios da tireóide* devem ser medidos anualmente.
- A perda auditiva sensorineural e a perda condutiva são vistas em crianças com síndrome de Down. O acompanhamento rotineiro deve incluir um *teste auditivo* aos seis a oito meses de idade e, depois disso, sempre que necessário.
- A instabilidade da primeira e segunda vértebras levou a danos da medula espinhal em alguns pacientes mais velhos com síndrome de Down. É, portanto, sugerido que sejam realizados *estudos de imagem* em crianças com sintomas neurológicos e naquelas que planejem desenvolver atividades atléticas.
- É adequado encaminhar crianças com síndrome de Down a programas pré-escolares para promover o desenvolvimento de suas aptidões.

Outras séries de normas similares foram desenvolvidas para crianças com trissomia do 18 e síndrome de Turner. Em princípio, a abordagem do guia de prevenção pode ser aplicada a qualquer doença genética para a qual exista conhecimento suficiente.

va de um genitor pode levar a múltiplas recorrências de síndrome de Down na prole. Esse fator ajuda a explicar o fato de que o risco de recorrência para a síndrome de Down entre mães com menos de 30 anos de idade é de cerca de 1% (i.e., 10 vezes maior do que o risco populacional para essa faixa etária).

Devido à prevalência e à importância clínica da síndrome de Down, esforços consideráveis têm sido dedicados a definir os genes específicos responsáveis por esse distúrbio. Técnicas moleculares, tais como clonagem e seqüenciamento, estão sendo usadas para identificar genes específicos, tais como *genes* responsáveis pelo fenótipo da síndrome de Down, e o processo será facilitado com a disponibilidade de uma seqüência completa do DNA do cromossomo 21. Um

candidato para o retardo mental na síndrome de Down é o *DYRK*, um gene de cinase localizado em 21q. A expressão exacerbada desse gene no camundongo causa defeitos de aprendizado e memória. Um outro gene localizado na região crítica, *APP*, codifica a proteína precursora  $\beta$ -amilóide. Uma cópia tripla de *APP* é provavelmente responsável pela ocorrência de características tipo Alzheimer em quase todos os pacientes com síndrome de Down em torno dos 40 anos de idade. Mutações de *APP* causam uma pequena porcentagem de casos de doença de Alzheimer (veja o Capítulo 12), e indivíduos com síndrome de Down com trissomias parciais que não incluem o gene *APP* não desenvolvem características tipo Alzheimer.

■ A trissomia do 21, que causa a síndrome de Down, é a aneuploidia autossômica mais comum vista entre nativos. Os problemas mais significativos incluem retardo mental, obstrução do trato gastrointestinal, defeitos cardíacos congênitos, infecção respiratória e leucemia. O cromossomo 21 extra é de origem materna em aproximadamente 90% dos casos. Mosaïcismo é visto em 2% a 4% dos casos de síndrome de Down, e é frequentemente acompanhado de um fenótipo mais brando. Os genes específicos que contribuem para o fenótipo da síndrome de Down estão sendo atualmente identificados.

## TRISSOMIA DO 18

A trissomia do 18 (47,XY,+18), também conhecida como síndrome de Edwards, é a segunda trissomia autossômica mais comum, com uma prevalência de cerca de um por 6.000 nativos. Ela é, entretanto, muito mais comum na concepção e é a causa mais comum de anomalia cromossômica entre natimortos com malformações congênitas. Estima-se que menos de 5% das concepções com trissomia do 18 sobrevivam a termo.

O fenótipo da síndrome de Edwards é tão discernível quanto o da síndrome de Down, mas por ser menos comum é menos provável reconhecê-lo clinicamente. Pacientes com trissomia do 18 possuem uma deficiência no crescimento pré-natal (baixo peso para a idade gestacional), características faciais peculiares e uma anomalia distinta das mãos que frequentemente permite ao médico fazer o diagnóstico inicial (Fig. 6.8). Anomalias menores de importância diagnóstica incluem orelhas pequenas com hêlices pouco distintas, uma boca pequena, que frequentemente é difícil de abrir, um esterno curto e o dedo do pé curto. A maioria dos bebês com trissomia do 18 possui malformações maiores. Defeitos cardíacos congênitos, particularmente as VSDs, são os mais comuns. Outras malformações congênitas de significado médico incluem onfalocele (protrusão do intestino para dentro do cordão umbilical), hérnia diafragmática e, ocasionalmente, espinha bífida.

Cerca de 50% dos bebês com trissomia do 18 morrem nas primeiras semanas de vida, e apenas 5% permanecem vivos até os 12 meses de idade. Uma combinação de fatores, incluindo pneumonia por aspiração, predisposição a infecções e apnéia, além de defeitos cardíacos congênitos, responde pela alta taxa de mortalidade.

Incapacidades marcantes de desenvolvimento são vistas entre os pacientes com trissomia do 18 que sobrevivem ao primeiro ano de vida. O grau de retardo é muito mais significativo do que na síndrome de Down, e a maioria das crianças não é capaz de falar. Entretanto, crianças com trissomia do 18 progredem um pouco em seus desafios, e crianças mais velhas aprendem a desenvolver habilidades na comunicação.

Mais de 95% dos bebês com síndrome de Edwards possuem trissomia completa do 18. Uma pequena porcentagem possui mosaïcismo. Assim como na tris-



**FIGURA 6.8** ■ Um bebê com trissomia do 18 (síndrome de Edwards), exibindo os traços faciais característicos, esterno curto, dedos sobrepostos com punhos cerrados e pé esquerdo torto.

somia do 21, existe um efeito significativo da idade materna. Análises moleculares indicam que, da mesma forma que na trissomia do 21, aproximadamente 90% dos casos de trissomia do 18 são o resultado de um cromossomo extra de origem materna.

### TRISSOMIA DO 13

A trissomia do 13 (47,XY,+13), também denominada síndrome de Patau, é vista em cerca de um a cada 10.000 nascimentos. O padrão de malformações é muito diferente e, normalmente, permite o reconhecimento clínico. Ele consiste principalmente em fendas orofaciais, microftalmia (olhos pequenos formados anormalmente) e polidactilia pós-axial (Fig. 6.9). As malformações do sistema nervoso central são vistas freqüentemente, assim como defeitos cardíacos e anomalias renais. Aplasia da cútis (um defeito do escapo no occipício posterior) também pode ser vista.

A taxa de sobrevivida é muito similar àquela da trissomia do 18, com 95% dos bebês nativivos morrendo durante o primeiro ano de vida. As crianças que sobrevivem ao período da lactação possuem um retardo significativo no desenvolvimento, com habilidades raramente progredindo além daquelas de uma criança de dois anos. Entretanto, assim como na trissomia do 18, crianças com trissomia do 13 progredem um pouco em seu desenvolvimento, e freqüentemente são capazes de se comunicar com suas famílias.



**FIGURA 6.9** ■ **A**, Um recém-nascido do sexo masculino com trissomia completa do 13 (síndrome de Patau). Este bebê possui fenda palatina, defeito do septo atrial, hérnia inguinal e polidactilia pós-axial da mão esquerda. **B**, Um indivíduo com trissomia completa do 13 aos sete anos de idade (a sobrevivência além do primeiro ano é incomum). Ele tem problemas visuais e auditivos importantes. (B, Cortesia de Susan Barg.)

Cerca de 80% dos pacientes com síndrome de Patau possuem trissomia completa do 13. A maioria dos demais pacientes possui trissomia do braço curto do cromossomo 13 devido a uma translocação (veja discussão adiante). Assim como nas trissomias do 18 e 21, o risco de dar à luz uma criança com essa condição aumenta com a idade materna avançada. Estima-se que 95% ou mais das concepções com trissomia do 13 são espontaneamente perdidas durante a gravidez. [www](http://www)

■ **As trissomias dos cromossomos 13 e 18 são algumas vezes compatíveis com a sobrevivida a termo, embora 95% ou mais dos fetos afetados sejam abortados espontaneamente. Essas trissomias são muito menos comuns ao nascimento do que a trissomia do 21, e elas possuem um fenótipo mais seriamente afetado, com 95% de mortalidade durante o primeiro ano de vida. Assim como na trissomia do 21, existe um efeito da idade materna, e a mãe contribui com o cromossomo extra em aproximadamente 90% dos casos.**

### TRISSOMIAS, NÃO-DISJUNÇÃO E IDADE MATERNA

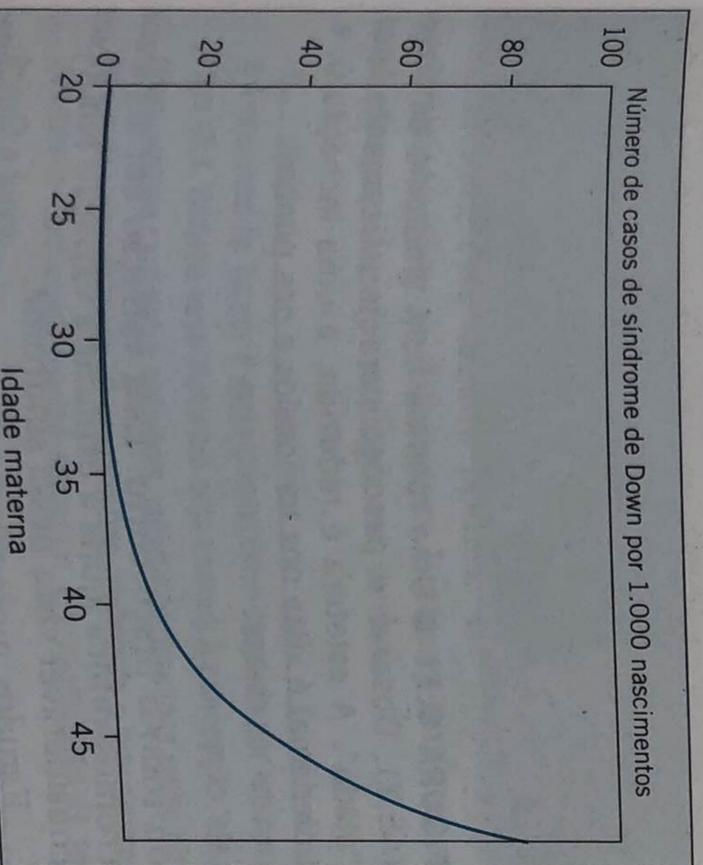
A prevalência da síndrome de Down entre a prole de mães de diferentes idades é mostrada na Fig. 6.10. Entre as mães com menos de 30 anos de idade, o



risco é menor do que 1/1.000. Ele aumenta para aproximadamente 1/400 aos 35 anos, 1/100 aos 40 anos e aproximadamente 1/25 após os 45 anos. A maioria das outras trissomias, incluindo aquelas nas quais o feto não sobrevive a termo, também aumenta em prevalência na medida em que a idade materna aumenta. Esse risco é uma das principais indicações para o diagnóstico pré-natal entre mulheres com mais de 35 anos de idade (veja o Capítulo 13).

Várias hipóteses foram formuladas para esclarecer a razão desse aumento, incluindo a idéia de que a mulher mais velha tem menor probabilidade de abortar espontaneamente uma gravidez trissômica. Estudos diretos da frequência de anomalias cromossômicas em espermatozoides e óvulos indicam que, em vez disso, o padrão se deve a um aumento na não-disjunção entre mães mais velhas. Relembre que todos os ovócitos da mulher são formados durante seu desenvolvimento embrionário. Eles permanecem suspensos em prófase I até que sejam liberados durante a ovocitogênese. Assim, um ovócito produzido por uma mulher de 45 anos de idade tem também cerca de 45 anos de idade. Esse longo período de suspensão em prófase I pode prejudicar a disjunção normal, embora a natureza precisa desse mecanismo não seja entendida.

Muitos fatores foram examinados para determinar se eles podem afetar a frequência de não-disjunção na mulher, incluindo níveis hormonais, hábito de fumar cigarros, doença tiroideana auto-imune, consumo de álcool e radiação (esta última aumenta a não-disjunção quando administrada em doses muito grandes em animais experimentais). Nenhum desses



**FIGURA 6.10** ■ A prevalência da síndrome de Down entre nativos em relação à idade da mãe. A prevalência aumenta com a idade materna e se torna especialmente notável após a idade de 35 anos. (Dados de Hook EB, Chambers GM [1997]. Birth Defects 23[3A]: 123-141.)

fatores mostrou, entretanto, correlações consistentes com a não-disjunção em humanos, e a idade materna permanece o único fator correlacionado conhecido.

Embora a idade materna esteja fortemente correlacionada com o risco de síndrome de Down, devemos assinalar que aproximadamente 3/4 das crianças com síndrome de Down são nascidas de mães com menos de 35 anos de idade. A razão disso é que a grande maioria das crianças (mais de 90%) são nascidas de mulheres dessa idade.

Numerosos estudos, incluindo a análise direta dos espermatozoides, testaram a hipótese de um efeito da idade paterna sobre as trissomias. O consenso é que tal efeito, se existe, é secundário, e pode refletir o fato de que os espermatozoides, ao contrário dos ovócitos, são gerados durante toda a vida do homem.

■ Quase todas as trissomias autossômicas aumentam com a idade materna como resultado de não-disjunção em mães mais velhas. Existem poucas evidências de um efeito da idade paterna sobre a não-disjunção em homens.

### Aneuploidia dos Cromossomos Sexuais

Entre os bebês nativos, cerca de 1/400 meninos e 1/650 meninas possuem alguma forma de aneuploidia dos cromossomos sexuais. Principalmente devido à inativação do X, as consequências dessa classe de aneuploidia são menos severas do que aquelas das aneuploidias autossômicas. Com exceção da ausência completa de material do cromossomo X, todas as aneuploidias dos cromossomos sexuais são compatíveis com a sobrevivência em pelo menos alguns casos.

#### MONOSSOMIA DO CROMOSSOMO X (SÍNDROME DE TURNER)

O fenótipo associado a um único cromossomo X (45,X) foi descrito por Henry Turner em 1938 (uma descrição mais antiga, em 1930, foi dada por Otto Ulrich). Indivíduos com síndrome de Turner são mulheres e normalmente possuem um fenótipo característico. Os achados incluem a presença variável de (1) baixa estatura proporcional, (2) infantilismo sexual e disgenesia ovariana e (3) um padrão de malformações principais e secundárias. As características físicas podem incluir uma face em forma de triângulo, orelhas giradas posteriormente e um pescoço largo, “alado” (Fig. 6.11). Além disso, o peito é largo e em forma de escudo. Linfedema das mãos e pés é observável ao nascimento. Muitos pacientes com síndrome de Turner possuem defeitos cardíacos.

cos congênitos, mais comumente lesões obstructivas do lado esquerdo do coração (válvula aórtica bicúspide em 50% dos pacientes e coarctação [estreitamento] da aorta em 15% a 30%). Obstruções severas devem ser corrigidas cirurgicamente. Cerca de 50% dos indivíduos com síndrome de Turner possuem defeitos estruturais do rim, mas eles normalmente não causam problemas médicos. Existe tipicamente alguma diminuição na capacidade de percepção espacial, mas as mulheres com síndrome de Turner geralmente possuem inteligência normal. [www](http://www)

Meninas com síndrome de Turner exibem baixa estatura proporcional e não sofrem o surto de crescimento na adolescência. A altura na idade madura está reduzida em aproximadamente 20 cm, em média. A administração de hormônio do crescimento produz um aumento da estatura nessas meninas. A disgenesia das gônadas (ausência de ovários) é comumente vista na síndrome de Turner. Em vez de ovários, a maioria das mulheres com síndrome de Turner possui vestígios de uma massa de tecido conjuntivo. Sem ovários normais, elas geralmente não desenvolvem caracteres sexuais secundários, e a maioria das mulheres com essa condição é infértil (cerca de 5% a 10% possuem desenvolvimento ovariano suficiente para sofrer a menarca, e um pequeno número deu à luz). Adolescentes com síndrome de Turner são tipicamente tratadas com estrogênio para promover o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. A dose é então continuada em um nível reduzido para manter essas características e ajudar a evitar a osteoporose.

Freqüentemente o diagnóstico é feito no bebê recém-nascido, especialmente se existe um alargamento muito evidente do pescoço associado a defeito cardíaco. As características faciais são mais sutis do que nas anomalias autossômicas descritas previamente, mas o clínico experiente pode freqüentemente diagnosticar a síndrome de Turner com base em um ou mais dos indícios listados. Se a síndrome de Turner não for reconhecida durante o período da lactação ou infância, ela será freqüentemente diagnosticada mais tarde devido à baixa estatura e/ou amenorréia.

As anomalias cromossômicas em mulheres com síndrome de Turner são muito variáveis. Cerca de 50% dessas pacientes possuem um cariótipo 45,X em seus linfócitos periféricos. Pelo menos 30% a 40% são mosaicos, mais comumente 45,X/46,XX e, menos comumente, 45,X/46,XY. Os mosaicos que têm cromossomos Y em algumas células são predispostos a malignidades (gonadoblastomas) em suas estruturas gonadais. Cerca de 10% a 20% dos pacientes com síndrome de Turner possuem anomalias estruturais do cromossomo X envolvendo deleção de uma parte



**FIGURA 6.11** ■ Uma menina com síndrome de Turner (45,X). Observe o pescoço caracteristicamente largo, “alado”. A estatura é reduzida, e uma inchação (i. e., linfedema) é vista nos tornozelos e nos punhos.

ou todo o braço curto. Essa variação em anomalia cromossômica ajuda a explicar a variação fenotípica considerável vista nessa síndrome.

Estudos moleculares mostraram que aproximadamente 70% a 80% dos casos de monossomia do X são causados pela ausência de um cromossomo sexual derivado paternamente, ocorrendo ou durante a fase inicial da mitose no embrião ou durante a meiose no pai (i.e., a prole recebe um cromossomo

X apenas da mãe). Estima-se que o cariótipo 45,X ocorra em 1% a 2% das concepções, mas a síndrome de Turner é vista somente em cerca de 1/2.000 a 1/3.000 mulheres nativas. Assim, a grande maioria (mais de 99%) das concepções 45,X é perdida na fase pré-natal. Entre aquelas que sobrevivem a termo, muitas são mosaicos cromossômicos, com o mosaísmo apenas na placenta (**mosaicismos placentário confinado**) sendo especialmente comum. É provável que a presença de algumas células normais no feto mosaico aumente a sobrevivência fetal.

A análise molecular começou a apontar com precisão genes específicos envolvidos no fenótipo da síndrome de Turner. Por exemplo, mutações no gene *SHOX*, que codifica um fator de transcrição expresso nos membros do embrião, produz baixa estatura. Esse gene está localizado na ponta distal dos braços curtos de X e Y (na região pseudo-autossômica, a qual escapa à inativação do X; veja o Comentário Clínico 6.2). Assim, ele é normalmente transcrito em duas cópias tanto nos homens quanto nas mulheres. Em mulheres com síndrome de Turner, esse gene estaria presente em apenas uma cópia ativa, e a haploinsuficiência resultante provavelmente contribuiria para a baixa estatura.

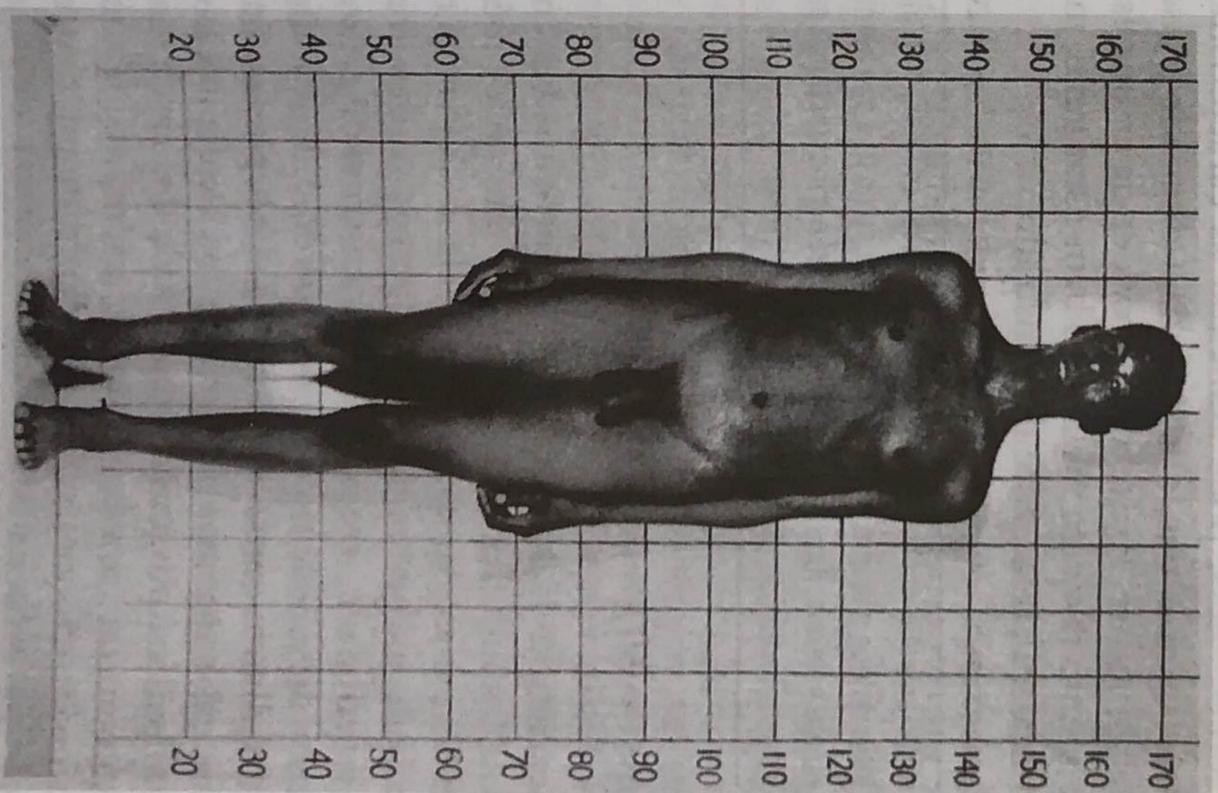
Foi descrito que as mulheres com síndrome de Turner que recebem o cromossomo X de seus pais possuem uma classificação de QI verbal mais alto e melhor cognição social do que aquelas que recebem o cromossomo X de suas mães. Essa diferença implica a presença do efeito de um *imprinting* genômico em uma região específica do cromossomo X. De modo interessante, um estudo de deleções parciais do cromossomo X mostrou que a região imprintada escapa à inativação do X. Como as mulheres normais herdam cópias ativas dessa região de ambos os pais, enquanto homens herdam a cópia apenas de suas mães (a existência de um homólogo Y ainda não é conhecida), esse achado poderia ter implicações importantes para as diferenças homem-mulher na cognição social e na inteligência verbal.

■ A síndrome de Turner é mais comumente causada por um cariótipo 45,X. Embora esse distúrbio seja comum à concepção, ele é relativamente raro entre nativos, refletindo uma taxa muito alta de abortos espontâneos. O mosaicismos, incluindo o mosaicismos placentário confinado, parece aumentar a probabilidade de sobrevivência a termo.

## SÍNDROME DE KLINEFELTER

Assim como as síndromes de Down e Turner, a síndrome associada a um cariótipo 47,XXY foi identifi-

cada antes que a anomalia cromossômica básica fosse entendida. Descrita por Harry Klinefelter em 1942, a síndrome que leva seu nome é vista em aproximadamente 1/500 a 1/1.000 nascimentos masculinos. Embora a síndrome de Klinefelter seja uma causa comum de hipogonadismo primário no homem, o fenótipo é menos marcante do que aquele das síndromes descritas até agora. Homens com síndrome de Klinefelter tendem a ser mais altos do que a média, com braços e pernas desproporcionalmente longos (Fig. 6.12). O exame clínico de pacientes pós-púberes revela testículos pequenos (menos de 10 ml), e a maioria dos homens com síndrome de Klinefelter é estéril como resultado de atrofia dos túbulos seminíferos. Os níveis de testosterona em adolescentes e adultos são baixos. A ginecomastia (desenvolvimento de seios) é vista em aproximadamente 1/3 dos homens afetados, e leva a um risco aumentado de câncer de mama. O risco pode ser reduzido por mastectomia (remoção da mama). Os pêlos no corpo são tipicamente esparsos nos homens pós-púberes, e a massa muscular tende a ser reduzida. Além disso, existe uma predisposição para incapacidade de apren-



**FIGURA 6.12** ■ Um homem com síndrome de Klinefelter (47,XXY). A estatura é aumentada, ginecomastia pode estar presente e o formato do corpo pode ser um pouco feminino. (De McKusick VA [1960]. J Chronic Dis 12:1-202.)

dizado e uma redução no QI verbal. Embora os homens com síndrome de Klinefelter em geral não sejam mentalmente retardados, o QI é em média 10 a 15 pontos abaixo do que os dos irmãos dos indivíduos afetados. Devido à sutileza desse distúrbio, muitos pacientes com síndrome de Klinefelter não são diagnosticados até após a puberdade, e a condição é algumas vezes verificada pela primeira vez em clínicas de fertilidade. [www](http://www)

O cromossomo X extra é derivado maternamente em cerca de 50% dos casos de Klinefelter, e a síndrome aumenta em incidência com a idade materna avançada. Apesar das características fenotípicas relativamente leves desse distúrbio, estima-se que pelo menos metade das concepções 47,XXY sejam abortadas espontaneamente. O mosaïcismo, que é visto em cerca de 15% dos pacientes, aumenta a probabilidade da produção de esperma viável.

Indivíduos com os cariótipos 48,XXXXY e 49,XXXXXY também foram relatados. Como têm um cromossomo Y, eles possuem um fenótipo masculino, mas o grau de deficiência mental e anomalia física aumenta com cada cromossomo X adicional.

Terapia com testosterona, começando no meio da adolescência, pode aumentar as características sexuais secundárias, e isso ajuda a diminuir o risco de osteoporose. Existe alguma evidência de que esse tratamento também melhore o bem-estar geral, mas isso não foi claramente demonstrado.

---

■ Os homens com a síndrome de Klinefelter (47,XXY) são mais altos do que a média, podem ter uma redução no QI e são normalmente estéreis. A terapia com testosterona e a mastectomia para ginecomastia são algumas vezes recomendadas.

---

## TRISSOMIA DO X

O cariótipo 47,XXX ocorre em aproximadamente 1/1.000 mulheres e normalmente tem consequências benignas. Anomalias físicas claras são vistas raramente, mas essas mulheres algumas vezes sofrem de esterilidade, irregularidade menstrual ou retardo mental leve. Assim como na síndrome de Klinefelter, mulheres com o cariótipo 47,XXX são frequentemente detectadas pela primeira vez em clínicas de fertilidade. Aproximadamente 90% dos casos são o resultado de não-disjunção na mãe e, assim como em outras trissomias, a incidência aumenta entre a prole de mulheres mais velhas.

Também foram vistas mulheres com 4, 5 ou até mais cromossomos X. Cada cromossomo X adicional é acompanhado por retardo mental aumentado e anomalias físicas.

## SÍNDROME 47,XYY

A última aneuploidia do cromossomo sexual a ser discutida é o cariótipo 47,XYY. Homens com esse cariótipo tendem a ser mais altos do que a média e possuem uma redução de 10 a 15 pontos no QI médio. Essa condição, que causa poucos problemas físicos, alcançou grande notoriedade quando se descobriu que sua incidência na população de prisões masculinas era muito alta – 1/30 – comparada com 1/1.000 na população masculina geral. Isso levou à sugestão de que esse cariótipo pode conferir uma predisposição ao comportamento criminoso, violento. Vários estudos abordaram esse assunto e mostraram que os homens XYY não são inclinados a cometer crimes violentos. Existe, entretanto, evidência de distúrbios comportamentais menores, tais como hiperatividade, distúrbio do déficit de atenção e incapacidades de aprendizado.

---

■ Os cariótipos 47,XXX e 47,XYY são vistos em cerca de 1/1.000 mulheres e homens, respectivamente. Cada um envolve uma leve redução no grau de QI, mas poucos problemas físicos.

---

## ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS E PERDA GESTACIONAL

Por muito tempo foi difícil detectar os estágios iniciais da gravidez com certeza. Era então possível para uma mulher ficar grávida, mas perder o embrião antes de saber da gravidez. Testes urinários sensíveis dos níveis de gonadotrofina coriônica, que aumentam quando o embrião se implanta na parede uterina, permitiram aos pesquisadores detectar com precisão a gravidez nesse estágio inicial. O acompanhamento de mulheres nas quais a implantação foi verificada dessa maneira mostrou que cerca de 1/3 das gestações é perdido após a implantação (o número perdido antes da implantação é desconhecido). Dessa forma, perda gestacional espontânea é comum em seres humanos.

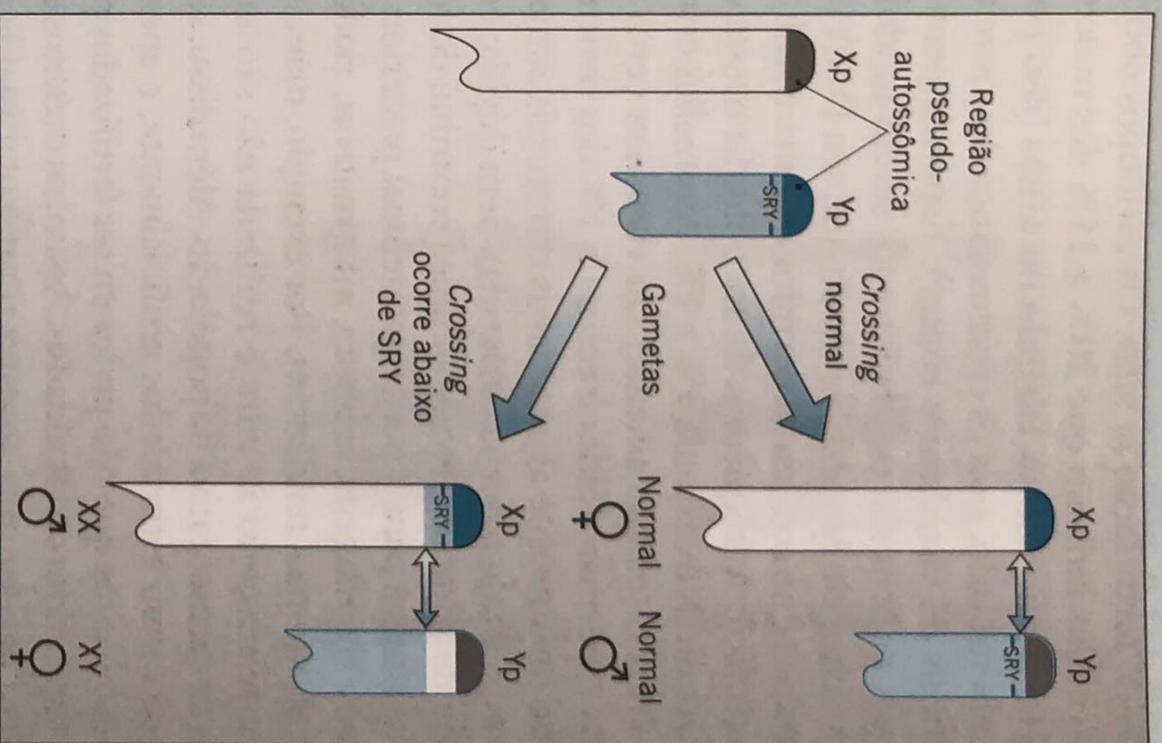
Como mencionado anteriormente, anomalias cromossômicas são a mais conhecida causa que leva à perda gestacional. Estima-se que um *mínimo* de 10% a 15% das concepções possuam uma anomalia cromossômica. Pelo menos 95% dessas concepções cromossomicamente anormais são perdidas antes do nascimento. Estudos do cariótipo de abortos indicam que cerca de 50% das anomalias cromossômicas são trissomias, 20% são monossomias, 15% são triploides e as demais consistem em tetraploides e anomalias estruturais. Algumas anomalias cromossômicas que são comuns na concepção raramente ou nunca sobrevivem até o nascimento. Por exemplo, a trissomia do

## COMENTÁRIO CLÍNICO 6.2

## Homens XX, Mulheres XY e a Base Genética da Determinação do Sexo

Durante a meiose normal no homem, ocorre *crossing* entre a ponta do braço curto do cromossomo Y e a ponta do braço curto do cromossomo X. Essas regiões dos cromossomos X e Y contêm seqüências de DNA altamente similares. Como isso lembra o comportamento dos autossomos durante a meiose, a porção distal do cromossomo Y é conhecida como a região **pseudo-autossômica** (Fig. 6.13). Ela ocupa aproximadamente 2,5 Mb. Imediatamente justaposta à região pseudo-autossômica, na direção centromérica, localiza-se um gene conhecido como *SRY* (região determinante do sexo no Y). Esse gene, que é expresso no desenvolvimento embrionário, codifica um produto que interage com outros genes para iniciar o desenvolvimento do embrião indiferenciado em um homem (incluindo a diferenciação das células de Sertoli, secreção da substância inibidora mülleriana, e assim por diante). Como mencionado no Capítulo 2, o produto do gene *SRY* é um membro da família de fatores de transcrição que dobram o DNA denominada "grupo de alta mobilidade (HMG)". Dobrando o DNA, acredita-se que a proteína promova interações DNA-DNA que dispararam eventos na cascata do desenvolvimento que levam à diferenciação masculina. Em particular, o *SRY* interage antagonicamente com o *DAX1*, um gene que reprime outros genes que promovem a diferenciação do embrião em um homem. Na ausência do *SRY*, o *DAX1* continua a reprimir esses genes, e é criado um embrião feminino. Quando o gene *murino sry* é inserido experimentalmente em um embrião de camundongo fêmea, um camundongo macho é produzido. Mutações de perda de função de *SRY* podem produzir indivíduos com um cariótipo XY, mas um fenótipo feminino. Assim, existem evidências muito boas de que o gene *SRY* é o iniciador da diferenciação sexual masculina no embrião. Mutações em um outro membro dessa família de genes, *SOX9*, podem produzir reversão do sexo (mulheres XY) e displasia campomélica (malformações nos ossos e cartilagens). <sup>www</sup>

Aproximadamente um de cada 20.000 homens apresentam uma condição similar à síndrome de Klinefelter (sem peso aumentado), mas a avaliação cromossômica mostra que eles possuem um cariótipo *feminino* normal (46,XX). Foi demonstrado que esses homens XX possuem um cromossomo X que inclui o gene *SRY*. Isso é explicado como o resulta-



**FIGURA 6.13** ■ Os braços curtos distais dos cromossomos X e Y trocam material durante a meiose no homem. A região do cromossomo Y na qual esse *crossing* ocorre é chamada de região pseudo-autossômica. O gene *SRY*, que dispara o processo que leva à diferenciação gonadal masculina, é localizado imediatamente adjacente à região pseudo-autossômica. Ocasionalmente, o *crossing* ocorre no lado centromérico do gene *SRY*, fazendo com que ele se situe em um cromossomo X, em vez de em um cromossomo Y. Uma prole que receba esse cromossomo X será um homem XX, e uma prole que receba o cromossomo Y será uma mulher XY.

do de um *crossing* imperfeito entre os cromossomos X e Y durante a meiose masculina, de tal modo que o gene *SRY*, ao invés de permanecer no cromossomo Y, é transferido para o cromossomo X (veja a Fig. 6.13). A prole que herda esse cromossomo X de seu pai consequentemente possui um fenótipo masculino. Contrariamente, deveria ser evidente que uma prole que herda um cromossomo Y em que falta o gene *SRY* seria uma mulher XY. Essas mulheres possuem vestígios gonadais, em vez de ovários, e têm caracteres sexuais secundários pobremente desenvolvidos.

16 é considerada a trissomia mais comum na concepção, mas ela nunca foi vista em nativos.

É possível estudar anomalias cromossômicas diretamente em espermatozoides e ovócitos. Os ovócitos são tipicamente obtidos de material não utilizado em estudos de fertilização *in vitro*. Os cariótipos obtidos dessas células indicam que 20% a 25% dos ovócitos possuem cromossomos faltando ou extras (isso pode estar subestimado, pois os cromossomos dos ovócitos são difíceis de visualizar e contar). Espermatozoides humanos podem ser estudados após serem fundidos com ovócitos de *hamster*, de modo que seu DNA inicia a mitose e se condensa, permitindo uma visualização mais fácil. A frequência de aneuploidia nesses espermatozoides é cerca de 3% a 4%. Anomalias estruturais (veja discussão adiante) são vistas em cerca de 5% dos espermatozoides e cerca de 1% dos ovócitos (é digno de nota que as anomalias estruturais aumentam com a idade paterna avançada). Sem dúvida, essa alta taxa de anomalia cromossômica contribui de forma importante para a perda gestacional posterior.

Essas abordagens, embora informativas, podem envolver algumas tendências. Por exemplo, mães nas quais a fertilização *in vitro* é realizada não são uma amostra representativa da população. Além disso, seus ovócitos foram estimulados artificialmente, e apenas aqueles ovócitos que não puderam ser fertilizados por espermatozoides são estudados. Assim, os ovócitos em si podem não ser uma amostra representativa. Os espermatozoides estudados nos híbridos homem-*hamster* representam apenas aqueles que são capazes de penetrar os ovócitos do *hamster*, e novamente podem não ser uma amostra representativa.

Cromossomos ausentes ou extras em espermatozoides humanos também foram detectados usando FISH. Esse método pode avaliar milhares de células muito rapidamente, o que lhe dá uma importante vantagem sobre a técnica homem-*hamster*. Em geral, os estudos com FISH produziram resultados similares àqueles dos estudos homem-*hamster*, mostrando que, em média, a frequência de disomia é de aproximadamente 0,15% para cada autossomo e 0,26% para os cromossomos sexuais. Esses estudos também confirmaram uma tendência para frequências elevadas de não-disjunção dos cromossomos sexuais e alguns dos cromossomos acrocêntricos, incluindo o cromossomo 21, em espermatozoides.

■ A perda gestacional é comum em humanos, com aproximadamente 1/3 das gestações perdidas espontaneamente após a implantação. As anomalias cromossômicas, que foram estudadas em espermatozoides e ovócitos e em abortos e natimortos, são uma importante causa de perda gestacional.

## ANOMALIAS ESTRUTURAIS DOS CROMOSSOMOS

Além da perda ou ganho de cromossomos inteiros, partes de cromossomos podem ser perdidas ou duplicadas quando os gametas são formados, e o arranjo de porções dos cromossomos pode ser alterado. As anomalias estruturais dos cromossomos podem ser **não-balanceadas** (o rearranjo causa um ganho ou perda de material cromossômico) ou **balanceadas** (o rearranjo não produz uma perda ou ganho de material cromossômico). Ao contrário da aneuploidia e da poliploidia, anomalias estruturais balanceadas frequentemente não produzem consequências sérias para a saúde. Entretanto, anomalias de estrutura cromossômica, especialmente as não-balanceadas, podem produzir doença séria em indivíduos ou sua prole.

Alterações de estrutura cromossômica podem ocorrer quando cromossomos homólogos se alinham inadequadamente durante a meiose (p. ex., *crossing* desigual, como descrito no Capítulo 5). Além disso, a **quebra cromossômica** pode ocorrer durante a meiose ou a mitose. Existem mecanismos para reparar essas quebras, e normalmente a quebra é reparada perfeitamente sem dano para as células-filhas. Algumas vezes, entretanto, a quebra permanece ou ela é reparada de uma maneira que altera a estrutura do cromossomo. A probabilidade de quebra cromossômica pode ser aumentada na presença de certos agentes nocivos, denominados **clastogênicos**. Os clastogênicos são identificados em sistemas experimentais incluindo radiação ionizante, algumas infecções virais e alguns produtos químicos.

### Translocações

Uma **translocação** é o intercâmbio de material genético entre cromossomos não-homólogos. Translocações balanceadas representam uma das aberrações cromossômicas mais comuns nos seres humanos, ocorrendo em um de cada 500 a 1.000 indivíduos (Tabela 6.2). Existem dois tipos básicos de translocações, denominadas **recíproca** e **robertsoniana**.

### TRANSLOCAÇÕES RECÍPROCAS

As translocações recíprocas acontecem quando ocorrem quebras em dois cromossomos diferentes e o material é mutuamente intercambiado. Os cromossomos resultantes são denominados **cromossomos derivados**. O portador de uma translocação recíproca normalmente não é afetado porque possui um complemento normal do material genético. Entretanto, a prole do

portador pode ser normal, pode portar a translocação ou ter duplicações ou deleções de material genético.

Um exemplo de uma translocação recíproca entre os cromossomos 3 e 6 é mostrado na Fig. 6.14. A metade distal do braço curto do cromossomo 6 é translocada para o braço curto do cromossomo 3, e um pequeno pedaço do cromossomo 3 é translocado para o braço curto do cromossomo 6. Esse cariótipo é 46,XX,t(3p;6p). A prole dessa mulher recebeu o cromossomo derivado 3, denominado der(3), e o 6 normal; assim, a criança teve uma **trisomia parcial** da porção distal do cromossomo 6 (i.e., trissomia 6p). Essa é uma síndrome cromossômica bem estabelecida, mas um tanto incomum.

■ **Translocações recíprocas são causadas por duas quebras em cromossomos diferentes, com uma troca subsequente de material.** Enquanto os portadores de translocações recíprocas balanceadas normalmente possuem fenótipos normais, suas proles podem ter uma trissomia parcial ou uma monossomia parcial e um fenótipo anormal.

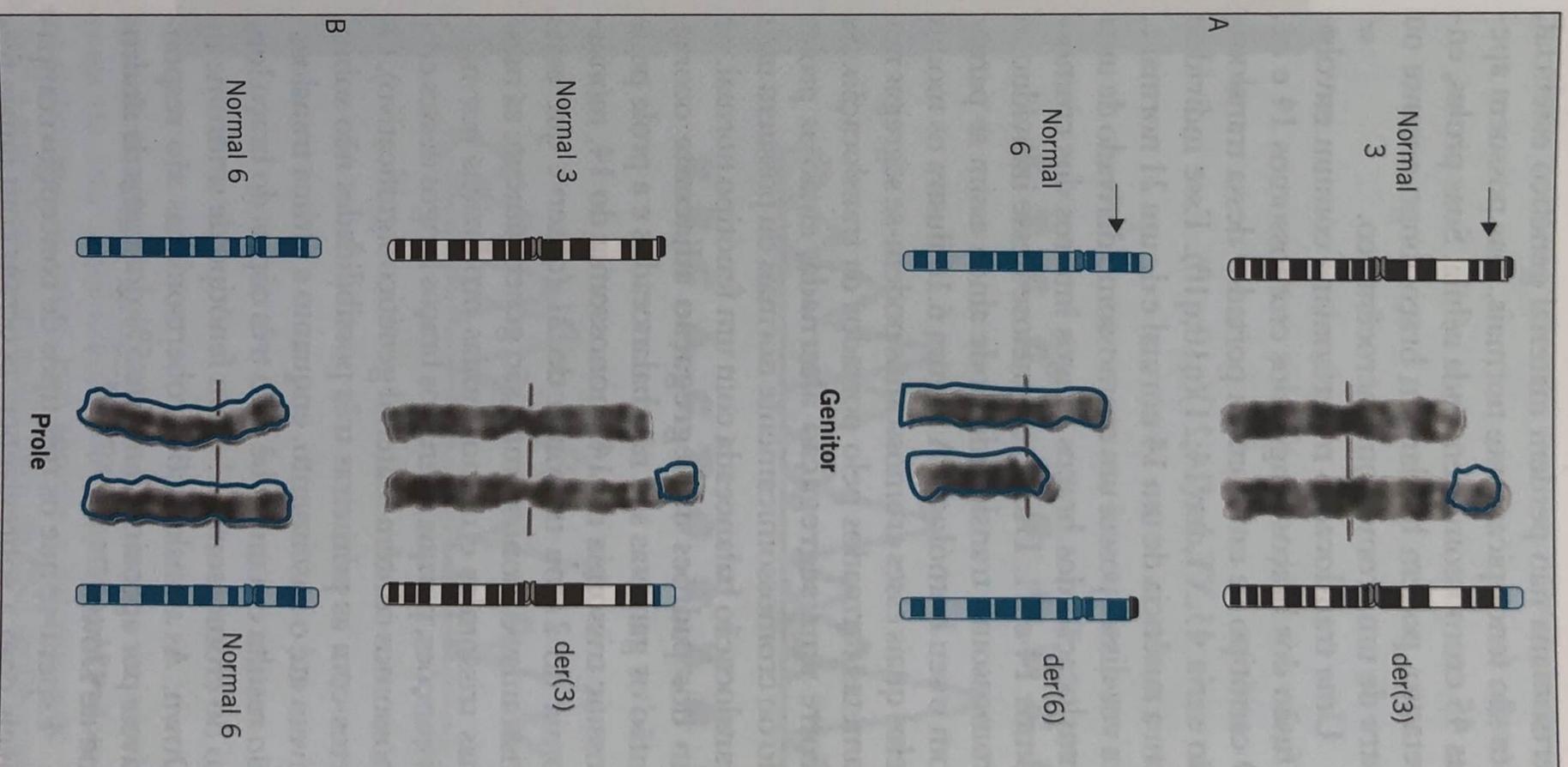
**TABELA 6.2** ■ Prevalência de Anomalias Cromossômicas entre Recém-Nascidos

Anomalia	Prevalência ao nascimento
<b>Síndromes autossômicas</b>	
Trissomia do 21	1/800
Trissomia do 18	1/6.000
Trissomia do 13	1/10.000
Rearranjos não-balanceados	1/17.000
Rearranjos balanceados	
Translocações robertsonianas	1/1.000
Translocações recíprocas	1/11.000
<b>Anomalias dos cromossomos sexuais</b>	
47,XXY	1/1.000 nascimentos masculinos
47,XYY	1/1.000 nascimentos masculinos
45,X*	1.5.000 nascimentos femininos
47,XXX	1/1.000 nascimentos femininos
<b>Todas as anomalias cromossômicas</b>	
Distúrbios autossômicos e rearranjos não-balanceados	1/230
Rearranjos balanceados	1/500*

\*O cariótipo 45,X responde por cerca de metade dos casos de síndrome de Turner.

## TRANSLOCAÇÕES ROBERTSONIANAS

No tipo robertsoniano de translocação, os braços curtos de dois cromossomos não-homólogos são perdidos e os braços longos se fundem no centrômero para formar um único cromossomo (Fig. 6.15). Esse tipo

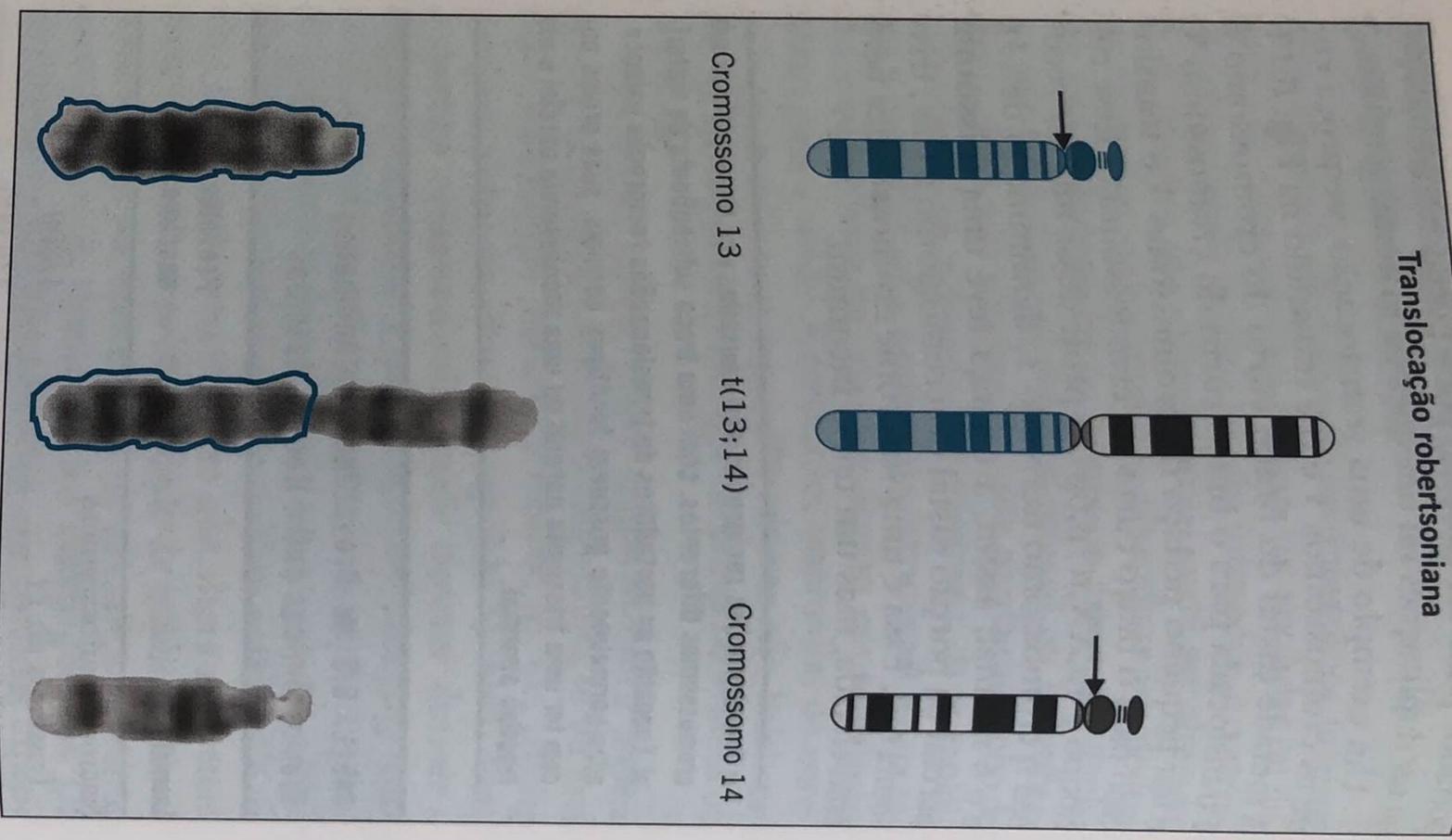


**FIGURA 6.14** ■ **A.** O genitor possui uma translocação recíproca balanceada envolvendo os braços curtos dos cromossomos 6 e 3. O braço curto distal do 6 foi translocado para a ponta muito distal do 3. Um pequeno pedaço do cromossomo 3 está ligado ao 6 derivado. Esse indivíduo tem uma criança cujos cromossomos estão representados em **B.** A criança recebeu o cromossomo derivado 3 (com parte do braço curto do 6 ligada) e o 6 normal; do outro genitor, a criança recebeu um 3 normal e um 6 normal. Logo, a criança tinha uma trissomia parcial do braço curto do 6 e, presumivelmente, uma pequena deleção do braço curto do 3.

de translocação é confinado aos cromossomos 13, 14, 15, 21 e 22, porque os braços curtos desses cromossomos acrocêntricos são muito pequenos e não contêm material genético essencial. Quando uma translocação robertsoniana ocorre, os braços curtos são normalmente perdidos durante as divisões celulares subsequentes. Como os portadores da translocação robertsoniana não perdem material genético essencial, eles são fenotipicamente normais, mas possuem apenas 45 cromossomos em cada célula. Suas proles, entretanto, podem herdar um braço longo ausente ou extra de um cromossomo acrocêntrico.

Uma translocação robertsoniana comum envolve a fusão dos braços longos dos cromossomos 14 e 21. O cariótipo de um homem portador dessa translocação seria 45,XY,der(14;21)(q10;q10). Esse indivíduo tem a ausência de um 14 normal e de um 21 normal e, em vez disso, possui um cromossomo derivado de uma translocação dos braços longos inteiros dos cromossomos 14 e 21. Durante a meiose nesse indivíduo, o cromossomo translocado pode ainda assim se parear com o seu homólogo. A Figura 6.16 ilustra os modos pelos quais esses cromossomos podem-se segregar nos gametas formados pelo portador da translocação. Se ocorre uma **segregação alternada**, então as proles são ou cromossomicamente normais ou possuem uma translocação balanceada com um fenótipo normal. Se um dos padrões de **segregação adjacente** ocorre, então os gametas são não balanceados e a prole pode possuir trissomia do 14, monossomia do 14, monossomia do 21 ou trissomia do 21 (observe que essas trissomias e monossomias são geneticamente as mesmas trissomias e monossomias produzidas por não-disjunções, porque apenas os braços longos desses cromossomos contêm material genético significativo). Os fetos com as primeiras três possibilidades não sobrevivem até o nascimento, enquanto a última translocação resulta em um bebê com três cópias do braço longo do cromossomo 21 e um fenótipo de síndrome de Down. As translocações robertsonianas são responsáveis por aproximadamente 5% dos casos de síndrome de Down.

Espera-se que os três tipos de concepção compatíveis com a sobrevivência ocorram com iguais frequências: um terço seria completamente normal, um terço portaria a translocação, mas seria fenotipicamente normal, e um terço teria a síndrome de Down. Em parte devido à perda pré-natal, a proporção real de prole nativiva com síndrome de Down é menor do que um terço (cerca de 10% a 15% para mães que portam a translocação e apenas 15 a 2% para os pais portadores). Esse risco de recorrência, entretanto, é maior do que o risco para genitores de uma criança que tem a síndrome de Down do tipo não-



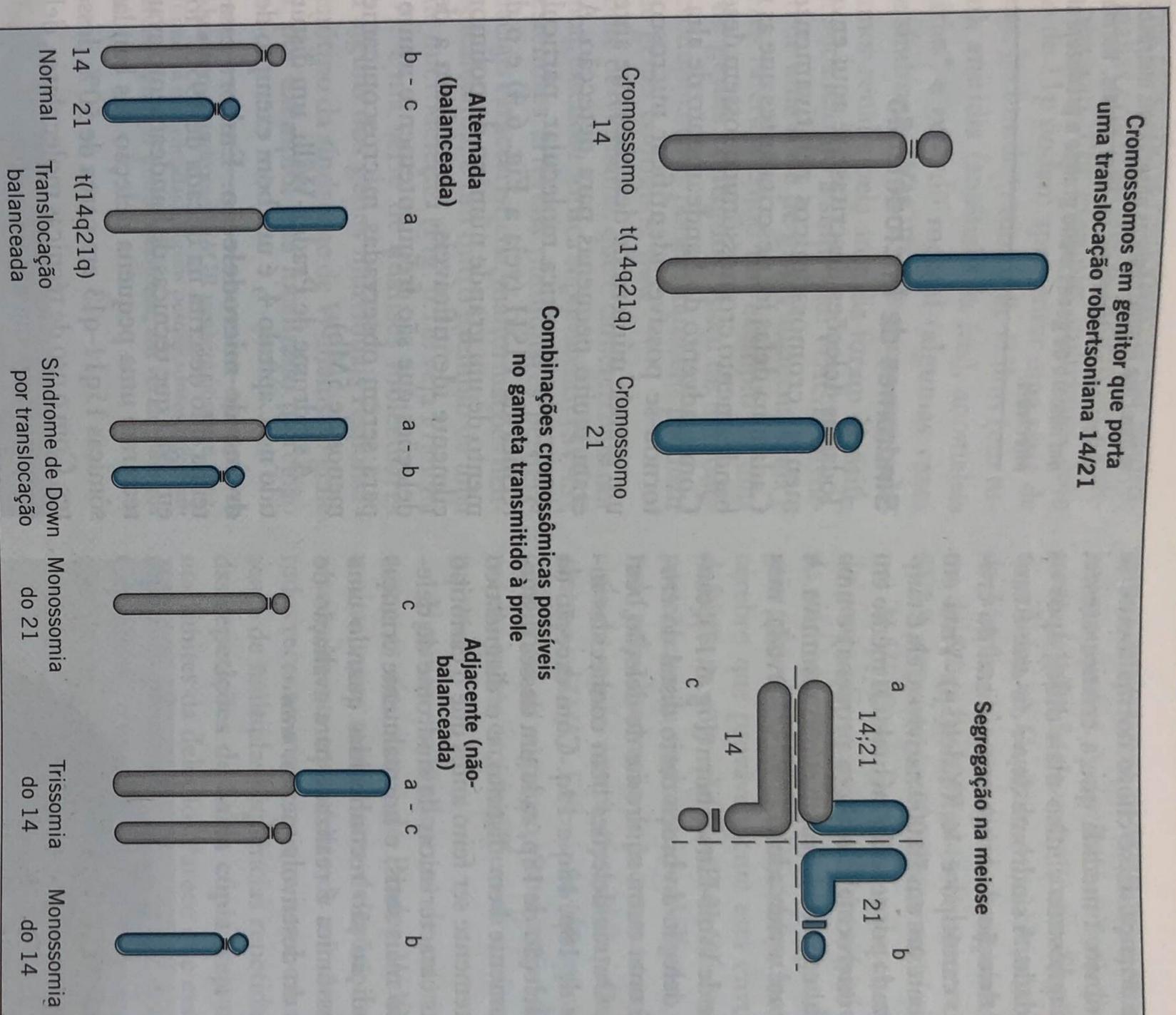
**FIGURA 6.15** ■ Em uma translocação robertsoniana, mostrada aqui, os braços longos de dois cromossomos acrocêntricos (13 e 14) se fundem, formando um único cromossomo.

disjunção, o qual é de 1% para mães com menos de 30 anos de idade. Essa diferença nos riscos de recorrência demonstra por que é crítico pedir um estudo cromossômico sempre que se suspeita uma condição como a síndrome de Down.

■ As translocações robertsonianas ocorrem quando os braços longos de dois cromossomos acrocêntricos se fundem no centrômero. O portador de uma translocação robertsoniana pode produzir concepções com monossomia ou trissomia.

## Deleções

Uma **deleção** é causada por uma quebra cromossômica e subsequente perda de material genético. Uma única quebra levando a uma perda que inclui a pon-



**FIGURA 6.16** ■ Os possíveis padrões de segregação para os gametas formados por um portador de uma translocação robertsoniana. A segregação alternada (quadrante a sozinho, ou quadrante b com quadrante c) produz ou uma constituição cromossômica normal ou um portador de translocação com um fenótipo normal. A segregação adjacente (quadrante a com c, quadrante c sozinho, quadrante a com b ou quadrante b sozinho) produz gametas não-balanceados e resulta em concepções com síndrome de Down por translocação, monossomia do 21, trissomia do 14 ou monossomia do 14, respectivamente. Por exemplo, a monossomia do 14 é produzida quando o genitor que porta a translocação transmite uma cópia do cromossomo 21, mas não transmite uma cópia do cromossomo 14 (como no canto inferior direito).

ta do cromossomo é denominada **deleção terminal**. Quando ocorrem duas quebras e o material entre elas é perdido, ocorre uma **deleção intersticial**. Por exemplo, um segmento cromossômico com DNA normal poderia ser simbolizado por ABCDEFG. Uma deleção intersticial poderia produzir a sequência ABFEFG, enquanto uma deleção terminal poderia produzir ABCDE.

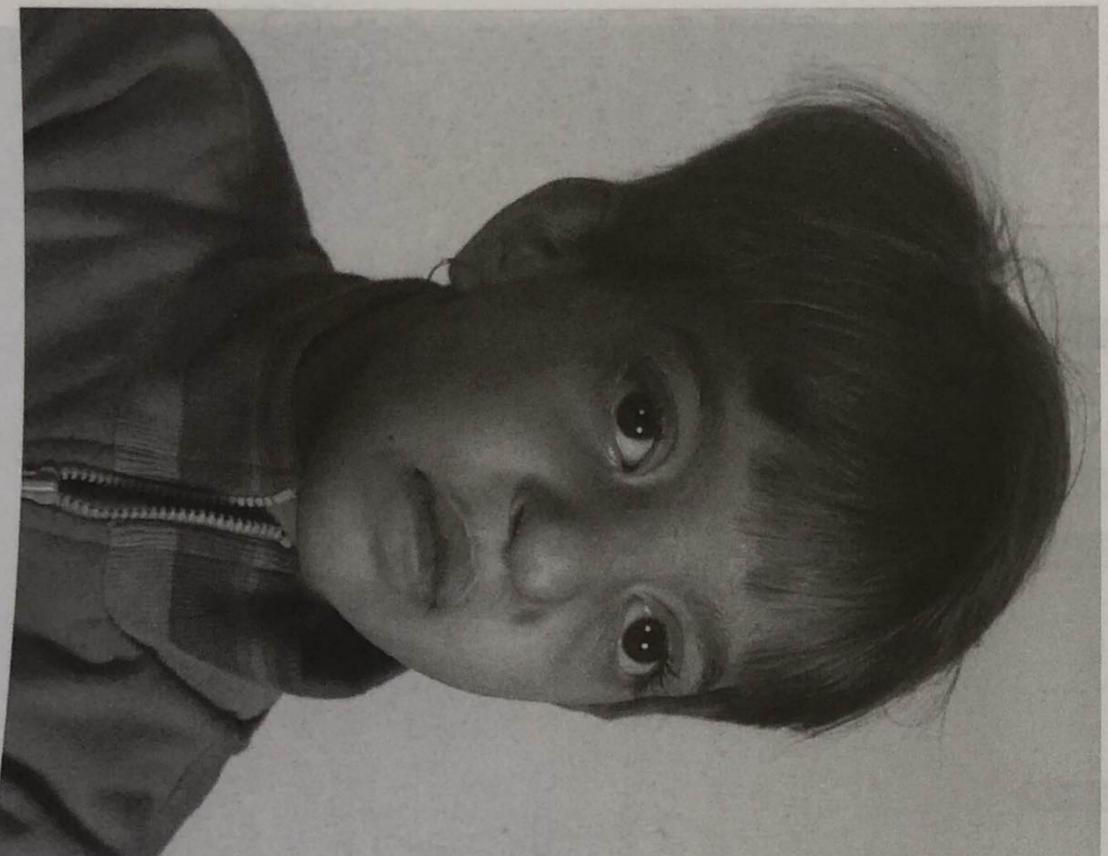
Normalmente, um gameta contendo um cromossomo com uma deleção se une a um gameta normal para formar um zigoto. O zigoto então possui um cromossomo normal e um homólogo com a dele-

ção. Deleções visíveis microscopicamente geralmente envolvem múltiplos genes, e as consequências de se perder essa quantidade de material genético, mesmo que de um membro do par de cromossomos, podem ser severas.

Após as três aneuploidias autossômicas descritas anteriormente, as síndromes de deleção autossômicas são o grupo mais comum de anomalias cromossômicas clinicamente significativas. Um exemplo bem conhecido de uma síndrome de deleção cromossômica é a síndrome de *cri-du-chat*. Esse termo (do francês “miado de gato”) descreve o choro ca-

racterístico da criança. Esse choro normalmente se torna menos óbvio à medida que a criança cresce, tornando o diagnóstico clínico mais difícil após os dois anos de idade. A síndrome de *cri-du-chat* é causada por uma deleção do braço curto distal do cromossomo 5: o cariótipo é 46,XY,del(5p). Vista em aproximadamente um em 50.000 nativos, ela é também caracterizada por retardo mental (QI médio em torno de 35), microcefalia (cabeça pequena) e uma aparência facial característica, mas não distintiva. A sobrevivência até a vida adulta já foi observada, mas não é comum.

A síndrome de Wolf-Hirschhorn (Fig. 6.17), causada por uma deleção do braço curto distal do cromossomo 4, é uma outra síndrome de deleção bem caracterizada. Outras deleções bem conhecidas incluem aquelas de 18p, 18q e 13q. Com exceção da síndrome de deleção de 18p, cada um desses distúrbios é relativamente bem distinto, e o diagnóstico pode frequentemente ser feito antes que o cariótipo seja obtido. As características da síndrome de deleção de 18p são mais sutis, e normalmente crianças com essa condição são reconhecidas quando uma análise cromossômica é realizada para avaliação de incapacidades do desenvolvimento. [www](http://www)



**FIGURA 6.17** ■ Uma criança com síndrome de Wolf-Hirschhorn (46,XX,dell4p1). Observe o espaçamento entre os olhos e a fenda labial corrigida.

■ Deleções cromossômicas observáveis microscopicamente, que podem ser ou terminais ou intersticiais, normalmente afetam um número de genes muito grande e produzem síndromes reconhecíveis.

## Síndromes de Microdeleção

Todas as deleções descritas até aqui envolvem segmentos cromossômicos relativamente grandes. Cada uma delas foi descrita antes que as técnicas de bandejamento cromossômico fossem desenvolvidas. Com o advento do bandejamento de alta resolução, tornou-se possível identificar microscopicamente um grande número de deleções que anteriormente eram muito pequenas para detecção. Além disso, avanços na genética molecular, particularmente a técnica de FISH (veja a Fig. 6.4) e o desenvolvimento de um grande número de polimorfismos facilmente identificáveis, permitiram a detecção de deleções que são frequentemente muito pequenas para serem observadas microscopicamente (i. e., menos de 5Mb).

A síndrome de Prader-Willi, um distúrbio discutido no Capítulo 4, é um bom exemplo de uma **síndrome de microdeleção**. Embora essa condição tenha sido descrita na década de 1950,\* foi somente em 1981 que técnicas de bandejamento avançadas detectaram uma pequena deleção das bandas cromossômicas 15q11-q13 em cerca de 50% desses pacientes. Com o uso de técnicas moleculares, deleções que eram muito pequenas para serem detectadas citogeneticamente foram também descobertas. No total, cerca de 70% dos casos de Prader-Willi são causados por microdeleções de 15q. Devido ao *imprinting*, a herança de uma microdeleção do material do cromossomo 15 paterno produz a síndrome de Prader-Willi, enquanto uma microdeleção do cromossomo 15 derivado da mãe produz a síndrome de Angelman, fenotípica e geneticamente distinta (veja o Capítulo 4).

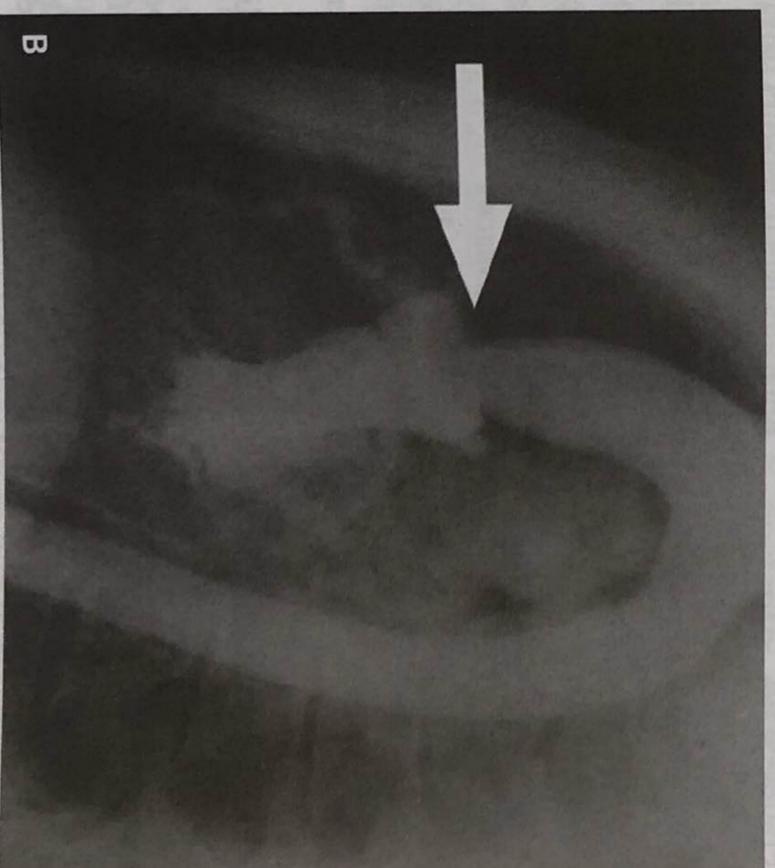
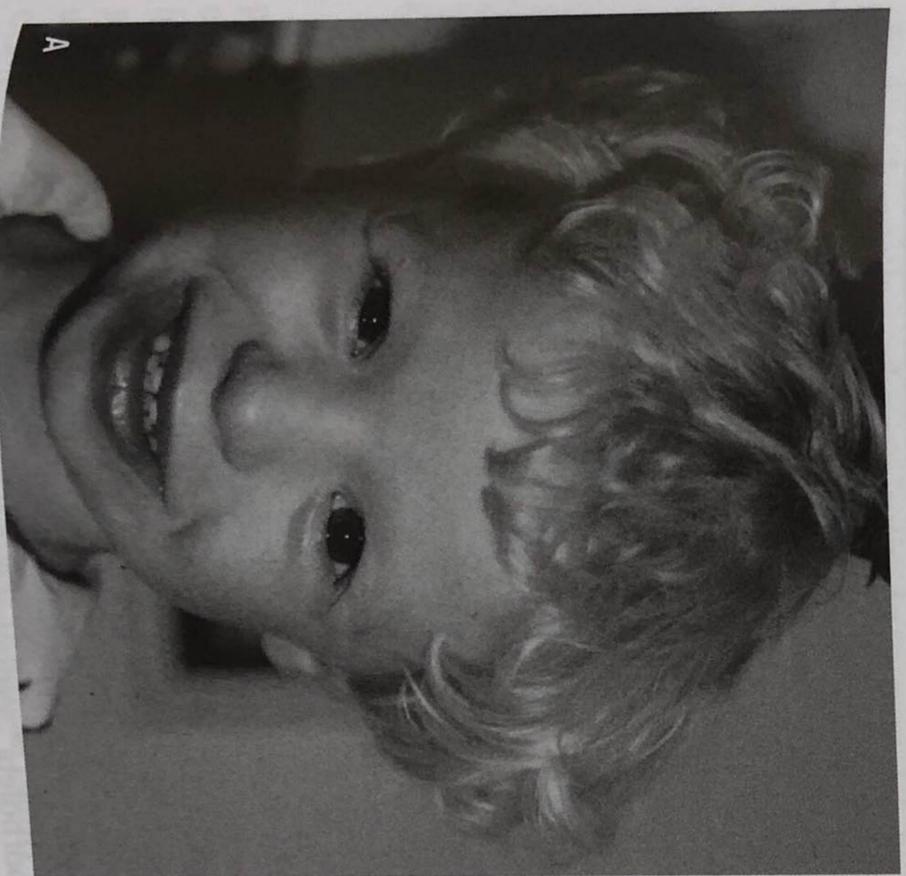
O bandejamento de alta resolução e as técnicas de genética molecular em geral levaram a uma especificação mais precisa da região cromossômica crítica que deve ser deletada para causar uma dada síndrome. A síndrome de Wolf-Hirschhorn, por exemplo, pode ser produzida pela deleção de apenas um segmento telomérico muito pequeno de 4p. Em alguns

\*Embora seja comumente creditada a Prader a primeira descrição completa da síndrome de Prader-Willi em 1956, John Langdon Down (renomado pela síndrome de Down) publicou uma descrição razoavelmente completa do distúrbio em 1887.

casos, os genes específicos responsáveis por síndromes de anomalias cromossômicas podem ser localizados com precisão. Por exemplo, indivíduos com uma deleção de 11p podem apresentar uma série de características, incluindo o tumor de *Wilms* (um tumor do rim), *aniridia* (ausência da íris), anomalias genitourinárias\* e retardo mental (algumas vezes chamada de síndrome WAGR). Os genes responsáveis pelo tumor renal e pela aniridia foram identificados e clonados. Como a síndrome WAGR envolve a deleção de uma série de genes adjacentes, ela é algumas vezes referida como um exemplo de uma **síndrome de genes contíguos**. Além de microdeleções, microduplicações podem também produzir síndrome de genes contíguos. [www](http://www)

A síndrome de Williams, que é caracterizada por retardo mental, estenose aórtica supravalvular (SVAS), múltiplas estenoses arteriais pulmonares periféricas, traços faciais característicos, malformações dentárias e hipercalcemia, é um outro exemplo de uma síndrome de microdeleção (Fig. 6.18; veja Prancha Colorida 7). Uma série de análises moleculares identificou alguns dos genes individuais responsáveis pelo fenótipo da síndrome de Williams. O gene da elastina, por exemplo, está localizado na região

\*Como indivíduos com a síndrome WAGR também possuem gonadoblastomas (tumores nas gônadas), alguns pesquisadores acreditam que o "G" deveria significar gonadoblastoma, em vez de anomalia genitourinária.



crítica da síndrome de Williams e é expresso nos vasos sanguíneos. A *elastina* é um componente importante da parede da aorta (microfibrilas, que foram discutidas no Capítulo 4 no contexto da síndrome de Marfan, são um outro componente). Mutações ou deleções da *elastina* isoladamente resultam em SVAS, somente, sem outras características da síndrome de Williams. Deleções maiores, compreendendo genes adicionais, produzem o fenótipo completo da síndrome de Williams. Um segundo gene na região crítica, *LIMK1*, codifica uma cinase expressa no cérebro que provavelmente está envolvida com os defeitos na cognição visual-espacial observados em pacientes com síndrome de Williams. Isso é sustentado pela observação de pacientes com deleções parciais da região crítica afetando apenas os genes da *elastina* e *LIMK1*. Esses indivíduos possuem SVAS e deficiência na cognição visual-espacial, mas nenhuma das outras características da síndrome de Williams. [www](http://www)

Algumas das síndromes de microdeleção, tais como as síndromes de Prader-Willi e Williams, muitas vezes manifestam deleções de uma porção razoavelmente consistente de um cromossomo. Estudos recentes mostram que isso é causado pela presença de múltiplas seqüências repetidas, denominadas **repetições de baixa cópia** (veja o Capítulo 2), nos limites da deleção. Parece que essas seqüências repetidas promovem um *crossing* desigual (veja o Capítulo 5), o qual então produz duplicações e deleções da região limitada pelos elementos repetitivos.

**FIGURA 6.18** ■ **A**, Uma menina com síndrome de Williams, ilustrando as características faciais típicas: testa larga, fissuras palpebrais pequenas, ponte nasal baixa, narinas antevertidas, filtro longo, bochechas cheias e boca relativamente grande com lábios grossos. **B**, Um angiograma ilustrando estenose aórtica supravalvular (estreitamento da aorta ascendente). (Cortesia do Dr. Mark Keating, Universidade de Harvard.)

Vários outros exemplos de microdeleções são dados na Tabela 6.3. Muitas dessas condições, incluindo as síndromes de Prader-Willi, Miller-Dieker, Williams e velocardiocéfalo (Comentário Clínico 6.3), são agora diagnosticadas utilizando a técnica FISH.

■ Microdeleções são um subtipo de deleção cromossômica que pode ser observada somente em cromossomos bandeados ou, em alguns casos, usando técnicas de genética molecular. Síndromes causadas pela deleção de uma série de genes adjacentes são algumas vezes denominadas síndromes de genes contíguos.

### Rearranjos Subteloméricos

As regiões próximas aos telômeros dos cromossomos tendem a ter uma alta densidade de genes. Conseqüentemente, rearrranjos de material genético (ex., deleções, duplicações) nessas regiões freqüentemente resultam em doença genética. Um estudo estimou que aproximadamente 7% dos casos inexplicáveis de retardo mental são causados por rearrranjos subteloméricos. Coleções de sondas foram desenvolvidas de modo que a análise por FISH de cromossomos metafásicos pode ser feita para determinar se uma deleção ou duplicação subtelomérica ocorreu em um paciente. Além disso, a hibridização genômica com-

parativa (CGH, discutida anteriormente) pode ser realizada, hibridizando-se diferencialmente amostras de DNA de pacientes e controles marcadas em mi- croarranjos que contêm sondas correspondentes a todas as regiões subteloméricas humanas. Se uma região subtelomérica é duplicada ou deletada, o DNA do paciente mostrará hibridização excessiva ou deficiente para a sonda correspondente àquela região (visível como uma diferença na cor na porção do microarranjo contendo aquela sonda).

■ Os rearrranjos subteloméricos envolvem deleções ou duplicações de DNA nas regiões ricas em genes próximas aos telômeros. Eles podem ser detectados se hibridizando especificamente com sondas FISH desenvolvidas para cromossomos metafásicos ou por hibridização genômica comparativa do DNA de um paciente e de um controle a microarranjos contendo sondas subteloméricas.

### Dissomia Uniparental

Como já foi mencionado, cerca de 70% dos casos de Prader-Willi são causados por microdeleções. A maioria dos demais casos envolve **dissomia uniparental** (*di* = dois), uma condição na qual um genitor contribuiu com duas cópias de um cromossomo e o outro genitor não contribuiu com nenhuma có-

TABELA 6.3 ■ Síndromes de Microdeleção\*

Síndrome	Características clínicas	Deleção cromossômica
Prader-Willi	Retardo mental, estatura baixa, obesidade, hipotonia, face característica, pés pequenos	15q11-13
Angelman	Retardo mental, ataxia, gargalhada descontrolada, convulsões	15q11-13
Langer-Giedion	Face característica, cabelo ralo, exostose, retardo mental variável	8q24
Miller-Dieker	Lisencefalia, face característica	17p13.3
Velocardiofacial	Anomalia de DiGeorge/face característica, fenda palatina, defeitos cardíacos	22q11
Smith-Magenis	Retardo mental, hiperatividade, características dismórficas, comportamento autodestrutivo	17p11.2
Williams	Incapacidade de desenvolvimento, face característica, estenose aórtica supravalvular	7q1
Aniridia/tumor de Wilms	Retardo mental, aniridia, predisposição a tumor de Wilms, defeitos genitais	11p13
Deleção de 1p36	Retardo mental, convulsões, perda auditiva, defeitos cardíacos, falha no crescimento, características faciais peculiares	1p36
Rubinstein-Taybi	Retardo mental, polegar largo, dedos do pé grandes, traços faciais característicos, anomalias vertebrais e esternal, estenose pulmonar	16p13.3
Alagille	Ictericia neonatal, vértebras em "borboleta", estenose da válvula pulmonar, traços faciais característicos	20p12

\*Para a maioria dessas condições, apenas alguns casos são causados pela microdeleção listada; outros casos podem ser causados por mutações em um gene único dentro da mesma região.

## COMENTÁRIO CLÍNICO 6.3

**A Anomalia de DiGeorge, a Síndrome Velocardiofacial e Microdeleções do Cromossomo 22**

A anomalia de DiGeorge consiste em um padrão de defeitos estruturais ou funcionais do timo, hipoparatiroidismo (função reduzida da paratiróide), hipocalcemia secundária (diminuição do cálcio sérico) e defeitos cardíacos conotruncais. Esse padrão é uma malformação complexa que é provavelmente causada por uma alteração da migração embrionária das células da crista neural para as estruturas em desenvolvimento do pescoço. Na década de 1980 verificou-se que algumas crianças com a anomalia de DiGeorge tinham uma deleção de parte do braço longo do cromossomo 22, freqüentemente relacionada a uma translocação não-balanceada entre esse e um outro cromossomo. Isso levou à hipótese de que os genes no cromossomo 22 eram responsáveis pela anomalia de DiGeorge. [www](http://www)

Independentemente desse trabalho, uma condição chamada síndrome velocardiofacial ou síndrome de Shprintzen foi descrita no final da década de 1970. Essa síndrome autossômica dominante envolve anomalias do palato (velum, incluindo fendas), uma aparência facial característica e, em alguns casos, doença cardíaca. Além disso, esses pacientes possuem incapacidades de aprendizagem e atraso no desenvolvimento. Mais tarde foi descoberto que alguns indivíduos com VCF possuem células T disfuncionais (essas células amadurecem no timo), e alguns têm todas as características da anomalia de DiGeorge. Isso sugere que a anomalia de DiGeorge foi de certa forma relacionada à VCF.

A semelhança entre a anomalia de DiGeorge e a VCF levou à hipótese de que ambas as condições eram causadas por anomalias no cromossomo 22. Estudos cromossômicos de alta resolução, incluindo

do a FISH, de pacientes com a anomalia de DiGeorge e de pacientes com VCF revelaram pequenas deleções do cromossomo 22 em ambos os grupos. Essa análise também ajudou a estreitar a região crítica que causa ambas as condições. Aproximadamente 90% dos bebês com a anomalia de DiGeorge possuem uma microdeleção da região 22q11.2, e cerca de 70% dos pacientes com VCF possuem a mesma microdeleção. Além disso, 15% dos indivíduos com defeitos conotruncais isolados exibem essa deleção. Alterações de um gene ou genes nessa região produzem um fenótipo variável, oscilando da anomalia de DiGeorge à síndrome VCF completa. A síndrome VCF é uma síndrome de genes contíguos, e é possível que o gene ou genes que causam a anomalia de DiGeorge sejam um subgrupo daqueles que causam a VCF. Esse grupo de distúrbios é denominado agora síndrome da deleção de 22q11.2, com prevalência de aproximadamente um em 4.000 nativos.

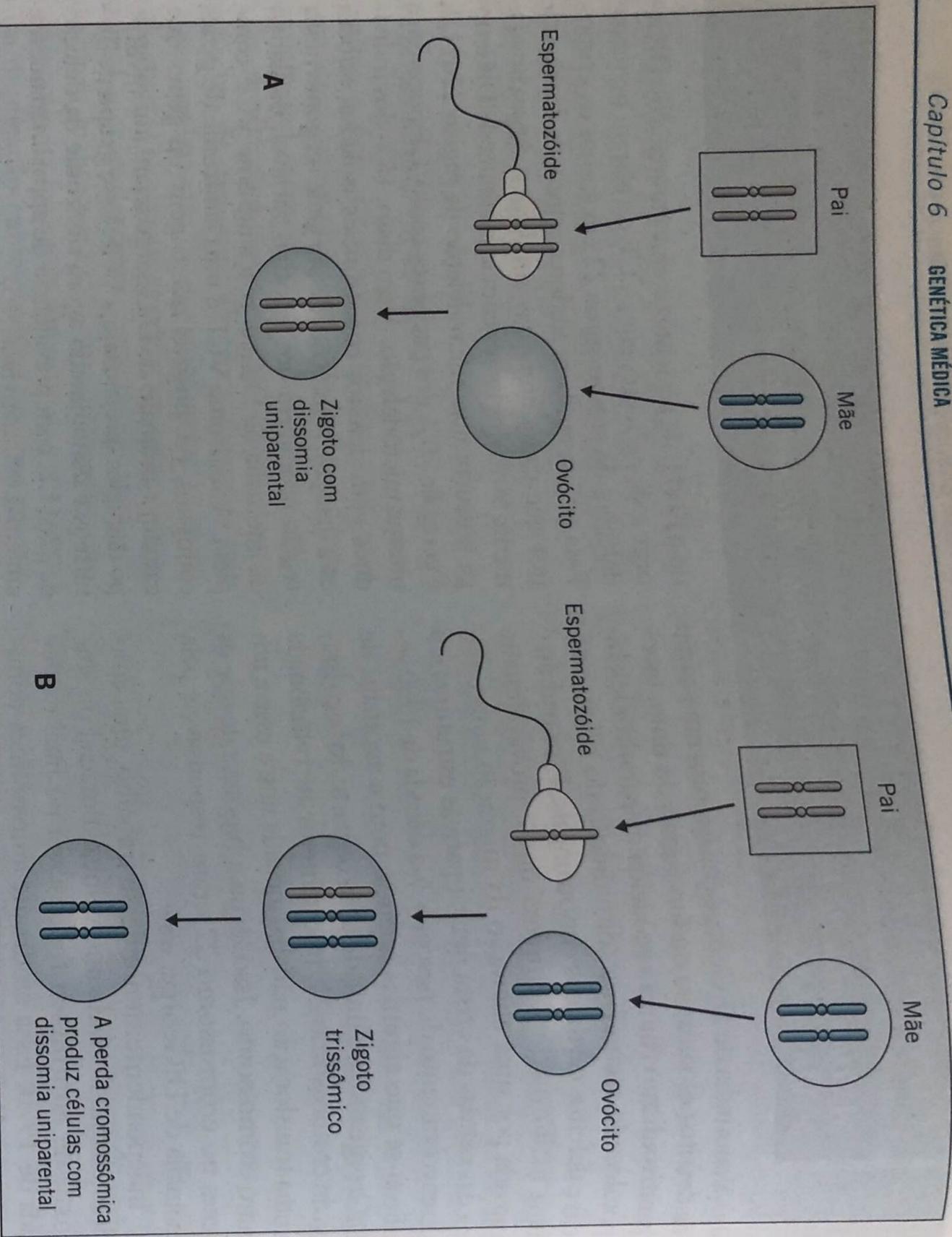
Cerca de 90% dos indivíduos com a síndrome da deleção de 22q11.2 exibem a mesma deleção de uma região que contém cerca de 30 genes. Outros 8% possuem uma deleção menor, de 1,5 Mb, localizada dentro da mesma região de 3 Mb. Ambas as regiões de 1,5 e de 3 Mb são flanqueadas por repetições de baixa cópia que parecem promover *crossing* desigual e, portanto, deleção, nessa região.

Esse exemplo ilustra como os estudos citogenéticos podem demonstrar relações biológicas potenciais entre síndromes genéticas. Estudos adicionais estão em andamento para identificar os genes individuais que causam a anomalia de DiGeorge e a VCF.

pia (Fig. 6.19). Se o genitor contribuiu com duas cópias de um homólogo, a condição é denominada **isodissomia**. Se o genitor contribuiu com uma cópia de cada homólogo, ela é denominada **heterodissomia**. Isodissomia ou heterodissomia de um cromossomo imprintado pode causar doenças como a síndrome de Prader-Willi (i.e., a herança de duas cópias da mãe e nenhuma do pai significa que o indivíduo não recebe genes ativos paternos na região imprintada; veja o Capítulo 4). A isodissomia

pode resultar em doença autossômica recessiva na prole de um genitor heterozigoto se o genitor contribuir com duas cópias do cromossomo homólogo que contém a mutação causadora da doença (veja a Fig. 6.19).

A dissomia uniparental pode surgir de várias maneiras. Por exemplo, uma concepção trissômica pode perder um dos cromossomos extra, resultando em um embrião que possui duas cópias do cromossomo originado por um dos genitores. A dissomia pode



**FIGURA 6.19** ■ Dois mecanismos que podem produzir dissomia uniparental. **A**, não-disjunção paterna produz um espermatozoide com duas cópias de um cromossomo específico, e a não-disjunção materna produz um óvulo sem nenhuma cópia do mesmo cromossomo. O zigoto resultante possui duas cópias do cromossomo do pai e nenhuma cópia do cromossomo da mãe (neste exemplo o pai contribui com ambos os cromossomos, mas também é possível que a mãe possa contribuir com ambos os cromossomos). **B**, Não-disjunção (na mãe, neste exemplo) resulta em um zigoto trissômico. A perda do cromossomo paterno durante a mitose produz células embrionárias que possuem duas cópias do cromossomo da mãe.

também resultar da união de um gameta que contém duas cópias de um cromossomo específico com um gameta que não contém nenhuma cópia daquele cromossomo (veja a Fig. 6.19). No início do desenvolvimento embrionário, células com dissomia uniparental podem ser produzidas por erros mitóticos, tais como perda cromossômica com subsequente duplicação do cromossomo homólogo. A dissomia uniparental foi observada em várias condições, além das síndromes de Prader-Willi e Angelman. Entre elas, fibrose cística (veja o Capítulo 4), síndrome de Russell-Silver, hemofilia A (veja o Capítulo 5) e a síndrome de Beckwith-Wiedemann (veja os Capítulos 4 e 14).

## Duplicações

Uma trissomia parcial, ou **duplicação**, de material genético pode ser vista na prole de indivíduos que

portam uma translocação recíproca. Duplicações podem também ser causadas por *crossing desigual* durante a meiose, como descrito para os loci da vi-são em cores ligados ao X (veja o Capítulo 5) e para a doença de Charcot-Marie-Tooth (veja o Capítulo 3). As duplicações tendem a produzir consequências menos sérias do que as deleções, novamente ilustrando o princípio de que a perda de material genético é mais séria do que um excesso de material genético.

■ As duplicações podem surgir de *crossing desigual* ou podem ocorrer entre a prole de portadores de translocação recíproca. As duplicações geralmente produzem consequências menos sérias do que as deleções.

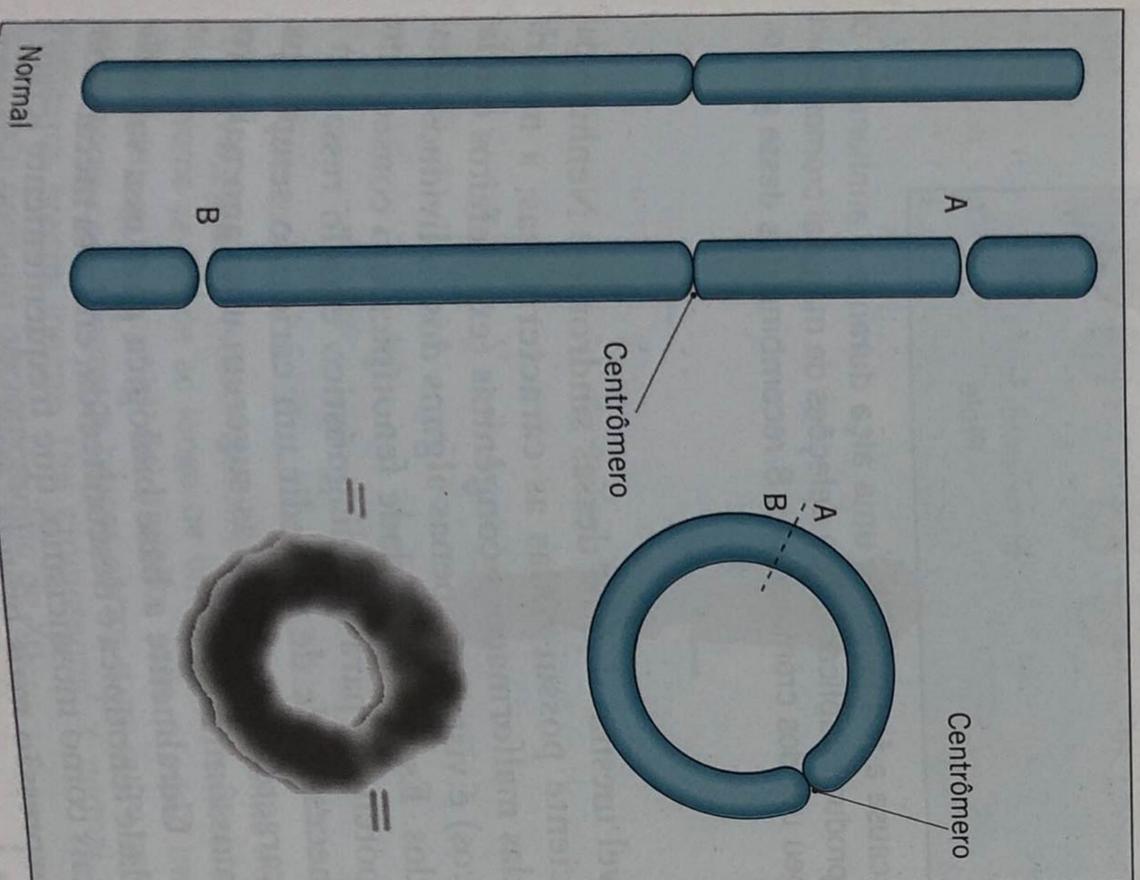
## Cromossomos em Anel

As deleções algumas vezes ocorrem em ambas as pontas de um cromossomo. As terminações reman-

nescentes do cromossomo podem então se fundir, formando um **cromossomo em anel** (Fig. 6.20). O cariótipo de uma mulher com um cromossomo X em anel seria 46,X,r(X). Se o cromossomo em anel inclui o centrômero, ele pode frequentemente continuar através da divisão celular, mas sua estrutura pode criar dificuldades. Os cromossomos em anel são frequentemente perdidos, resultando em monossomia para o cromossomo pelo menos em algumas células (i.e., pode ser visto mosaïcismo para o cromossomo em anel). Cromossomos em anel foram descritos em pelo menos um caso para cada um dos autosomos humanos.

## Inversões

Uma **inversão** é o resultado de duas quebras em um cromossomo seguidas pela reinserção do fragmento perdido em seu sítio original, mas na ordem invertida. Assim, um cromossomo simbolizado como ABCDEFG poderia se tornar ABEDCFG após uma inversão. Se a inversão inclui o centrômero, ela é denominada **inversão pericêntrica**. Inversões que não envolvem o centrômero são denominadas **inversões paracêntricas**.



**FIGURA 6.20** ■ Ambas as pontas de um cromossomo podem ser perdidas, deixando terminações adesivas que se ligam uma à outra, formando um cromossomo em anel. Um cromossomo 12 em anel é mostrado aqui.

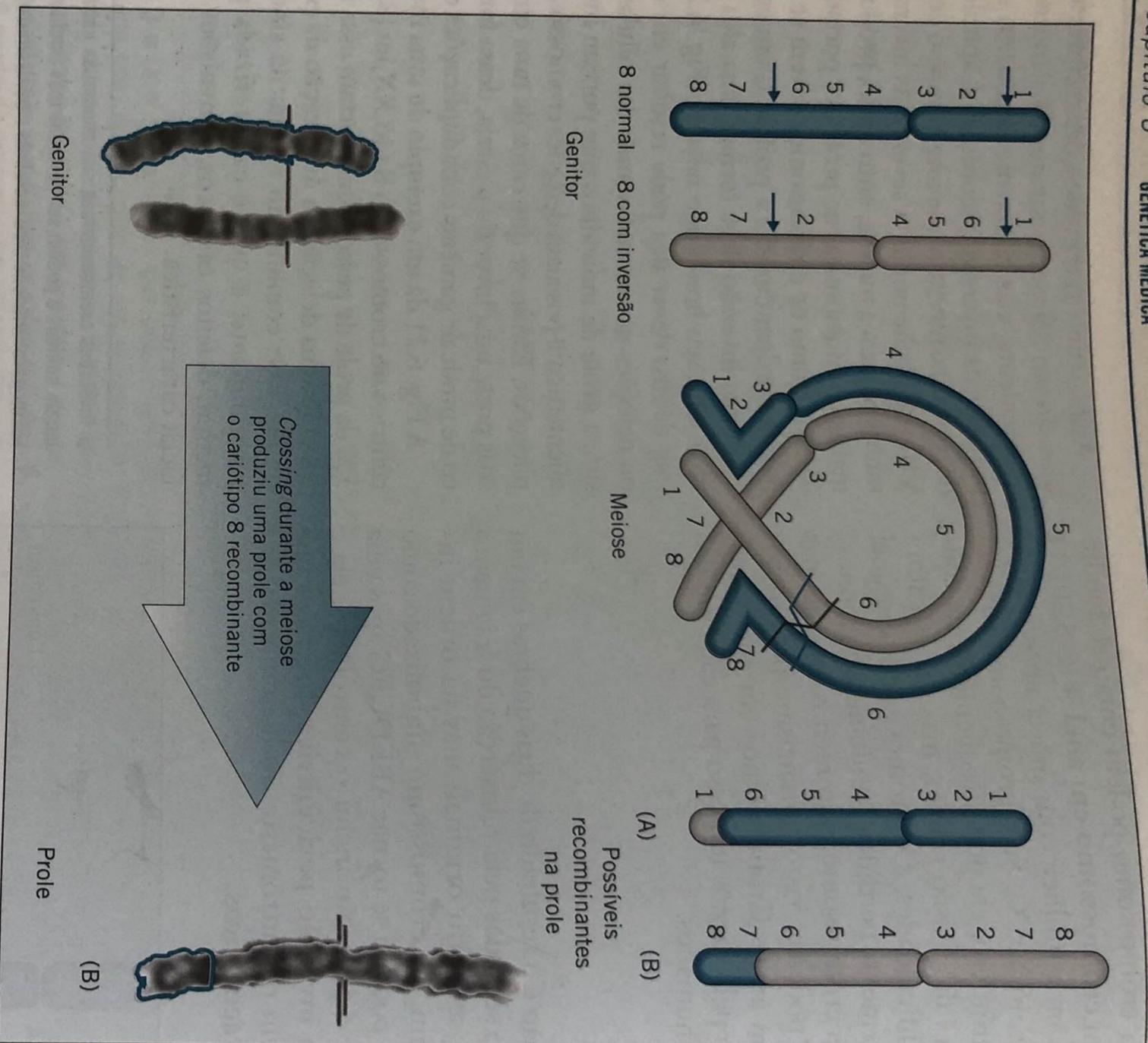
Assim como as translocações recíprocas, as inversões são um rearranjo estrutural balanceado. Consequentemente, elas raramente produzem doenças no portador da inversão (recorde do Capítulo 5, contudo, que uma inversão que interrompe o gene do fator VIII produz hemofilia A severa). As inversões podem interferir com a meiose, entretanto, produzindo anormalias cromossômicas na prole dos portadores da inversão. Como os cromossomos devem se alinhar em perfeita ordem durante a prófase I, um cromossomo com uma inversão deve formar uma alça para se alinhar com seu homólogo normal (Fig. 6.21). O *crossing* dentro dessa alça pode resultar em duplicações ou deleções nos cromossomos das células-filhas. Assim, a prole de indivíduos que portam inversões frequentemente possuem deleções cromossômicas ou duplicações. Estima-se que cerca de uma em 1.000 pessoas porte uma inversão e esteja, dessa forma, em risco de produzir gametas com duplicações ou deleções.

A Fig. 6.21 dá um exemplo de uma inversão pericêntrica no cromossomo 8 (46,XX,inv[8]). Cerca de 5% da prole de pessoas que portam essa inversão receberão uma deleção ou duplicação da porção distal de 8q. Essa combinação resulta na síndrome do 8 recombinante, a qual é caracterizada por retardo mental, defeitos cardíacos, convulsões e aparência facial característica. [www](http://www)

■ Inversões cromossômicas são anomalias estruturais relativamente comuns e podem ser pericêntricas (incluindo o centrômero) ou paracêntricas (não incluindo o centrômero). Genitores com inversões são geralmente normais no fenótipo, mas podem produzir proles com deleções ou duplicações.

## Isocromossomos

Algumas vezes um cromossomo se divide ao longo do eixo perpendicular ao seu eixo normal de divisão (Fig. 6.22). O resultado é um **isocromossomo**, um cromossomo que tem duas cópias de um braço e nenhuma cópia do outro. Como o material genético é substancialmente alterado, os isocromossomos da maioria dos cromossomos são letais. A maioria dos isocromossomos observados em nativos envolve o cromossomo X, e bebês com o isocromossomo Xq (46,X,i[Xq]) normalmente possuem características da síndrome de Turner. O isocromossomo 18q, que produz uma cópia extra do braço longo do cromossomo 18, foi observado em bebês com a síndrome de Edwards. Embora a maioria dos isocromossomos pareça ser formada por falhas na divisão, eles podem também ser criados por translocações Robertsonianas de cromossomos acrocêntricos homólogos (ex., uma translocação robertsoniana dos dois braços longos do cromossomo 21).



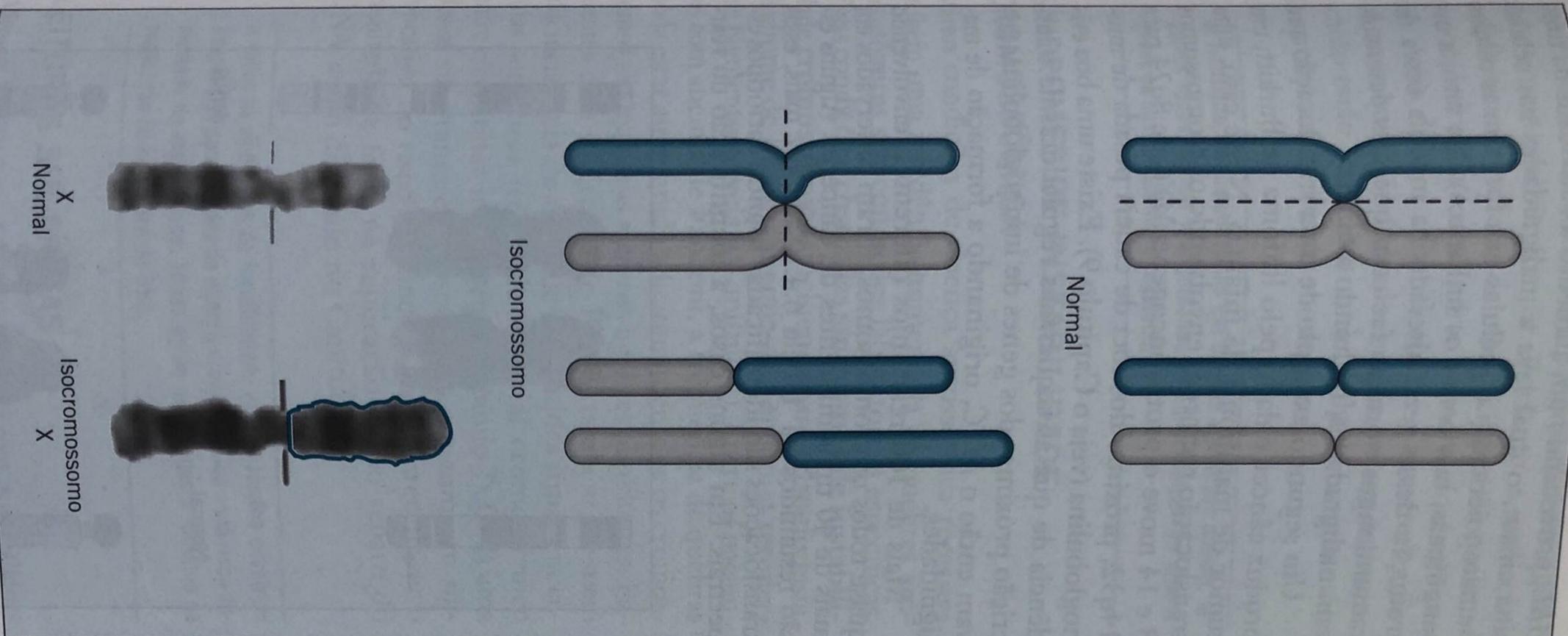
**FIGURA 6.21** ■ Uma inversão pericêntrica no cromossomo 8 causa a formação de uma alça durante o alinhamento de cromossomos homólogos na meiose. O *crossing* nessa alça pode produzir duplicações ou deleções de material cromossômico no gameta resultante. A prole na parte inferior da figura recebeu um dos cromossomos 8 recombinantes desse genitor.

## ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS E FENÓTIPOS CLÍNICOS

Como vimos, a maioria das aberrações autossômicas induz padrões consistentes de múltiplas malformações, anomalias menores e variações fenotípicas com graus variáveis de retardo no desenvolvimento. Embora as características individuais sejam normalmente não-específicas (ex., pregas simiescas podem ser vistas tanto na síndrome de Down quanto na trissomia do 18), o padrão geral de características em geral é suficientemente distinto para permitir um diagnóstico clínico. Isso é especialmente verdadeiro para as síndromes cromossômicas bem conhecidas: síndrome de Down, síndrome de Edwards, síndrome de Patau e síndrome de Turner. Entretanto, existe variabilidade fenotípica considerá-

vel mesmo dentro dessas síndromes. Nenhum paciente possui todas as características; a maioria das malformações congênitas (ex., defeitos cardíacos) é vista em apenas alguns dos indivíduos afetados. Essa variabilidade fenotípica e o consequente potencial para um diagnóstico errado ressaltam a necessidade de se pedir um cariótipo sempre que características clínicas sugerem uma anomalia cromossômica.

Geralmente a base biológica para essa variabilidade fenotípica é desconhecida, embora mecanismos tais como mosaïcismo, que frequentemente levam à expressão mais branda, estejam sendo descobertos. A base da expressão variável das síndromes cromossômicas será mais bem compreendida na medida em que os genes individuais envolvidos nessas anomalias forem identificados e caracterizados.



**FIGURA 6.22** ■ Um isocromossomo é formado quando um cromossomo se divide ao longo de um eixo perpendicular para o seu eixo normal de divisão. Isso produz um cromossomo com apenas os braços curtos e um outro com apenas os braços longos. Um cromossomo X normal é comparado com um isocromossomo de Xq.

Apesar da variabilidade das síndromes cromossômicas, é possível fazer várias generalizações:

1. A maioria das anomalias cromossômicas (especialmente aquelas envolvendo autosso-mos) está associada a um atraso no desenvolvimento em crianças e retardo mental em outros indivíduos. Isso reflete o fato de que um grande número de genes humanos, talvez 1/3 ou mais do total, participa do desenvolvimento do sistema nervoso central. Dessa forma, uma anomalia cromossômica, que tipicamente pode afetar centenas ou milhares de genes, muito provavelmente envolve genes que afetam o desenvolvimento do sistema nervoso.
2. A maioria das síndromes cromossômicas envolve alterações de morfogênese facial que produzem traços faciais característicos. Por essa razão, o paciente frequentemente lembra outros indivíduos com o mesmo distúrbio mais do que os membros de sua própria família. Normalmente as características faciais e as anomalias menores da cabeça e dos membros são os melhores indicadores para ajudar no diagnóstico (veja o Capítulo 14).
3. Atraso no crescimento (estatura baixa e/ou pouco ganho de peso nos lactentes) é comumente visto nas síndromes autossômicas.
4. Malformações congênitas, especialmente defeitos cardíacos congênitos, ocorrem com frequência aumentada na maioria dos distúrbios cromossômicos autossômicos. Esses defeitos ocorrem em padrões específicos. Por exemplo, enquanto os canais AV e as VSDs são comuns em crianças com síndrome de Down, outros defeitos cardíacos congênitos, tais como coarctação da aorta e ventrículo esquerdo hipoplásico (pouco desenvolvido), são raramente vistos nessas crianças, mas podem ser vistos naquelas com síndrome de Turner.

As indicações clínicas mais comuns para uma análise cromossômica são um recém-nascido com múltiplas malformações congênitas ou uma criança com retardo no desenvolvimento. Um resumo das situações clínicas nas quais uma avaliação cromossômica deveria ser considerada é dado no Quadro 6.1.

■ **Anomalias cromossômicas tipicamente resultam em atraso no desenvolvimento, retardo mental, traços faciais característicos e vários tipos de malformações congênitas. Apesar de alguma sobreposição de características fenotípicas, muitas anomalias cromossômicas podem ser reconhecidas por exame clínico.**

**QUADRO 6.1**
**Indicações para a Realização de Análise Cromossômica**

- Pessoas com suspeita de uma síndrome cromossômica reconhecível (p. ex., síndrome de Down)
- Pessoas com um padrão não-reconhecível de duas ou mais malformações
- Pessoas com genitália ambígua
- Retardo mental ou atraso no desenvolvimento em crianças que são dismórficas ou possuem múltiplas anomalias físicas
- Pais e crianças de pessoas com translocações cromossômicas, deleções ou duplicações
- Bebês natimortos com malformações ou sem razão reconhecível para a morte fetal
- Mulheres com baixa estatura proporcional e amenorréia primária
- Homens com testículos pequenos ou ginecomastia significativa

## CITOGENÉTICA DO CÂNCER

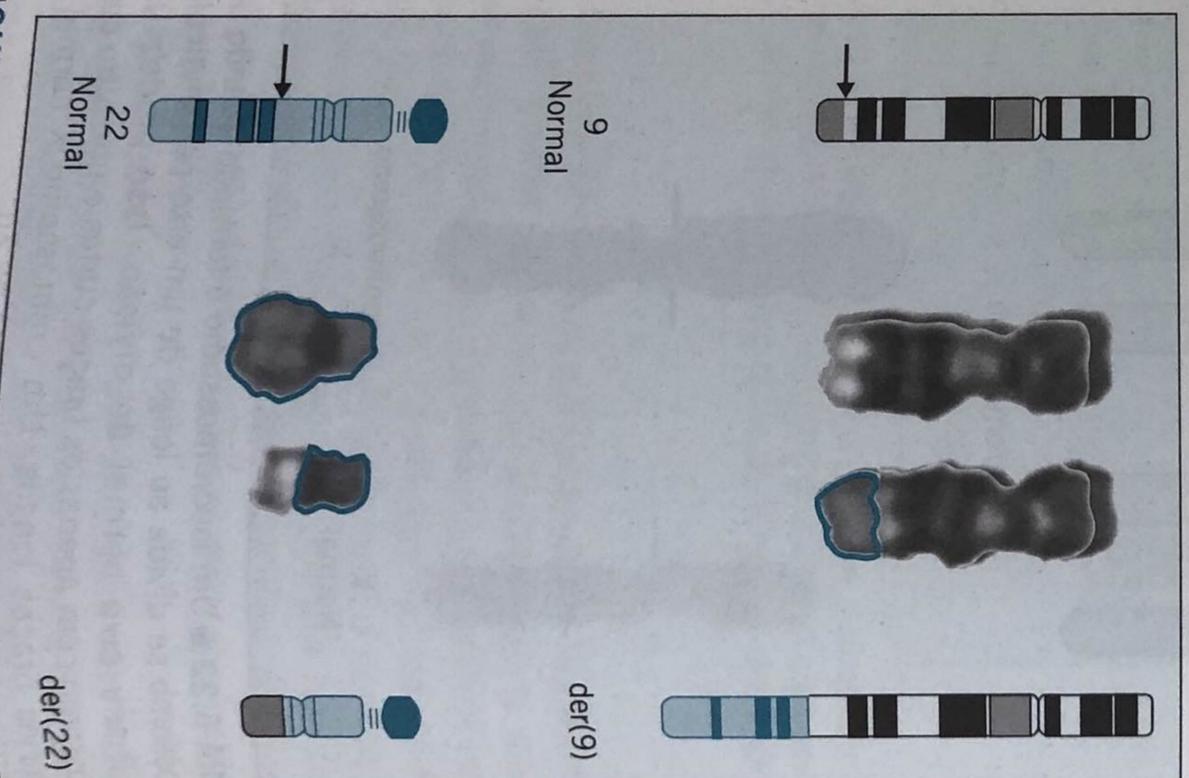
A maioria das síndromes de anomalia cromossômica é causada por erros que ocorrem no processo meiótico que leva à formação dos gametas. Rearranjos cromossômicos em células somáticas são responsáveis por vários cânceres importantes nos seres humanos. O primeiro a ser reconhecido foi uma alteração cromossômica vista consistentemente em pacientes com leucemia mielóide crônica (CML). Inicialmente foi sugerido que a alteração cromossômica era uma deleção do braço longo do cromossomo 21 ou do cromossomo 22. Com o desenvolvimento subsequente das técnicas de bandamento cromossômico, a anomalia foi identificada como uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22. O **cromossomo Philadelphia**, como essa translocação é comumente conhecida, consiste em uma translocação da maior parte do cromossomo 22 para o braço longo do cromossomo 9. Uma pequena porção distal de 9q, por sua vez, é translocada para o cromossomo 22. O efeito final é um cromossomo 22 menor, o que explica porque o cromossomo Philadelphia foi inicialmente considerado uma deleção. Essa translocação (Fig. 6.23) é vista na maioria dos casos de CML. [www](http://www.wwww)

Muito foi aprendido sobre os efeitos dessa translocação pelo isolamento de genes que são localizados próximo aos **pontos de quebra** da translocação (i.e., os locais do cromossomo onde ocorrem as quebras que precedem a translocação). Um proto-oncogene chamado *ABL* é movido de sua posição normal em 9q para 22q. Isso altera o produto do gene

*ABL*, provocando um aumento da atividade da tirosina cinase, o qual leva a malignidades nas células hematopoiéticas (i.e., células que formam as células sanguíneas, tais como os linfócitos). De fato, a introdução desse gene alterado na medula óssea de camundongos normais faz com que eles desenvolvam malignidades, incluindo a CML.

Um segundo exemplo de uma translocação que produz câncer é dado pelo linfoma de Burkitt, um tumor de mandíbula da infância. Nesse caso, uma translocação recíproca envolvendo os cromossomos 8 e 14 move o proto-oncogene *MYC* de 8q24 para 14q32, próximo dos loci de cadeia pesada de imunoglobulina (veja o Capítulo 9). Existe uma boa evidência de que as seqüências reguladoras da transcrição próximas dos genes de imunoglobulinas ativam então o *MYC*, originando a formação de malignidades.

Mais de 100 rearranjos diferentes, envolvendo quase todos os cromossomos, foram observados em mais de 40 tipos diferentes de cânceres. Alguns estão resumidos na Tabela 6.4. Cada vez mais, essas translocações são identificadas usando cariótipos espectrais. Em alguns casos, a identificação do rear-



**FIGURA 6.23** ■ Uma translocação recíproca entre o cromossomo 22 e o braço longo do cromossomo 9 (o chamado cromossomo Philadelphia). A ocorrência dessa translocação em células hematopoiéticas pode produzir leucemia mielóide crônica.

ranjo cromossômico leva a um prognóstico mais preciso e a uma melhor terapia. Portanto, a avaliação citogenética das células da medula óssea de pacientes com leucemia é uma parte rotineira do diagnóstico. Além disso, a identificação e a caracterização dos genes que estão alterados em síndromes de translocação estão levando a uma melhor compreensão da carcinogênese de um modo geral.

■ **Translocações balanceadas em células somáticas podem, algumas vezes, causar malignidades por interromper ou alterar genes ou suas seqüências reguladoras.**

## SÍNDROMES DE INSTABILIDADE CROMOSSÔMICA

Várias condições de doença autossômica recessiva exibem uma incidência aumentada de quebras cromossômicas sob condições laboratoriais específicas. Essas condições, chamadas **síndromes de instabilidade cromossômica**, incluem ataxia-telangiectasia, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi e xeroderma pigmentoso (veja o Capítulo 2). Entre os pacientes com anemia de Fanconi, a frequência de quebras pode estar aumentada adicionalmente se os cromossomos são expostos a certos agentes alquilantes. Pacientes com síndrome de Bloom também possuem alta incidência de troca de cromátides irmãs em células somáticas (troca de material cromossômico entre cromátides-irmãs; veja o Capítulo 2). Cada uma dessas síndromes está associada a um aumento significativo no risco de câncer. Todas parecem ser o resultado de falha na replicação ou no reparo do DNA, como discutido no Capítulo 2.

■ **Todas as síndromes de instabilidade cromossômica envolvem frequências aumentadas de quebra cromossômica e um risco aumentado de malignidade. Todas estão associadas a defeitos na replicação ou no reparo do DNA.**

## LEITURAS SUGERIDAS

- Allanson JE, Graham GE (2002) Sex chromosome abnormalities. In: Rimoin DL, Connor JM, Peyeriz RE, Korf BR (eds) *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 4th ed. Vol 1. Churchill Livingstone, London, pp 1184-1201
- Baty BJ, Blackburn BL, Carey JC (1994a) Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: I. Growth, physical assessment, medical histories, survival, and recurrence risk. *Am J Med Genet* 49:175-188
- Baty BJ, Jorde LB, Blackburn BL, Carey JC (1994b) Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: II. Psychomotor development. *Am J Med Genet* 49:189-194

**TABELA 6.4 ■ Alterações Citogenéticas Específicas Observadas em Leucemias e Tumores Sólidos Selecionados**

Tipo	Aberração Cromossômica mais Comum
<i>Leucemias</i>	
Leucemia mielóide crônica	t(9;22)(q34;q11)
Leucemia mieloblástica aguda	t(8;21)(q22;q22)
Leucemia promielocítica aguda	t(15;17)(q22;q11-12)
Leucemia mielóide aguda	+8,-7,-5,del(5q),del(20q)
Leucemia linfocítica aguda	t(12;21)(p13;q22)
<i>Tumores Sólidos</i>	
Linfoma de Burkitt	t(8;14)(9q24;q32)
Sarcoma de Ewing	t(11;22)(q24;q12)
Meningioma	Monossomia do 22
Retinoblastoma	Del(13)(q14)
Tumor de Wilms	Del(11)(p13)
Neuroblastoma	Amplificação do <i>N-myc</i>
Câncer de mama	Amplificação do <i>Her2/Neu</i>

- Bayani J, Squire JA (2001) Advances in the detection of chromosomal aberrations using spectral karyotyping. *Clin Genet* 59:65-73
- Carpenter NJ (2001) Molecular cytogenetics. *Semin Pediatr Neurol* 8:135-146
- Gotz MJ, Johnstone EC, Ratcliffe SG (1999) Criminality and antisocial behaviour in unselected men with sex chromosome abnormalities. *Psychol Med* 29:953-962
- Hassold T, Hunt P (2001) To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet* 2:280-291
- Hassold T, Sherman S (2000) Down syndrome: genetic recombination and the origin of the extra chromosome 21. *Clin Genet* 57:95-100
- Hunt PA, Hassold TJ (2002) Sex matters in meiosis. *Science* 296:2181-2183
- Jackson L (2002) Cytogenetics and molecular cytogenetics. *Clin Obstet Gynecol* 45:622-639; discussion 730-732
- Knight SJ, Flint J (2000) Perfect endings: a review of subtelomeric probes and their use in clinical diagnosis. *J Med Genet* 37:401-409
- Lee C, Lemyre E, Miron PM, Morton CC (2001) Multicolor fluorescence in situ hybridization in clinical cytogenetic diagnostics. *Curr Opin Pediatr* 13:550-555
- Lindsay EA (2001) Chromosomal microdeletions: dissecting del22q11 syndrome. *Nat Rev Genet* 2:858-868
- McDermid HE, Morrow BE (2002) Genomic disorders on 22q11. *Am J Hum Genet* 70:1077-1088
- Morris CA, Mervis CB (2000) Williams syndrome and related disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 1:461-484
- Ostler H (2001) Sex determination: lessons from families and embryos. *Clin Genet* 59:207-215
- Ranke MB, Saenger P (2001) Turner's syndrome. *Lancet* 358:309-314

- Reeves RH, Baxter LL, Richtsmeier JT (2001) Too much of a good thing: mechanisms of gene action in Down syndrome. *Trends Genet* 17:83-88
- Robinson WP (2000) Mechanisms leading to uniparental disomy and their clinical consequences. *Bioessays* 22:452-459
- Ross JL (2001) The adult consequences of pediatric endocrine disease: II. Turner syndrome. *Growth Genet Hormones* 17:1-8
- Rowley JD (2000) Cytogenetic analysis in leukemia and lymphoma: an introduction. *Semin Hematol* 37:315-319
- Roylance R (2002) Methods of molecular analysis: assessing losses and gains in tumours. *Mol Pathol* 55:25-28
- Shi Q, Martin RH (2000) Aneuploidy in human sperm: a review of the frequency and distribution of aneuploidy, effects of donor age and lifestyle factors. *Cytogenet Cell Genet* 90:219-226
- Smyth CM (1999) Diagnosis and treatment of Klinefelter syndrome. *Hosp Pract Sept.* 15:111-120
- Spinner NB, Emanuel BS (2002) Deletions and other structural abnormalities of the autosomes. In: Rimoin DL, Connor JM, Peyeritz RE, Korf BR (eds) *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 4th ed. Vol 1. Churchill Livingstone, London, pp 1202-1236

- Stankiewicz P, Lupski JR (2002) Genome architecture, rearrangements and genomic disorders. *Trends Genet* 18:74-82
- Therman E (1993) *Human Chromosomes: Structure, Behavior, Effects*. Springer-Verlag, New York
- Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM (2002) Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet* 359:1019-1025

## RECURSOS NA INTERNET

- European Cytogenetics Association (uma série de URLs para vários *Web sites* de citogenética)  
<http://www.biologia.uniba.it/leca/>
- Mitelman Database of Chromosome Observations in Cancer  
<http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>
- National Association for Down Syndrome (contém muitas URLs para *Web sites* sobre a síndrome de Down)  
<http://www.nads.org/>
- Support Organization for Trisomy 18, 13 and Related Disorders (S.O.F.T.)  
<http://www.trisomy.org/>

## QUESTÕES DE ESTUDO

1. Faça a distinção entre haploidia, diploidia, poliploidia, euploidia e aneuploidia.
2. Explique os usos e as vantagens relativas da FISH, da cariotipagem espectral e da hibridização genômica comparativa (CGH).
3. Descreva três maneiras pelas quais a triploidia pode surgir.
4. Estudos de cariótipos obtidos por diagnóstico pré-natal com 10 semanas de gestação (coleta de amostra de vilosidade coriônica; veja o Capítulo 13) revelam taxas de prevalência de anormalias cromossômicas que diferem daquelas obtidas em cariótipos com 16 semanas de gestação (amniocentese; veja o Capítulo 13). Explique esse fato.
5. Embora condições como síndrome de Down e síndrome de Edwards possam ser diagnosticadas com precisão somente pelo exame clínico, um cariótipo é sempre recomendado. Por quê?
6. Classifique o que se segue, do mais baixo para o mais alto, em termos de risco de produzir uma criança com síndrome de Down:
  1. Mulher de 45 anos de idade sem história familiar prévia de síndrome de Down
  2. Mulher de 25 anos de idade que tenha tido uma criança anterior com síndrome de Down
  3. Homem de 25 anos de idade portador de uma translocação robertsoniana 21/14
  4. Mulher de 25 anos de idade portadora de uma translocação robertsoniana 21/14
  5. Mulheres com o cariótipo 49,XXXXXX já foram relatadas. Explique como esse cariótipo poderia ocorrer.
  6. Um homem com hemofilia A e uma mulher normal produzem uma criança com síndrome de Turner (45,X). A criança tem atividade do fator VIII normal. Em qual dos pais ocorreu o erro meiótico?
  7. Um laboratório de citogenética relata um cariótipo 46,XY,del(8)(p11) para um paciente e um cariótipo 46,XY,dup(8)(p11) para um outro paciente. Com base somente nessa informação, qual o paciente que se espera que seja mais severamente afetado?
  8. Por que translocações em células somáticas algumas vezes levam ao câncer?