

Citogenética Clínica: A Base Cromossômica da Doença Humana

Os dois capítulos anteriores abordaram as doenças monogênicas. Aqui serão consideradas as doenças causadas por alterações no número ou na estrutura dos cromossomos. A área de estudo dos cromossomos e suas anormalidades é chamada de **citogenética**.

As **anormalidades cromossômicas** são responsáveis por uma fração significativa das doenças genéticas, ocorrendo aproximadamente em um a cada 150 nascidos vivos. São a principal causa conhecida de deficiência intelectual e de perdas gestacionais. As anormalidades cromossômicas são encontradas em 50% dos abortos espontâneos de primeiro trimestre e em 20% dos de segundo trimestre. Assim, trata-se de uma causa importante de morbidade e mortalidade.

Como em outras áreas da genética médica, os avanços na genética molecular contribuíram para novas descobertas no campo da citogenética. Por exemplo, as técnicas moleculares permitiram a identificação de anomalias cromossômicas, como as deleções que afetam regiões muito pequenas. Em muitos casos, genes específicos que contribuem para o fenótipo das síndromes citogenéticas estão sendo identificados. Além disso, a capacidade de identificar polimorfismos no DNA dos pais e dos filhos tem permitido a pesquisadores determinar se um cromossomo anormal é derivado do pai ou da mãe. Isto aumentou a compreensão sobre as bases biológicas dos erros meióticos e anormalidades cromossômicas.

Neste capítulo, discutiremos as anormalidades de número e estrutura dos cromossomos. Reveremos a base genética da determinação do sexo, examinaremos o papel das alterações cromossômicas no câncer e discutiremos diversas doenças causadas por instabilidade cromossômica. Serão enfatizadas as novas contribuições da genética molecular para a citogenética.

TECNOLOGIA CITOGÊNÉTICA E NOMENCLATURA

Embora fosse possível visualizar os cromossomos com microscópios desde a metade do século XIX, era muito difícil observar os cromossomos individuais. Assim era difícil contar o número de cromossomos em uma célula ou examinar anormalidades estruturais. No início da década de 1950, diversas técnicas foram desenvolvidas, melhorando nossa capacidade de observação dessas estruturas. Estas incluíram o uso de venenos do fuso como a **colchicina** e o **colcemide**, que interrompem células somáticas em divisão na metáfase, quando os cromossomos apresentam condensação máxima e são mais fáceis de visualizar; o uso de uma solução hipotônica (pobre em sal), que causa entumescimento celular, ruptura do núcleo e uma melhor separação dos cromossomos individuais; e o

uso de materiais corantes que são absorvidos de modo diferente em partes diferentes dos cromossomos, produzindo, assim, as bandas claras e escuras características que ajudam a identificar cada cromossomo.

▶ Nossa capacidade de estudar cromossomos melhorou com a visualização dos cromossomos na metáfase por meio de soluções hipotônicas que promovem um entumescimento nuclear, e por técnicas de coloração que marcam as bandas cromossômicas.

Os cromossomos são normalmente analisados por meio da coleta de um tecido vivo (geralmente sangue), que é cultivado por um período de tempo adequado (na maioria das vezes de 48 a 72 horas para os linfócitos do sangue periférico), adição de colcemide para interromper a metáfase, coleta das células, ruptura do núcleo celular com uma solução hipotônica, colocação do sedimento celular em uma lâmina, coloração com um corante específico e fotografia dos cromossomos metafásicos espalhados na lâmina. As imagens dos 22 pares de autossomos são colocadas de acordo com os seus tamanhos e os cromossomos sexuais ficam no canto direito. Tal exibição ordenada dos cromossomos é chamada de **cariograma** ou **cariótipo** (Fig. 6-1) (O termo *cariótipo* refere-se ao número e tipo de cromossomos presentes em um indivíduo, e o *cariograma* é frequentemente utilizado para designar a imagem impressa dos cromossomos.) Atualmente são utilizados programas computadorizados de análise de imagens para visualizar os cromossomos.

Além da classificação pelo tamanho, os cromossomos também são classificados de acordo com a posição do centrômero. Caso o centrômero esteja próximo ao centro do cromossomo, é chamado de **metacêntrico** (Fig. 6-2). Um cromossomo **acrocêntrico** tem o centrômero próximo à extremidade e o cromossomo com centrômero entre o meio e a extremidade é chamado **submetacêntrico**. A extremidade de cada cromossomo é o **telômero**. O braço curto do cromossomo é chamado de *p* (de pequeno) e o braço longo é chamado de *q*. Nos cromossomos metacêntricos, nos quais os braços têm aproximadamente o mesmo comprimento, os braços *p* e *q* são designados por convenção.

▶ Cariótipo, ou cariograma, é uma representação dos cromossomos organizados de acordo com o seu tamanho. Dependendo da posição do centrômero, um cromossomo pode ser acrocêntrico, submetacêntrico ou metacêntrico.

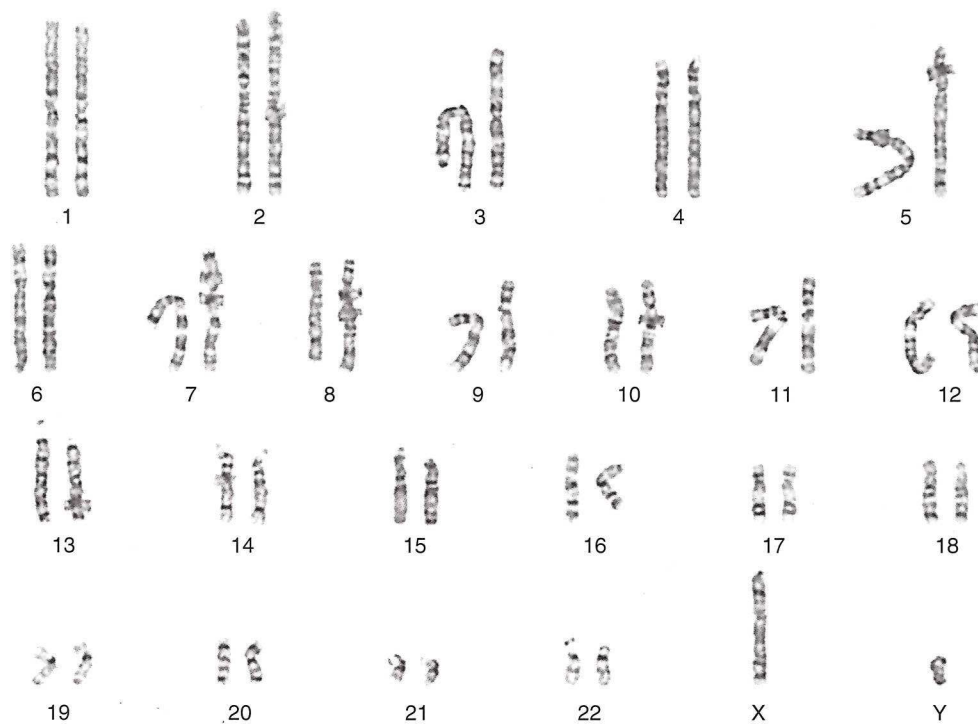


FIGURA 6-1 Cariograma (cariótipo) com cromossomos bandeados de homem normal. Os cromossomos metafásicos bandeados são dispostos do maior para o menor.

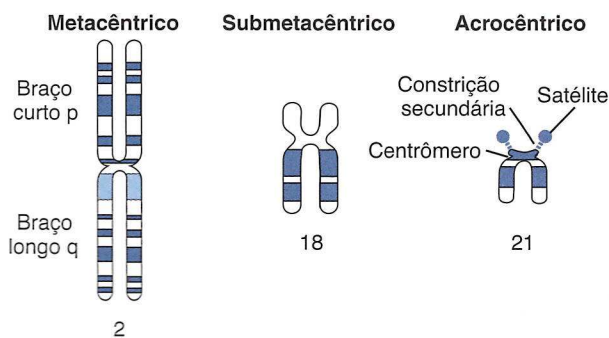


FIGURA 6-2 Cromossomos metacêntricos, submetacêntricos e acrocêntricos. Observe as constrições secundárias e satélites presentes nos braços curtos dos cromossomos acrocêntricos.

Um cariótipo feminino normal é designado 46,XX; um cariótipo masculino normal é designado 46,XY. A nomenclatura para as diversas anormalidades cromossômicas encontra-se resumida na Tabela 6-1 e está indicada para cada condição discutida neste capítulo.

Bandamento Cromossômico

Os primeiros cariótipos foram úteis para contar o número de cromossomos, mas as anormalidades estruturais, como rearranjos equilibrados ou deleções cromossômicas pequenas, eram muitas vezes indetectáveis. As técnicas de coloração foram desenvolvidas na década de 1970 para produzir bandas cromossômicas características dos cariótipos modernos. O **bandamento cromossômico** ajuda muito na detecção de deleções, duplicações e outras alterações estruturais, e facilita a

identificação correta de cada um dos cromossomos. As principais bandas em cada cromossomo são numeradas de maneira padronizada (Fig. 6-3). Por exemplo, 14q32 se refere à banda 2, da região 3, do braço longo do cromossomo 14. As sub-bandas são designadas por pontos decimais em seguida ao número da banda (p. ex., 14q32.3 é a sub-banda 3, da banda 2).

Diversas técnicas de bandas cromossômicas são empregadas nos laboratórios de citogenética. A **banda com quinacrina** (banda Q) foi o primeiro método de coloração utilizado que produziu padrões específicos de bandamento. Esse método requer microscopia de fluorescência e não é mais tão amplamente utilizado como é a **banda de Giemsa** (banda G). Para produzir as bandas G, o corante Giemsa é colocado depois das proteínas cromossômicas serem parcialmente digeridas por tripsina. A **banda reversa** (banda R) requer tratamento com calor e inverte o padrão de bandas claro e escuro típico que é observado nas bandas G e Q. Esse método é especialmente útil para a coloração das extremidades distais dos cromossomos. Outras técnicas de coloração incluem o **bandamento C** e a coloração das regiões organizadoras nucleolares (**coloração NOR**, de *nucleolar organizing regions stains*). Estes últimos coram especificamente certas porções dos cromossomos. O bandamento C cora a **heterocromatina constitutiva**, que se encontra geralmente próxima ao centrômero, e o NOR evidencia os satélites e as constrições secundárias dos cromossomos acrocêntricos (Fig. 6-2). O **bandamento de alta resolução** envolve a coloração dos cromossomos durante a prófase ou no início da metáfase (prometáfase), antes que atinjam sua condensação máxima. Como os cromossomos na prófase e na prometáfase são mais alongados do que os cromossomos na metáfase, o número de bandas observáveis, considerando-se todos os cromossomos,

TABELA 6-1 Nomenclatura Normal para os Cariótipos Cromossômicos

CARIÓTIPO	DESCRIÇÃO
46,XY	Constituição cromossômica masculina normal
47,XX,+21	Mulher com trissomia do 21, síndrome de Down
47,XY,+21[10]/46,XY[10]	Homem com mosaico de células com trissomia do 21 e células normais (10 células analisadas com cada cariótipo)
46,XY,del,(4)(p14)	Homem com deleção terminal do braço curto do cromossomo 4, a partir da banda p14 até o final
46,XX,dup(5)(p14p15.3)	Mulher com uma duplicação no braço curto do cromossomo 5, da banda p14 até p15.3
45,XY,der(13;14)(q10;q10)	Homem com translocação robertsoniana balanceada entre os cromossomos 13 e 14. O cariótipo mostra que um 13 normal e um 14 normal foram perdidos e substituídos por um cromossomo derivado composto pelos braços longos dos cromossomos 13 e 14
46,XY,t(11;22)(q23;q22)	Homem com uma translocação recíproca balanceada entre os cromossomos 11 e 22. Os pontos de quebra encontram-se em 11q23 e 22q22
46,XX,inv(3)(p21q13)	Uma inversão no cromossomo 3 que se estende de p21 até q13; como inclui o centrômero, trata-se de uma inversão pericêntrica
46,X,r(X)(p22.3q28)	Uma mulher com um cromossomo X normal e um cromossomo X em anel formado pelas quebras nas bandas p22.3 e q28 com fusão subsequente
46,X,i(Xq)	Mulher com um cromossomo X normal e um isocromossomo do braço longo do cromossomo X

aumenta de cerca de 300 a 450 (como na Fig. 6-3) para até cerca de 800. Isto permite a detecção de anormalidades menores que geralmente não são vistas com bandamento convencional.

▶ As bandas cromossômicas ajudam a identificar cada um dos cromossomos e anormalidades cromossômicas estruturais. As técnicas de bandamento incluem quinacrina, Giemsa, C, reversa e NOR. O bandamento de alta resolução, usando cromossomos na prófase ou prometáfase, aumenta o número de bandas observáveis.

Hibridização *in Situ* Fluorescente

Na técnica amplamente usada **hibridização *in situ* fluorescente** (FISH, de *fluorescence in situ hybridization*), um segmento unifilamentoso de DNA marcado (sonda) é colocado junto a cromossomos desnaturados em, prófase, interfase ou metáfase. O pareamento das bases complementares da sonda ocorre apenas com a sequência de DNA complementar em uma localização específica em um dos cromossomos desnaturados (hibridização). Como a sonda é marcada com um corante fluorescente, a localização na qual ocorre a hibridização com os cromossomos do paciente pode ser visualizada com um microscópio de fluorescência. Comumente a técnica de FISH é utilizada para determinar se uma porção de um cromossomo está deletada em um paciente. Em uma pessoa normal, a hibridização da sonda ocorre em dois lugares, refletindo a presença de dois cromossomos homólogos em um núcleo celular somático. Caso a sonda do segmento do cromossomo em questão hibridizar-se apenas com um dos cromossomos do paciente, então é provável que o paciente apresente a deleção na cópia do cromossomo com o qual a sonda não consegue se hibridizar. A técnica de FISH proporciona uma resolução consideravelmente superior em relação às técnicas de bandas de alta resolução; ela é capaz de detectar deleções tão pequenas quanto um milhão de pares de bases (1 Mb). É amplamente usada para detectar síndromes comuns

de deleção, como a síndrome de Prader-Willi (microdeleção de 15q11.2) e a síndrome de Williams (microdeleção de 7q11.2) (discutida mais adiante).

Cópias extras de uma região cromossômica também podem ser detectadas com a técnica de FISH. Neste caso, a sonda hibridiza-se em três ou mais lugares, em vez de apenas dois. Combinações das sondas FISH também podem ser usadas para detectar rearranjos cromossômicos como translocações (ver discussão mais adiante).

A Figura 6-4A mostra o resultado de FISH de uma criança na qual uma pequena parte do braço curto do cromossomo 17 foi perdida. Embora a sonda centrômerica (usada como controle) hibridize com ambas as cópias do cromossomo 17, a sonda correspondente a uma região específica de 17p hibridiza-se apenas em um dos cromossomos 17. Isto demonstra a deleção que causa a síndrome de Smith-Magenis (Fig. 6-4B, ver também a Tabela 6-3 a seguir).

Como a detecção de cromossomos extras ou ausentes por meio da técnica de FISH pode ser realizada com cromossomos na interfase, não é necessário haver estímulo para que as células entrem em divisão para se obter cromossomos metafásicos (um procedimento demorado, necessário para as abordagens microscópicas tradicionais). Isto possibilita maior rapidez nas análises e diagnósticos. A análise por meio de FISH de cromossomos em interfase é usada com frequência na detecção pré-natal de anomalias cromossômicas fetais e na análise de rearranjos cromossômicos em células tumorais.

A técnica de FISH foi ampliada com a utilização de diversas sondas, cada uma marcada com uma cor diferente, de modo que diversas das anormalidades numéricas mais comuns (p. ex., as dos cromossomos 13, 18, 21, X e Y) possam ser testadas simultaneamente na mesma célula. Além disso, técnicas como a **cariotipagem espectral** usam combinações variadas de sondas marcadas com os cinco fluorocromos diferentes, em conjunto com câmeras especiais e programas de processamento de imagens, de modo que cada cromossomo fique com uma cor específica para uma rápida identificação (a coloração com a série de sondas ao longo de todo o seu comprimento é traduzida pelo *software* como uma única cor).

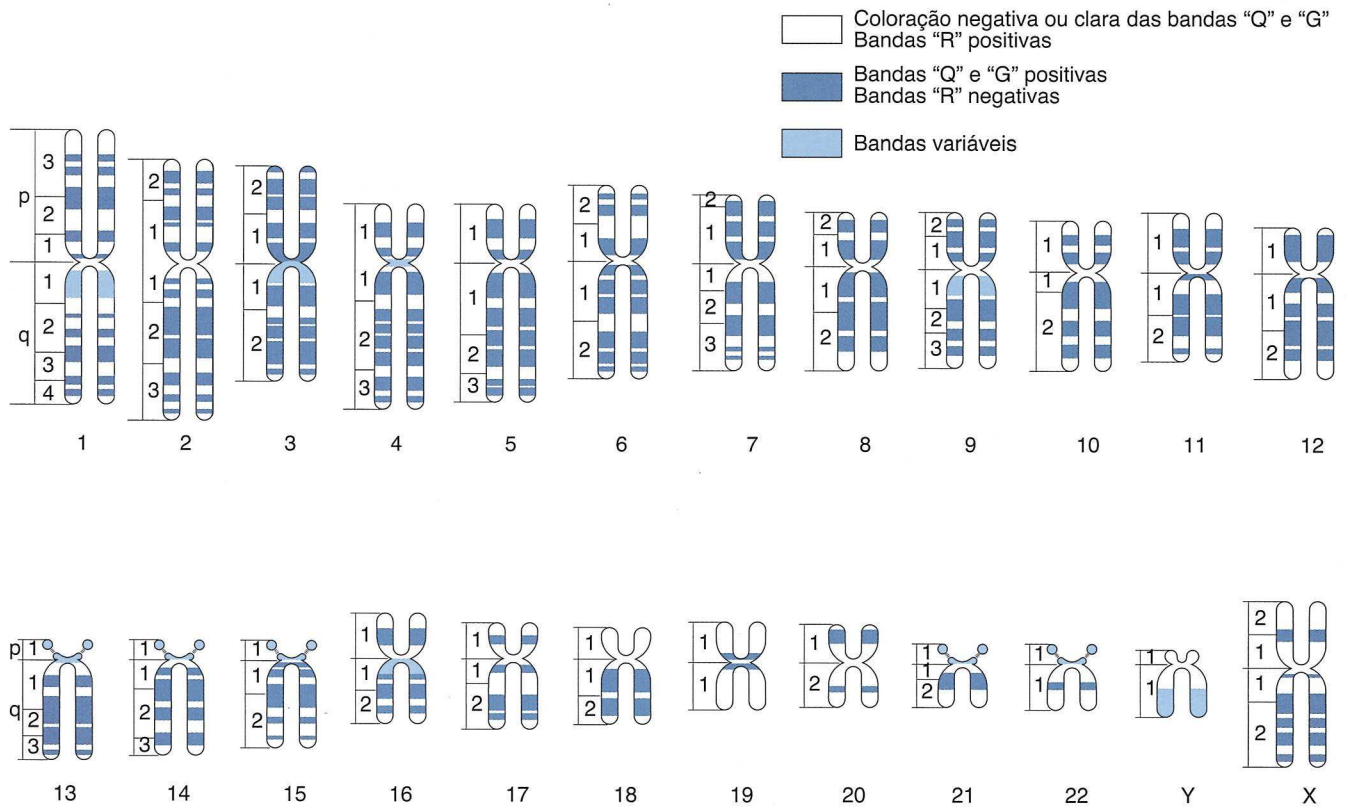


FIGURA 6-3 Representação esquemática do padrão de bandamento de um cariótipo com banda G; 300 bandas estão representadas neste ideograma. Os braços curtos e longos dos cromossomos estão desenhados, e seus segmentos estão numerados de acordo com a nomenclatura padronizada, adotada na Conferência de Paris em 1971. Nesta ilustração, ambas as cromátides irmãs são mostradas em cada cromossomo.



FIGURA 6-4 **A**, Resultado da hibridização *in situ* fluorescente (FISH). As setas mais finas indicam a hibridização (marcação) com a sonda para centrômero do cromossomo 17, e a seta mais larga indica a marcação da sonda que se hibridiza com 17p. A última sonda revela apenas um ponto nesse indivíduo que apresenta a deleção do 17p, que é responsável pela síndrome de Smith-Magenis. (Cortesia de Dr. Arthur Brothman, University of Utah Health Sciences Center.) **B**, Face de um bebê do sexo feminino com a síndrome de Smith-Magenis. Note a frente larga e a face relativamente plana. (Cortesia de Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

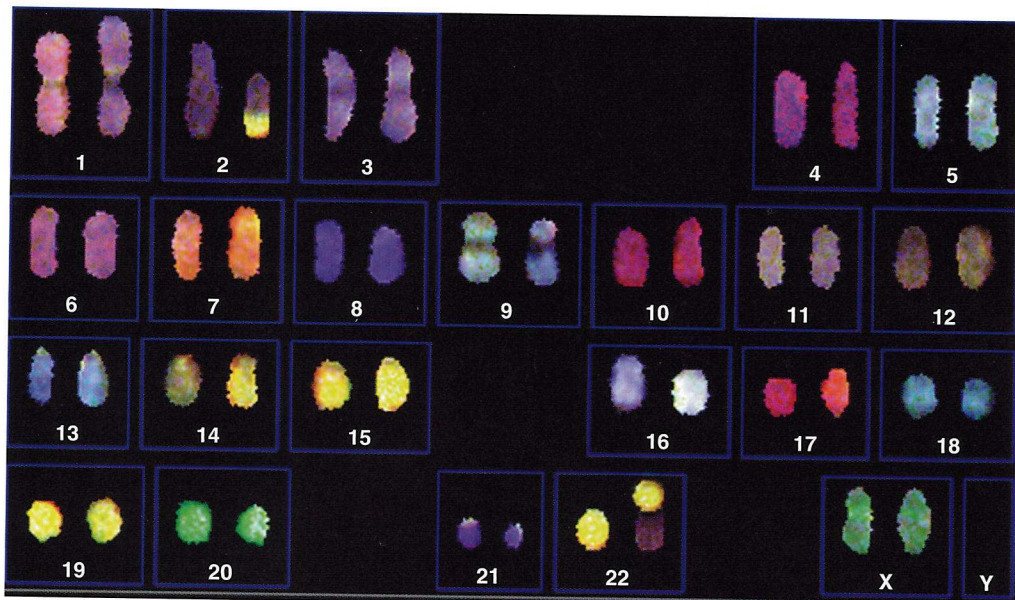


FIGURA 6-5 Cariótipo espectral. Uma aplicação do cariótipo espectral é demonstrada pela identificação de um rearranjo entre os cromossomos 2 e 22. Observe que uma porção do cromossomo 2 (púrpura) trocou de lugar com uma porção do cromossomo 22 (amarelo). (Cortesia de Dr. Arthur Brothman, University of Utah Health Sciences Center.)

Tais imagens podem ser especialmente úteis na identificação de rearranjos cromossômicos menores (Fig. 6-5).

► **FISH é uma técnica em que uma sonda marcada é hibridizada com cromossomos em metáfase, prófase ou interfase. FISH pode ser usada para testar a presença adicional ou a ausência de material cromossômico, assim como rearranjos cromossômicos. A técnica de FISH pode ser ampliada com utilização de múltiplas cores para detectar simultaneamente diversas possíveis alterações cromossômicas numéricas. Múltiplas sondas podem ser usadas para marcar cada cromossomo com uma cor única, facilitando a detecção de rearranjos estruturais.**

Hibridização Genômica Comparativa

Perdas ou duplicações de cromossomos inteiros ou de regiões cromossômicas específicas podem ser detectadas por meio de uma técnica conhecida como **hibridização genômica comparativa** (CGH, *de comparative genomic hybridization*) (Fig. 6-6). O DNA é obtido a partir da fonte a ser testada como, por exemplo, células de um tumor ou células do sangue de um paciente. O DNA é então marcado com uma substância que exibe uma cor (p. ex., vermelho) sob microscopia de fluorescência. O DNA obtido de células controle normais é marcado com uma segunda cor (p. ex., verde). Na versão inicial do CGH, ambos os grupos de DNA são hibridizados com cromossomos metafásicos normais em uma lâmina. Caso qualquer região cromossômica esteja duplicada na célula tumoral, a região correspondente no cromossomo metafásico irá hibridizar-se com quantidades excessivas

do DNA marcado em vermelho. Essa região aparecerá em vermelho no microscópio. Ao contrário, se uma região for deletada na célula tumoral, a região correspondente do cromossomo metafásico irá se hibridizar apenas com o DNA controle, marcado em verde, e a região aparecerá em verde no microscópio. CGH é especialmente útil na pesquisa de deleções e duplicações do material cromossômico nas células tumorais nas quais a detecção de tais alterações pode ajudar a prever o tipo e/ou gravidade do câncer.

Uma limitação muito importante da CGH quando usados cromossomos metafásicos é que pequenas deleções ou duplicações, menores do que 5 a 10 Mb, não podem ser detectadas por microscopia. Uma resolução muito maior é obtida com a **array CGH (aCGH)**, na qual o DNA teste e o controle são hibridizados com um *microarray* (microarranjos em um suporte sólido) ou *chip* de DNA (Capítulo 3) contendo centenas a milhões de sequências de sondas de oligonucleotídeos cujas sequências de DNA correspondem a regiões específicas do genoma. Esses microarranjos fornecem uma resolução de 50 a 100 kb, ou até menos, permitindo a detecção de duplicações e deleções que podem afetar apenas um único gene.

A *array CGH* oferece uma série de outras vantagens sobre a análise tradicional de cariótipos. O processo é altamente automatizado e requer menor tempo do pessoal do laboratório. Não há necessidade de células em divisão (ao contrário da análise dos cromossomos em metáfase), e uma quantidade mínima de DNA é suficiente para analisar todo o genoma. Por esses motivos, a *array CGH* está se tornando rapidamente uma das técnicas mais frequentemente utilizadas nos laboratórios de citogenética. A desvantagem primária da CGH é sua incapacidade em detectar rearranjos cromossômicos equilibrados (p. ex., translocações recíprocas ou inversões), nos quais a quantidade do material cromossômico permanece inalterada.

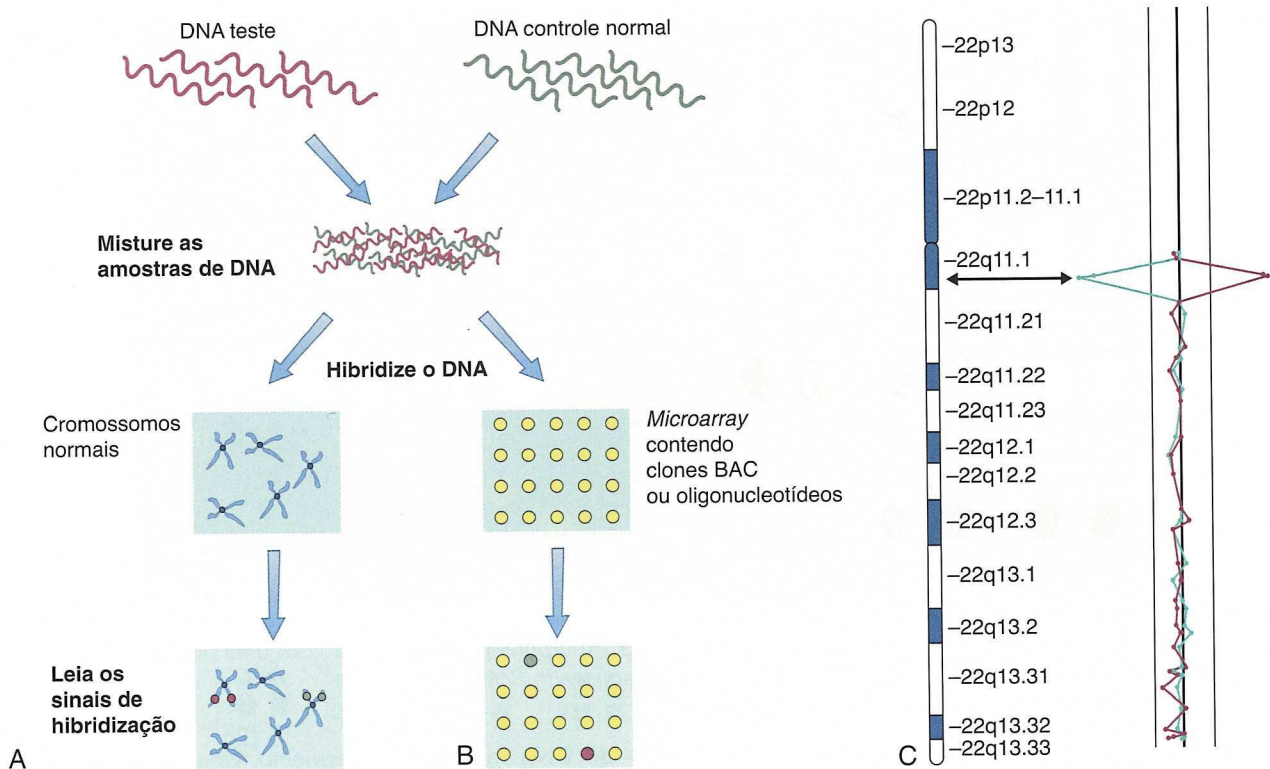


FIGURA 6-6 A técnica de hibridização genômica comparativa (CGH). **A**, A amostra de DNA para ser testada é marcada em vermelho (neste caso, obtida de uma amostra de tumor) e outra, de DNA de referência é marcada em verde (obtida de células normais); ambas são desnaturadas e hibridizadas com cromossomos normais. A proporção de sinal verde comparada a de vermelho nos cromossomos hibridizados indica a localização de duplicações (mais *sinal vermelho*) ou deleções (mais *sinal verde*) nos cromossomos do tumor. **B**, *Array CGH*: as amostras de DNA teste e normal são hibridizadas em sondas contidas em um *microarray* (substrato sólido – placa, chip – contendo segmentos de DNA conhecidos e marcados, formando um arranjo específico). As duplicações são indicadas pela hibridização de maior quantidade de DNA marcado em vermelho com a sonda que contém uma sequência DNA complementar à da região duplicada. Ao inverso, a hibridização apenas do DNA marcado em verde (DNA de referência) indica uma deleção da região correspondente. **C**, Em um paciente com a sequência de DiGeorge foi realizado um teste de aCGH em que o DNA do paciente foi marcado em verde e o DNA de controle foi marcado em vermelho. A figura mostra uma ausência de sinal verde e um excesso de sinal vermelho, significando uma deleção do cromossomo 22q11.

▶ A técnica CGH, na qual amostras de DNA teste e controle são marcadas diferentemente, consiste na hibridização destas com cromossomos metafásicos normais ou com microarranjos de sondas e permite a detecção de duplicações e deleções cromossômicas, mas não de rearranjos equilibrados. A *array CGH* pode detectar deleções e duplicações menores que 100 kb e requer apenas pequenas quantidades de DNA.

ANOMALIAS DO NÚMERO DOS CROMOSSOMOS

Poliploidia

Uma célula que contém um múltiplo de 23 cromossomos no seu núcleo é dita **euploide** (do grego, eu=“bom”, *ploid*=“grupo”). Assim, gametas haploides e células somáticas diploides são euploides. A **poliploidia**, ou seja, a presença de um lote completo de cromossomos extras em uma célula, é vista comumente

em plantas e muitas vezes aumenta seu valor na agricultura. A poliploidia também ocorre em humanos, embora em frequência muito menor. As condições poliploides observadas nos humanos são a **triploidia** (69 cromossomos no núcleo de cada célula) e a **tetraploidia** (92 cromossomos no núcleo celular). Os cariótipos nessas duas condições são designados 69,XXX e 92,XXXX, respectivamente (considerando todos os cromossomos sexuais sendo X; podemos encontrar outras combinações de cromossomos X e Y). Como o número de cromossomos presentes em cada uma dessas condições é um múltiplo de 23, as células são euploides em cada caso. No entanto, os cromossomos adicionais codificam uma grande quantidade de produto gênico extra, provocando anomalias múltiplas como defeitos no coração e no sistema nervoso central.

A triploidia é encontrada apenas em um a cada 10.000 nascidos vivos, mas estima-se que corresponda a 15% das anormalidades cromossômicas que ocorrem na concepção. Assim, a maioria das concepções triploides é abortada espontaneamente, e tal condição é uma das causas mais comuns de perda fetal nos dois primeiros trimestres de gestação. Os fetos triploides que sobrevivem a termo, caracteristicamente vão a óbito logo após o nascimento. A causa mais comum da triploidia é a fertilização de um ovócito por dois

espermatozoides (**dispermia**). O zigoto resultante recebe 23 cromossomos do ovócito e 23 cromossomos de cada um dos espermatozoides. A triploidia também pode ser causada pela fusão de um ovócito e um corpúsculo polar, cada qual contendo 23 cromossomos, e uma subsequente fertilização por um espermatozoide. Uma **anomalia meiótica**, na qual um espermatozoide ou um ovócito diploide é produzido, também pode originar um zigoto triploide.

A tetraploidia é muito mais rara do que a triploidia, tanto na concepção como entre os nascidos vivos. Foi registrada apenas em alguns poucos nascidos vivos, e esses conceitos sobreviveram apenas por um curto período de tempo. A tetraploidia pode ser causada por um erro mitótico no embrião inicial: todos os cromossomos duplicados migram para uma das duas células filhas. Pode resultar também da fusão de dois zigotos diploides.

► Diz-se que as células que apresentam um múltiplo de 23 cromossomos são euploides. A triploidia (69 cromossomos) e a tetraploidia (92 cromossomos) são condições poliploides encontradas nos humanos. A maioria das concepções poliploides é abortada espontaneamente e todas são incompatíveis com a sobrevivência a longo prazo.

Aneuploidia Autossômica

As células que apresentam cromossomos individuais adicionais ou faltando são chamadas **aneuploides** (número de

cromossomos não é múltiplo de 23). Em geral, apenas um cromossomo é afetado, mas é possível que mais de um esteja ausente ou duplicado. As aneuploidias dos autossomos estão entre as anormalidades cromossômicas mais importantes clinicamente. Consistem primariamente em **monossomia** (presença de apenas uma cópia de um cromossomo em uma célula que deveria ser diploide) e **trissomia** (três cópias de um cromossomo). As monossomias autossômicas são quase sempre incompatíveis com a sobrevivência a termo, de modo que apenas algumas são observadas em nascidos vivos. Em contrapartida, algumas trissomias são encontradas com frequência considerável entre os nascidos vivos. O fato de que as trissomias têm consequências de menor gravidade do que as monossomias ilustra um princípio importante: *o corpo pode tolerar com mais facilidade um excesso do que um déficit de material genético*.

A causa mais comum de aneuploidia é a **não disjunção**, ou seja, os cromossomos não se separam normalmente durante a meiose (Fig. 6-7). A não disjunção pode acontecer durante a meiose I ou meiose II (Capítulo 2). O gameta resultante ou não apresenta um determinado cromossomo ou exibe duas cópias do mesmo, produzindo um zigoto monossômico ou trissômico, respectivamente.

► As condições aneuploides consistem primariamente em monossomias e trissomias. São geralmente provocadas por não disjunção. As monossomias autossômicas são quase sempre letais, mas algumas trissomias autossômicas são compatíveis com a sobrevivência.

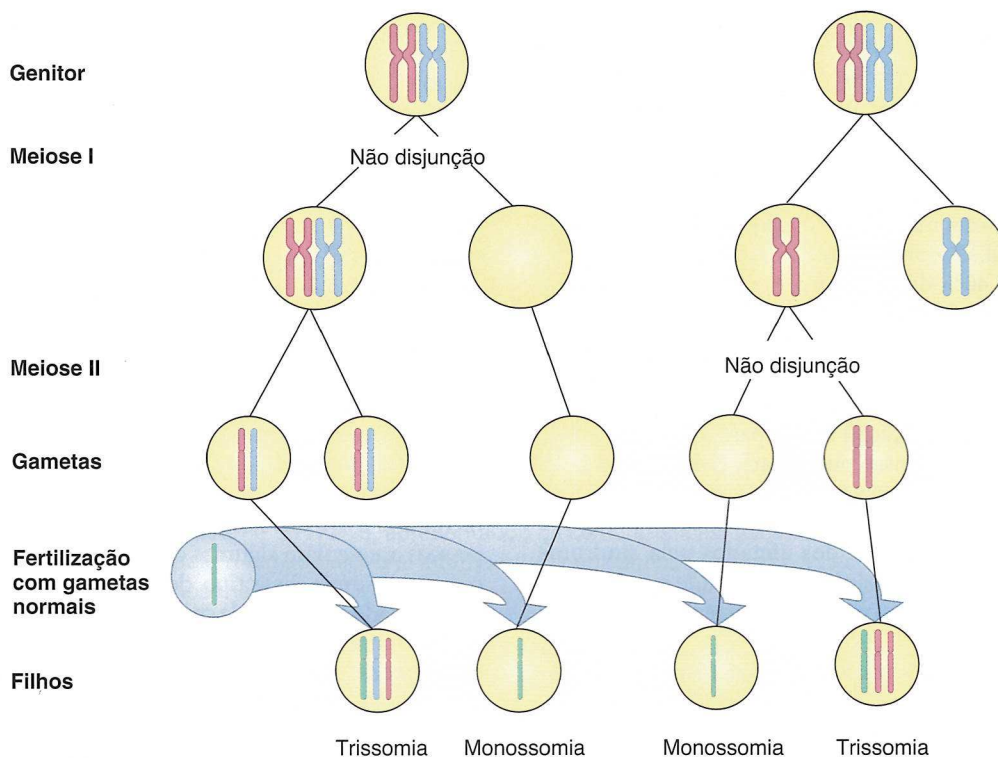


FIGURA 6-7 Na não disjunção meiótica dois cromossomos homólogos migram para a mesma célula filha em vez de se afastar e migrar normalmente para células filhas diferentes. Isto resulta em prole monossômica e trissômica.

Trissomia do 21

A **trissomia do 21** (cariótipo 47,XY,+21 ou 47,XX,+21)* é encontrada em aproximadamente um a cada 800 a 1.000 nascidos vivos, o que torna a aneuploidia autossômica mais comum compatível com a sobrevivida a termo. Essa trissomia produz a síndrome de Down, um fenótipo originalmente descrito por John Langdon Down, em 1866. Quase 100 anos se passaram entre a descrição desta síndrome por Down e a descoberta, em 1959, de que é causada pela presença de uma cópia extra do cromossomo 21.

Embora exista uma variação considerável na aparência das pessoas com síndrome de Down, elas apresentam uma constelação de características que ajudam no estabelecimento do diagnóstico clínico. As características faciais incluem base nasal larga, fissuras palpebrais oblíquas para cima, orelhas pequenas, às vezes com dobras na borda superior e achatamento maxilar e malar, dando à face um aspecto característico (Fig. 6-8). Algumas dessas características levaram inicialmente ao uso na literatura do termo “mongolismo”, mas essa expressão é inadequada e não é mais utilizada. As bochechas são redondas e os cantos dos lábios são muitas vezes voltados para baixo. O pescoço é curto, com pele redundante na nuca, especialmente nos recém-nascidos. A região occipital é plana e as mãos e os pés costumam ser largos e curtos. Aproximadamente 50% das pessoas com a síndrome de Down apresentam uma prega de flexão única que cruza as palmas das mãos (prega de flexão única anteriormente chamada prega “simiesca”, termo que atualmente é considerado inadequado). A redução do tônus muscular (hipotonia) é uma característica altamente consistente, útil no estabelecimento do diagnóstico. Nenhuma dessas características isoladas é diagnóstica, uma vez que todas são observadas na população infantil em geral; é o conjunto delas que sugere o diagnóstico.

Diversos problemas clinicamente significativos ocorrem com maior frequência entre os bebês e crianças com a síndrome de Down. Cerca de 3% dos bebês com síndrome de Down desenvolvem uma obstrução do duodeno ou atresia (fechamento ou ausência) do esôfago, duodeno ou ânus. As infecções respiratórias são bastante comuns e o risco do desenvolvimento de leucemia é 15 a 20 vezes mais elevado nesses pacientes do que na população em geral. O problema clínico mais significativo é que aproximadamente 40% desses pacientes nascem com defeitos cardíacos estruturais. O mais frequente é um canal atrioventricular (AV), um defeito em que os septos interatrial e interventricular não se fecham normalmente durante o desenvolvimento fetal. Como resultado, ocorre fluxo sanguíneo do lado esquerdo para o lado direito do coração e, então, para a circulação pulmonar, produzindo hipertensão pulmonar. Os defeitos do septo ventricular (VSDs) também são comuns.

É encontrada deficiência intelectual† moderada a grave (QI entre 40 e 60) na maioria dos afetados pela síndrome de Down, e essa condição sozinha corresponde a aproximadamente 10% de todos os casos de deficiência intelectual

nos Estados Unidos. Há estudos clínicos em andamento para testar se medicações específicas podem melhorar a atenção e a aprendizagem em crianças com síndrome de Down em idade escolar (www.clinicaltrials.gov).

Diversos outros problemas médicos ocorrem nos bebês e nas crianças pequenas com síndrome de Down. Perda de audição condutiva, e por vezes central, hipotireoidismo e diversas anormalidades oculares são os eventos mais comuns e mais importantes. O Comentário Clínico 6-1 descreve um plano para cuidados de saúde de rotina para bebês e crianças com síndrome de Down.

Os problemas clínicos encontrados na síndrome de Down resultam na redução das taxas de sobrevivida. Os defeitos cardíacos congênitos são a principal causa isolada de mortalidade precoce. No começo da década de 1960, apenas metade das crianças portadoras desse distúrbio sobreviviam até os cinco anos de idade. Como resultado das evoluções nas cirurgias corretivas, no tratamento com antibióticos e no tratamento da leucemia, a taxa de sobrevivida aumentou consideravelmente nos últimos 40 anos. Calcula-se atualmente que cerca de 80% das crianças com síndrome de Down sobreviverão até os 10 anos e a metade destas até os 50 anos de idade. Existem evidências convincentes de que ambientes adequados e intervenções educativas podem produzir melhoras significativas na função intelectual.

Os homens com síndrome de Down quase sempre são estéreis, com apenas poucos casos descritos de reprodução. Muitas mulheres com síndrome de Down podem reproduzir-se, embora aproximadamente 40% não tenham ovulação. Uma mulher com síndrome de Down tem um risco de 50% de produzir um gameta com duas cópias do cromossomo 21 (que poderia então produzir um zigoto trissômico). No entanto, como aproximadamente 75% das concepções com trissomia do 21 são abortadas espontaneamente, o risco de nascimento de um bebê afetado é consideravelmente inferior a 50% para as mulheres com a síndrome de Down. Assim, como é raro haver reprodução entre afetados pela síndrome de Down, quase todos os casos de trissomia do 21 podem ser considerados mutações cromossômicas novas.

Aproximadamente 95% dos casos de síndrome de Down são causados por não disjunção, e a maior parte dos restantes é causada por translocações cromossômicas (ver discussão posterior). As comparações dos polimorfismos do cromossomo 21 nos pais e filhos demonstraram que o cromossomo extra é materno em 90% a 95% dos casos de trissomia 21. Cerca de 75% das não disjunções maternas ocorrem durante a meiose I e o restante ocorre durante a meiose II. Como vamos discutir com maiores detalhes posteriormente, existe uma forte correlação entre a idade materna e o risco de produzir uma criança com a síndrome de Down.

O mosaïcismo (Capítulo 4) é encontrado em aproximadamente 2% a 4% dos nascidos vivos com trissomia do 21. Essas pessoas apresentam algumas células somáticas normais e outras com a trissomia. Esse tipo de mosaïcismo em um homem é representado pela fórmula cariotípica 47,XY,+21[10]/46,XY[10], com os números entre colchetes indicando o número de células encontradas com cada cariótipo. A causa mais comum do mosaïcismo na trissomia é uma concepção trissômica seguida por uma perda do cromossomo extra durante a mitose em algumas células embrionárias. O mosaïcismo frequentemente resulta em uma expressão clínica mais branda do fenótipo associado à anormalidade cromossômica.

* Resumindo, o restante da fórmula cariotípica indica que a anormalidade não envolve os cromossomos sexuais do homem afetado.

† Em função de aspectos potencialmente estigmatizantes do termo “retardo mental”, atualmente muitas organizações profissionais e grupos de defesa relacionados a síndrome de Down abandonaram este termo e usam em seu lugar “deficiência intelectual” ou “deficiência cognitiva”.

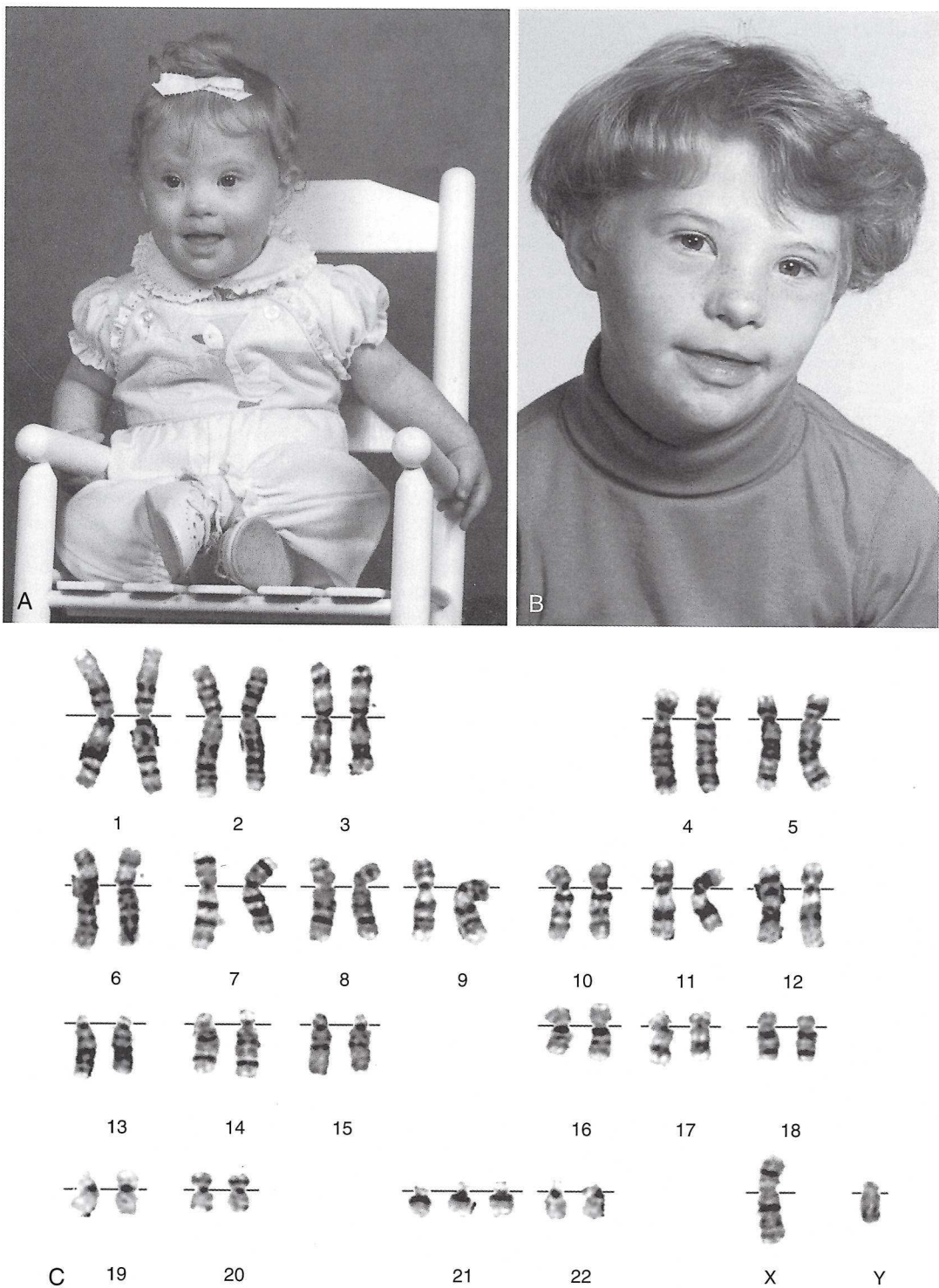


FIGURA 6-8 A, Um bebê com síndrome de Down, apresentando as características típicas dessa síndrome: fissuras palpebrais voltadas para cima, excesso de pele na região palpebral interna (prega epicântica), língua protusa e ponte nasal baixa. **B**, Mesma menina observada em **A**, sete anos mais tarde. Observe que as características típicas estão presentes, mas são menos óbvias. **C**, Cariograma de um homem com a trissomia do 21.

COMENTÁRIO CLÍNICO 6-1

Orientação Preventiva e Supervisão de Saúde nas Crianças com a Síndrome de Down

Uma abordagem chamada de *supervisão de saúde e orientação preventiva* surgiu para o cuidado e tratamento das pessoas com síndromes genéticas e doenças crônicas. Depois de um estudo abrangente sobre o assunto (inclusive uma revisão extensa da literatura), as orientações básicas foram estabelecidas para a seleção, avaliação e manejo dos pacientes. Se forem seguidas pelos clínicos no atendimento primário, ou pelo especialista, tais orientações devem ajudar a prevenir maior incapacidade ou doença futuras. Ilustramos as abordagens de supervisão de saúde e orientação preventiva com as orientações atuais para o cuidado com as crianças que apresentam a síndrome de Down.

- Como foi mencionado no texto, as comunicações AV são os defeitos cardíacos congênitos mais comuns encontrados em recém-nascidos com síndrome de Down. A correção cirúrgica dessa condição está indicada caso seja detectada antes de um ano de idade; depois dessa idade, a hipertensão pulmonar já está instalada por tempo prolongado demais, impedindo o êxito da cirurgia. Do mesmo modo, atualmente está indicada a realização de um ecocardiograma no período neonatal, não mais após os seis meses.
- Como os pacientes com síndrome de Down frequentemente exibem estrabismo (desvio do olho de seu eixo visual normal) e outros problemas visuais, eles devem ser examinados regularmente por seu médico. Se forem observados quaisquer sintomas ou sinais, o paciente deve ser encaminhado para um oftalmologista familiarizado com a síndrome de Down.

Nas crianças assintomáticas, o exame oftalmológico para avaliar a acuidade visual deve ser realizado antes dos quatro anos.

- O hipotireoidismo é comum, especialmente durante a adolescência, conseqüentemente, os níveis dos hormônios tireoidianos devem ser mensurados anualmente.
- Perdas de audição neurossensorial e condutivas são encontradas nas crianças com síndrome de Down. O acompanhamento de rotina deve incluir um teste de audição logo após o nascimento e a cada seis meses, até dois anos de idade, com exames subsequentes, de acordo com a necessidade.
- A instabilidade da primeira e da segunda vértebra cervical pode levar a lesões da medula óssea em alguns dos indivíduos mais velhos com síndrome de Down. Sugere-se então a realização de estudos de imagens nas crianças com sintomas neurológicos e nas que planejam participar de atividades esportivas.
- O encaminhamento de lactentes e crianças com a síndrome de Down para programas pré-escolares e de estimulação precoce permite realizar intervenções e prevenir deficiências evolutivas, constituindo-se em um componente fundamental dos cuidados de rotina.

Séries de protocolos similares de orientações foram desenvolvidas para as crianças com trissomia do 18, síndrome de Williams e síndrome de Turner. Em princípio, as abordagens de orientação preventiva e supervisão de saúde podem ser aplicadas a qualquer doença genética suficientemente conhecida.

Dependendo do momento e da maneira como o mosaïcismo surgiu, algumas pessoas apresentam **mosaicismo específico de determinado tecido**. Como o termo sugere, tal tipo de mosaïcismo está restrito apenas a alguns tecidos. Isto pode dificultar o diagnóstico porque a análise citogenética geralmente se baseia em um único tipo de tecido (geralmente linfócitos circulantes obtidos de uma amostra de sangue, ou, com menor frequência, de fibroblastos obtidos de uma biópsia de pele). O mosaïcismo que afeta primariamente a linhagem germinativa de um genitor pode levar a múltiplas recorrências da síndrome de Down na descendência. Este fator ajuda a esclarecer o fato de que o risco de recorrência para a síndrome de Down entre mulheres com menos de 30 anos é cerca de 1% (p. ex., 10 vezes maior do que o risco da população em geral nesta faixa etária).

Em virtude da prevalência e da importância clínica da síndrome de Down, devotou-se um esforço considerável na definição dos genes específicos no cromossomo 21 responsáveis pelos aspectos desta afecção. Um gene candidato para a deficiência intelectual na síndrome de Down é o *DYRK1A*, um gene para quinase que provoca dificuldades de aprendizagem e de memória quando está superexpresso em camundongos. Outro gene localizado na região crítica, *APP*, codifica a proteína precursora β -amiloide. Uma terceira cópia do *APP* é provavelmente responsável pela ocorrência de sinais clínicos da doença de Alzheimer em quase todos os pacientes com a síndrome de Down por volta dos 40 anos de idade. As mutações do gene *APP* causam uma pequena porcentagem dos casos de doença de Alzheimer (Capítulo 12), e os pacientes que apresentam a síndrome de Down com trissomias parciais que não incluem o gene *APP* não desenvolvem os sinais da doença de Alzheimer.

frequente entre os nascidos vivos. Os problemas mais significativos incluem deficiência intelectual, obstrução do trato gastrointestinal, defeitos cardíacos congênitos e infecções respiratórias. O cromossomo 21 extra é herdado da mãe em aproximadamente 90% dos casos. O mosaïcismo é encontrado em 2% a 4% dos casos de síndrome de Down e frequentemente exibe um fenótipo mais brando. Estão sendo identificados os genes específicos que contribuem para o fenótipo da síndrome de Down.

Trissomia do 18

A trissomia do 18 (47,XY,+18), conhecida também como síndrome de Edwards, é a segunda trissomia autossômica em frequência, com uma prevalência de cerca de um por 6.000 nascimentos. É, no entanto, muito mais comum na concepção e é a anormalidade cromossômica mais encontrada entre os natimortos com malformações congênitas. Calcula-se que menos de 5% das gestações com trissomia 18 evoluam à termo.

O fenótipo da síndrome de Edwards é tão perceptível quanto o da síndrome de Down, mas como é menos frequente, a probabilidade de ser reconhecido clinicamente é menor. Os bebês com a trissomia do 18 apresentam deficiência de crescimento (baixo peso para a idade gestacional), sinais faciais característicos e uma distinta anormalidade na mão, que muitas vezes ajuda o clínico a fazer o diagnóstico inicial (Fig. 6-9). Anomalias menores de importância diagnóstica incluem orelhas pequenas com hélices menos dobradas, boca pequena de difícil abertura, esterno curto e hálucos (primeiros dedos do pé) curtos. A maioria dos bebês com a trissomia do 18 apresentam malformações congênitas maiores. Defeitos cardíacos congênitos, especialmente, VSDs

▶ A trissomia do 21 que causa a síndrome de Down é a aneuploidia autossômica mais



FIGURA 6-9 Uma menina com trissomia 18 completa **(A)** aos três anos de idade e **(B)** aos 13 anos de idade. Ela mostra características faciais típicas de uma criança mais velha com fissuras palpebrais estreitas e alterações nas orelhas. Em **A** também é mostrada uma sobreposição do dedo indicador sobre o dedo médio, um achado característico das mãos na síndrome.

são os mais frequentes, incidindo em 90% das crianças. Outras malformações congênitas clinicamente significativas incluem a onfalocele (protrusão do intestino na região de inserção do cordão umbilical), aplasia radial (ausência do osso rádio), hérnia diafragmática e ocasionalmente espinha bífida.

Aproximadamente 50% das crianças com trissomia do 18 morrem nas primeiras semanas de vida e apenas cerca de 5% a 8% sobrevivem até 12 meses de idade. Uma combinação de fatores, incluindo pneumonia por aspiração, predisposição a infecções e apneia, e defeitos cardíacos congênitos são responsáveis pela taxa de mortalidade elevada.

Acentuadas deficiências de desenvolvimento são encontradas entre os pacientes com a trissomia do 18 que sobrevivem até a infância. O atraso é muito mais significativo do que na síndrome de Down e a maioria das crianças não é capaz de caminhar sem apoio. Contudo, algumas crianças com a trissomia do 18 conseguem algum progresso nos marcos do desenvolvimento, embora lentamente, e as mais velhas aprendem algumas habilidades de comunicação.

Mais de 95% dos pacientes que apresentam a síndrome de Edwards apresentam trissomia completa do 18; apenas uma pequena porcentagem destes apresenta mosaïcismo. Como ocorre na trissomia do 21, existe um importante efeito da idade materna e mais de 90% dos casos dessa trissomia são resultado de um cromossomo extra transmitido pela mãe.

Trissomia do 13

A trissomia do 13 (47,XY,+13), também chamada de síndrome de Patau, é encontrada em cerca de um a cada 10.000 nascimentos. O padrão de malformações é bastante característico e geralmente permite sua identificação clínica. Consistem primariamente em fendas orofaciais, microftalmia (olhos pequenos e malformados) e polidactilia pós-axial (Fig. 6-10).

São também frequentes as malformações do sistema nervoso central, assim como os defeitos cardíacos e as anormalidades renais. Também pode haver aplasia cútis (um defeito na pele do couro cabeludo na região occipital posterior).

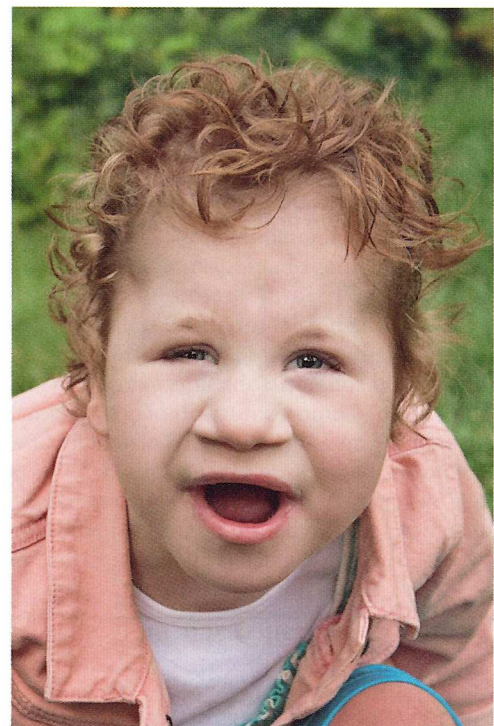


FIGURA 6-10 Uma menina de oito anos de idade com trissomia completa do 13 mostrando pequenos olhos e nariz largo e proeminente.

A taxa de sobrevivência é muito semelhante àquela encontrada na trissomia do 18, e 95% das crianças morrem durante o primeiro ano de vida. As crianças que sobrevivem até a infância apresentam um grave atraso do desenvolvimento, com habilidades que raramente ultrapassam as encontradas em uma criança de dois anos. Contudo, como na trissomia do 18, as crianças com a trissomia do 13 conseguem se desenvolver um pouco e serem capazes de atingir um certo grau de comunicação com suas famílias.

Aproximadamente 80% dos pacientes com síndrome de Patau apresentam a trissomia completa do 13. A maioria dos demais apresenta trissomia do braço longo do cromossomo 13 resultante de uma translocação (ver discussão posterior). Como ocorre nas trissomias do 18 e do 21, o risco de gerar uma criança com tal condição aumenta de acordo com o aumento da idade materna. Calcula-se que 95% ou mais das concepções com a trissomia 13 são perdidas espontaneamente durante a gestação.

▶ As trissomias dos cromossomos 13 e 18, às vezes, são compatíveis com a sobrevivência a termo, embora 95% ou mais dos fetos afetados sejam abortados espontaneamente. Essas trissomias são muito menos comuns ao nascer do que a trissomia do 21 e produzem aspectos patológicos mais graves, com uma mortalidade na faixa de 90% a 95% durante o primeiro ano de vida. Como na trissomia do 21, existe um efeito da idade materna, e a mãe fornece o cromossomo extra em aproximadamente 90% dos casos.

Trissomias, Não Disjunção e Idade Materna

A prevalência da síndrome de Down entre os filhos de mulheres com idades diferentes encontra-se na Figura 6-11. Nas mulheres com menos de 30 anos, o risco é inferior a 1/1.000. Aumenta para aproximadamente 1/400 aos 35 anos de idade, 1/100 aos 40 anos e aproximadamente 1/25 depois dos 45 anos de idade.

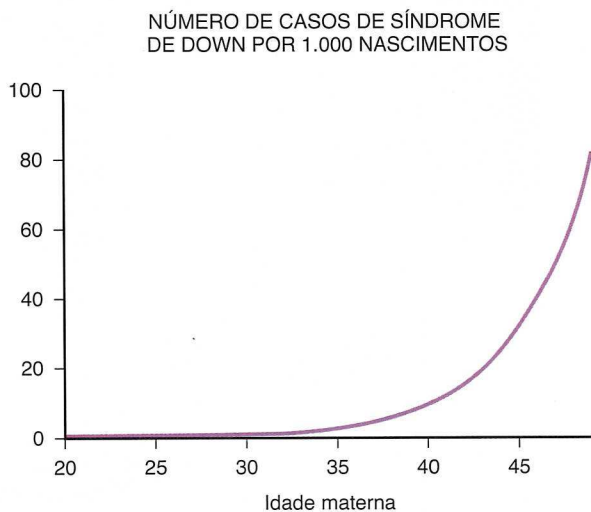


FIGURA 6-11 A prevalência da síndrome de Down entre nascidos vivos em relação à idade da mãe. A prevalência aumenta com a idade materna e se torna especialmente maior depois dos 35 anos de idade. (Dados de Hook EB, Chambers GM: *Birth Defects*, 1977,23[3A]:123-141.)

A maioria das outras trissomias, inclusive aquelas em que o feto não chega a termo, também aumenta em prevalência com o aumento da idade materna. Este risco é um dos indicadores primários para a realização do diagnóstico pré-natal (Capítulo 13).

Há diversas hipóteses para esclarecer este aumento, inclusive a ideia de que uma gestação trissômica tem menor probabilidade de sofrer abortamento espontâneo nas mulheres mais velhas. Estudos da frequência das anormalidades cromossômicas diretamente nas células espermáticas e nos óvulos indicam que o correto, ao contrário, é que se deve a um aumento da não disjunção entre as mulheres mais velhas. É importante lembrar que quase todos os ovócitos nas mulheres se formam durante seu desenvolvimento embrionário. (Existem evidências recentes de que um pequeno número de ovócitos pode ser produzido posteriormente na vida). Estes permanecem parados na prófase I até serem liberados durante a ovulação. Desta maneira, um ovócito produzido por uma mulher aos 45 anos de idade, pode ter até mais de 45 anos. O longo período de suspensão em prófase I pode prejudicar a disjunção cromossômica normal, embora a natureza exata desse mecanismo não seja bem compreendida.

Muitos fatores têm sido analisados para determinar se podem afetar a frequência da não disjunção na mulher. Entre eles estão os níveis hormonais, o fumo, a doença tireoidiana autoimune, o consumo de álcool e radiações (esta última aumenta a não disjunção quando administrada em doses muito elevadas em animais experimentais). Nenhum desses fatores demonstrou correlações consistentes com a não disjunção em humanos; assim, a idade materna continua a ser o único fator correlacionado conhecido.

Apesar de a idade materna estar fortemente correlacionada com o risco da síndrome de Down, aproximadamente três quartos das crianças com essa síndrome são filhas de mulheres com menos de 35 anos de idade. Isto ocorre porque a maioria das crianças (acima de 90%) é filha de mulheres nessa faixa etária.

Numerosos estudos, incluindo a análise direta das células espermáticas, testaram a hipótese de um efeito da idade paterna para trissomias. O consenso é que tal efeito, se houver, é menor. Isto poderia refletir o fato de que os espermátocitos, ao contrário dos ovócitos, são produzidos durante toda a vida do homem.

▶ Quase todas as trissomias autossômicas aumentam de acordo com a idade materna como consequência da não disjunção nas mães mais velhas. Existem poucas evidências de um efeito da idade paterna sobre a não disjunção nos homens.

Aneuploidia dos Cromossomos Sexuais

Aproximadamente um em 400 meninos e uma em 650 meninas nascidos vivos apresenta alguma forma de aneuploidia dos cromossomos sexuais. Primeiramente, devido à inativação do cromossomo X, as consequências desse tipo de aneuploidia são menos graves do que as encontradas nas aneuploidias autossômicas. Com exceção da ausência de um cromossomo X, todas as aneuploidias dos cromossomos sexuais são compatíveis com a vida, pelo menos em 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. (Existe uma descrição anterior de Otto Ullrich em 1930.) Pessoas com síndrome de

Turner são do sexo feminino e geralmente apresentam um fenótipo característico, incluindo de forma variável a presença de baixa estatura proporcional, infantilismo sexual e disgenesia ovariana, além de um padrão de malformações maiores e menores. As características físicas podem incluir face triangular, pavilhão auricular com rotação posterior e pescoço largo, "alado" (Fig. 6-12). Além disso, o tórax é largo e em forma de barril. Linfedema das mãos e pés é observado ao nascimento. Muitas bebês com a síndrome apresentam doenças cardíacas congênitas, na maioria das vezes lesões obstrutivas do lado esquerdo do coração (válvula aórtica bicúspide em 50% das pacientes e coarctação [estreitamento] da aorta em 15% a 30%). Obstruções graves podem ser corrigidas cirurgicamente. Aproximadamente 50% das mulheres com síndrome de Turner apresentam defeitos renais estruturais, mas, geralmente, sem problemas clínicos. Frequentemente existe alguma redução na capacidade de percepção espacial, mas a inteligência em geral é normal. Meninas portadoras da síndrome de Turner exibem baixa estatura proporcional e não passam pelo estirão de crescimento. Sua estatura na maturidade é reduzida em aproximadamente 20 cm, em média. A administração do hormônio do crescimento aumenta a estatura dessas meninas, o que, atualmente, tem sido uma opção terapêutica de muitas famílias. Na maioria das afetadas com síndrome de Turner, são observadas fitas de tecido conjuntivo no lugar dos ovários (disgenesia gonadal). Na ausência de ovários normais, não desenvolvem características sexuais secundárias e a maioria das mulheres com essa condição é infértil (5% a 10% apresentam desenvolvimento ovariano suficiente para entrar em menarca e um pequeno número consegue ter filhos). As adolescentes com a síndrome

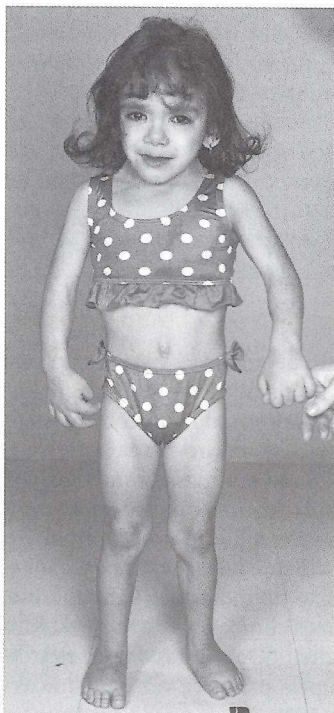


FIGURA 6-12 Uma menina com a síndrome de Turner (45,X). Observe o pescoço caracteristicamente largo e alado. A estatura é reduzida e um edema (linfedema) é observado nos tornozelos e nos punhos.

de Turner são sempre tratadas com estrogênios para promover o desenvolvimento de características sexuais secundárias. A dose é contínua, em nível reduzido, para manter essas características e ajudar na prevenção da osteoporose.

O diagnóstico da síndrome é frequentemente estabelecido na criança recém-nascida, especialmente se houver um alargamento perceptível do pescoço, associado a um defeito cardíaco. As características faciais são mais sutis do que nas anormalidades autossômicas descritas anteriormente, mas o médico experiente pode muitas vezes diagnosticar a síndrome de Turner com base em um ou mais dos sinais relacionados acima. Caso a síndrome de Turner não seja reconhecida na infância, frequentemente será identificada mais tarde, em virtude da baixa estatura e/ou amenorreia.

As anormalidades cromossômicas nas pessoas com síndrome de Turner são bastante variáveis. Cerca de 50% das pacientes apresentam um cariótipo 45,X nos seus linfócitos periféricos. Pelo menos 30% a 40% apresentam mosaïcismo, na maioria das vezes 45,X/46,XX e com menor frequência 45,X/46,XY. Os mosaicos que apresentam cromossomos Y em algumas células estão predispostos a apresentar neoplasias (gonadoblastomas) no tecido gonadal residual. Aproximadamente 10% a 20% das pacientes de Turner exibem anormalidades estruturais do cromossomo X envolvendo uma deleção total ou parcial de Xp. Tal variação na anormalidade cromossômica ajuda a explicar a considerável variação fenotípica encontrada nessa síndrome.

Aproximadamente 60% até 80% dos casos de monossomia do cromossomo X são provocados pela ausência de um cromossomo sexual derivado do pai, o que ocorre tanto nas mitoses iniciais do embrião como durante a meiose da gametogênese paterna (p. ex., o filho recebe um cromossomo X apenas da mãe). Calcula-se que o cariótipo 45,X ocorra entre 1% e 2% de todas as concepções, mas a síndrome de Turner só é encontrada em aproximadamente 1/2.000 a 1/3.000 das meninas nascidas vivas. Deste modo, a maioria (acima de 99%) das concepções 45,X é perdida no período pré-natal. Entre as concepções que evoluem a termo, muitas são mosaicos cromossômicos, e o mosaïcismo apenas da placenta (**mosaicismo confinado à placenta**) é especialmente frequente. É provável que a presença de algumas células normais nos fetos mosaicos aumente a sobrevida fetal.

A análise molecular tem apontado genes específicos envolvidos no fenótipo da síndrome de Turner. Por exemplo, mutações no gene *SHOX*, que codifica um fator de transcrição expresso nos membros embrionários, produzem a baixa estatura. Esse gene se localiza na extremidade distal dos braços curtos do X e do Y (em uma região do cromossomo X que escapa à inativação, ver Comentário Clínico 6-2). Assim, ele é normalmente transcrito em duas cópias tanto nos homens como nas mulheres. Nas mulheres com a síndrome de Turner, este gene estaria presente em apenas uma cópia ativa, e a haploinsuficiência resultante contribuiria para a baixa estatura.

► A maioria das mulheres que apresenta síndrome de Turner tem um cariótipo 45,X. Apesar de esse distúrbio ser comum na concepção, ele é relativamente raro entre os nascidos vivos, refletindo uma elevada taxa de abortamento espontâneo. O mosaïcismo, inclusive o mosaïcismo confinado à placenta, parece aumentar a probabilidade de sobrevida a termo.

COMENTÁRIO CLÍNICO 6-2

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

Durante a meiose normal no sexo masculino, ocorre um *crossing-over* entre a região distal do braço curto do cromossomo Y e a região distal do braço curto do cromossomo X (Fig. 6-13). Essas regiões dos cromossomos X e Y contêm sequências de DNA altamente similares. Como isso ocorre de forma semelhante aos cromossomos autossômicos durante a meiose, a porção distal do cromossomo Y é conhecida como **região pseudoautossômica**. Ela tem uma extensão de aproximadamente 2,5 Mb.

Na parte justaposta ao centrômero da região pseudoautossômica, encontra-se um gene conhecido como *SRY* (região determinante do sexo do cromossomo Y). Esse gene que se expressa no desenvolvimento embrionário codifica um fator de transcrição que interage com outros genes para iniciar o desenvolvimento do embrião indiferenciado em homem (incluindo a diferenciação das células de Sertoli e secreção da substância inibidora dos ductos de Müller). Em especial, o Produto proteico do gene *SRY* *liga-se* a um elemento *enhancer* que regula a expressão do gene *SOX9* que, por sua vez, regula uma série de genes que promovem o desenvolvimento masculino e, ao mesmo tempo, inibe o desenvolvimento ovariano. O *SRY* age como um interruptor regulatório chave na determinação do sexo. Quando o gene *Sry* de camundongos é inserido experimentalmente em um embrião feminino de camundongo, um filhote macho é produzido. As mutações com perda de função do *SRY* podem produzir indivíduos com um cariótipo XY, mas um fenótipo feminino. *SOX9* age como um regulador próximo nesse processo, e mutações no *SOX9*, podem produzir reversão sexual (mulheres XY) e displasia campomélica (malformações dos ossos e cartilagem).

Aproximadamente um em cada 20.000 homens apresenta um fenótipo similar ao da síndrome de Klinefelter (sem estatura elevada), mas uma análise cromossômica mostra que esses meninos apresentam um cariótipo **feminino** normal (46,XX). Foi demonstrado que esses homens XX apresentam um cromossomo X que contém o gene *SRY*. Isto foi explicado como resultado de um *crossing-over* desigual entre os cromossomos X e Y durante a meiose paterna, de modo que o gene *SRY*, em vez de permanecer no cromossomo Y, é transferido para o cromossomo X. A prole que herda esse cromossomo X desse pai consequentemente apresenta o fenótipo masculino. Por outro lado, o filho que herda o cromossomo Y sem o gene *SRY* será uma menina com cariótipo XY. Essas mulheres apresentam gônadas em fita (*streaks gonads*), no lugar de ovários, e apresentam características sexuais secundárias pouco desenvolvidas.

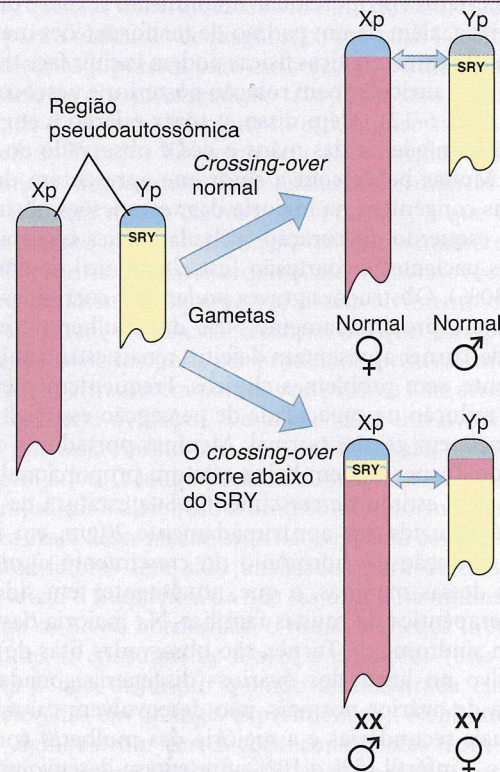


FIGURA 6-13 As regiões distais dos braços curtos dos cromossomos X e Y trocam material durante a meiose no sexo masculino. A região no cromossomo Y onde esse *crossing-over* ocorre é chamada de região pseudoautossômica. O gene *SRY*, que inicia a sequência de eventos que levam à diferenciação gonadal, localiza-se imediatamente abaixo da região pseudoautossômica. Ocasionalmente, o *crossing-over* ocorre no lado centromérico (mais abaixo do gene *SRY*, fazendo com que ele vá para o cromossomo X em vez de ficar no cromossomo Y). Um descendente que recebe esse cromossomo será um menino XX, e outro que recebe o cromossomo Y será uma menina XY.

Síndrome de Klinefelter

Assim como as síndromes de Down e Turner, a síndrome associada a um cariótipo 47,XXY foi identificada antes que a anormalidade cromossômica básica fosse compreendida. Descrita em 1942 por Harry Klinefelter, a síndrome que leva seu nome é vista em aproximadamente 1/500 a 1/1.000 nascimentos do sexo masculino. Apesar de a síndrome de Klinefelter ser uma causa comum de hipogonadismo masculino primário, o fenótipo é menos notável do que o das síndromes descritas até agora. Os pacientes com a síndrome de Klinefelter costumam ser mais altos do que a média, com braços e pernas desproporcionalmente longos (Fig. 6-14). O exame clínico de pacientes depois da puberdade revela testículos pequenos (com volumes inferiores a 10 mL), e a maioria dos pacientes é estéril, como resultado da atrofia dos túbulos seminíferos. Os níveis de testosterona nos adolescentes e adultos são baixos. A ginecomastia

(desenvolvimento de mama) é vista em aproximadamente um terço dos homens afetados e leva a um maior risco de câncer de mama, que pode ser reduzido com mastectomia (remoção da mama). Os pelos do corpo são caracteristicamente esparsos depois da puberdade e a massa muscular costuma ser reduzida. Além disso, existe uma predisposição para dificuldades de aprendizagem e uma redução no QI verbal. Apesar de a inteligência estar geralmente na faixa normal, o QI está em média 10 a 15 pontos abaixo do índice dos irmãos dos afetados. Devido à sutileza dos sinais clínicos, a síndrome de Klinefelter frequentemente não é identificada antes da puberdade e, muitas vezes, é diagnosticada pela primeira vez nas clínicas de fertilidade.

Em cerca de 50% dos casos de síndrome de Klinefelter, o cromossomo X extra é derivado da mãe e a síndrome aumenta de incidência com o aumento da idade materna. O mosaïcismo, que é visto em torno de 15% dos pacientes, aumenta a probabilidade da produção de esperma viável. Também foram

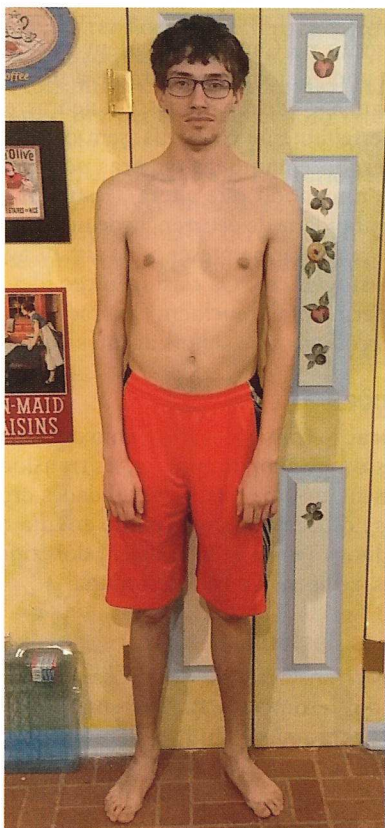


FIGURA 6-14 Homem com a síndrome de Klinefelter (47,XXY). Há aumento da estatura, pode haver ginecomastia e a forma do corpo pode ser relativamente feminina.

descritos indivíduos com cariótipos 48,XXXXY e 49,XXXXY. Como eles têm um cromossomo Y, o fenótipo é masculino, mas o nível de deficiência do desenvolvimento e as anormalidades físicas aumentam a cada cromossomo X adicional.

O tratamento com testosterona, iniciado na metade da adolescência, pode aumentar as características sexuais secundárias e ajuda a reduzir o risco de osteoporose. Há evidências de que esse tratamento também melhora o bem-estar psicológico.

Os homens com síndrome de Klinefelter (47,XXY) são mais altos do que a média, podem apresentar um QI reduzido e são geralmente estéreis. A terapia com testosterona e mastectomia para ginecomastia algumas vezes estão indicadas.

Trissomia do X

O cariótipo 47,XXX ocorre em aproximadamente 1/1.000 mulheres e, geralmente, tem consequências benignas. Raramente são observadas anormalidades físicas maiores, mas essas mulheres às vezes apresentam esterilidade, irregularidade menstrual ou deficiência intelectual leve. Como na síndrome de Klinefelter, o cariótipo 47,XXX é muitas vezes detectado nas clínicas de fertilidade. Aproximadamente 90% dos casos resultam de não disjunção na gametogênese materna e, como nas outras trissomias, sua incidência aumenta entre as filhas de mulheres mais velhas.

Também podem ser encontradas mulheres com quatro, cinco ou mais cromossomos X. Cada X adicional vem acompanhado de maior gravidade da deficiência intelectual e de anormalidades físicas.

Síndrome 47,XXY

A última aneuploidia de cromossomos sexuais a ser discutida é a do cariótipo 47,XXY. Os homens com esse cariótipo costumam ser mais altos do que a média e apresentam uma redução de 10 a 15 pontos percentuais no QI médio. Tal condição, que causa poucos problemas físicos, ganhou destaque quando descobriu-se que sua incidência na população masculina encarcerada chegava a 1/30, em comparação com 1/1.000 na população masculina em geral. Isto levou à sugestão de que esse cariótipo poderia conferir uma predisposição para comportamento violento, criminoso. Diversos estudos abordaram essa questão e demonstraram que os homens com cariótipo XYY não apresentam tendência para a violência. Existe, no entanto, evidências de um aumento de incidência de distúrbios de comportamento menores, como hiperatividade, déficit de atenção e dificuldades de aprendizagem.

Os cariótipos 47,XXX e 47,XXY são encontrados em cerca de 1/1.000 mulheres e homens, respectivamente. Cada qual envolve um ligeiro grau de redução do QI, mas poucos problemas físicos.

ANORMALIDADES CROMOSSÔMICAS E PERDA GESTACIONAL

Durante muito tempo foi difícil detectar de maneira precisa os estágios iniciais da gestação. Assim, era possível que uma mulher engravidasse e abortasse o embrião antes de saber da gravidez. Testes sensíveis de gonadotrofina coriônica urinária que aumentam quando o embrião se implanta na parede uterina permitiram aos pesquisadores identificar com exatidão a presença da gestação no estágio inicial. O acompanhamento das mulheres cuja implantação foi detectada dessa maneira revelou que um terço de todas as gestações se perde logo depois da implantação (número de gestações perdidas antes da implantação não é conhecido). Consequentemente, a perda espontânea da gestação é comum nos humanos.

Como mencionamos anteriormente, as anormalidades cromossômicas são a principal causa conhecida de perda gestacional. Calcula-se que, no mínimo, entre 10% e 20% das concepções apresentam uma anormalidade cromossômica, e pelo menos 95% destas são perdidas antes do termo. Estudos do cariótipo dos conceptos abortados indicam que cerca de 50% das anormalidades cromossômicas são trissomias, 20% monossomias, 15% triploidias e o restante é formado por tetraploides e anormalidades estruturais. Algumas anormalidades cromossômicas que são comuns na concepção, raramente ou nunca chegam a termo. Por exemplo, a trissomia do 16 é considerada a trissomia mais comum na concepção, mas nunca é observada nos nascidos vivos.

É possível estudar as anormalidades cromossômicas diretamente nas células espermáticas e nos ovócitos. Os ovócitos são geralmente obtidos a partir de material não utilizado em estudos de fertilização *in vitro*. Os cariótipos dessas células

indicam que 20% a 25% dos ovócitos apresentam cromossomos extras ou ausentes. As células espermáticas humanas podem ser estudadas por meio da análise FISH ou depois de sua fusão com ovócitos de *hamster*, de modo que o seu DNA após o início das mitoses se condensa, facilitando a visualização dos cromossomos. A frequência da aneuploidia nessas células espermáticas encontra-se entre 3% e 4%. As anormalidades estruturais (ver discussão posterior) são encontradas em cerca de 1% dos ovócitos e 5% das células espermáticas, e a incidência aumenta com o aumento da idade paterna. Sem dúvida, tal taxa elevada de anormalidade cromossômica contribui muito para a ocorrência de abortos em gestações posteriores.

Essas abordagens, apesar de informativas, podem implicar alguns questionamentos. Por exemplo, as mães que realizaram fertilização *in vitro* não constituem uma amostra representativa da população. Além disso, seus ovócitos foram estimulados artificialmente, e apenas os ovócitos que não puderam ser fertilizados pelas células espermáticas são estudados. Assim, os próprios ovócitos poderiam não ser uma amostra representativa. As células espermáticas estudadas nos híbridos homem-*hamster* representam apenas aquelas que são capazes de penetrar no ovócito do *hamster* e também podem não ser uma amostra representativa.

Análise por FISH da aneuploidia pode avaliar milhares de células de modo relativamente rápido, o que é uma vantagem importante sobre a técnica homem-*hamster*. Em geral, os estudos de FISH assinalaram resultados similares aos da técnica homem-*hamster*, mostrando que, em média, a frequência da dissomia é aproximadamente 0,15% para cada cromossomo autossômico e 0,26% para os cromossomos sexuais. Tais estudos também confirmaram uma tendência para frequências elevadas de eventos de não disjunção dos cromossomos sexuais e alguns dos cromossomos acrocêntricos, inclusive o cromossomo 21, nas células espermáticas.

▶ A perda gestacional é comum nos humanos, incidindo aproximadamente em um terço dos abortamentos espontâneos depois da implantação. As anormalidades cromossômicas que foram estudadas nas células espermáticas, nos ovócitos, nos abortamentos e natimortos são uma causa importante de perda gestacional.

ANORMALIDADES DA ESTRUTURA CROMOSSÔMICA

Além da perda ou do ganho de cromossomos inteiros, partes de cromossomos podem ser perdidas ou duplicadas durante a formação dos gametas, e o rearranjo destas partes pode ser alterado. As anormalidades cromossômicas estruturais podem ser **não balanceadas** (o rearranjo resulta em ganho ou perda do material cromossômico) ou **balanceadas** (o rearranjo não produz perda ou ganho de material cromossômico). Ao contrário da aneuploidia e da poliploidia, as anormalidades estruturais equilibradas frequentemente não produzem consequências graves para a saúde. No entanto, as anormalidades da estrutura cromossômica, especialmente as não balanceadas, podem produzir doenças graves nos indivíduos ou seus filhos.

As alterações da estrutura cromossômica podem ocorrer quando cromossomos homólogos se alinham de modo

inadequado durante a meiose (p. ex., *crossing-over* desigual, como foi descrito no Capítulo 5). Além disso, **quebras cromossômicas** podem acontecer durante a meiose ou mitose. Existem mecanismos de reparo dessas quebras, e, geralmente, a quebra é perfeitamente corrigida, sem danos para a célula filha. Às vezes, no entanto, as quebras permanecem ou são reparadas de um modo que altera a estrutura do cromossomo. A probabilidade de ocorrência de uma quebra cromossômica pode aumentar na presença de alguns agentes tóxicos chamados **clastogênicos**. Os clastogênicos identificados nos sistemas experimentais incluem as radiações ionizantes, algumas infecções virais e alguns agentes químicos.

Translocações

Uma **translocação** consiste no rearranjo do material genético entre cromossomos não homólogos. As translocações balanceadas representam uma das anormalidades cromossômicas mais comuns nos humanos, ocorrendo em um de cada 500 a 1.000 indivíduos (Tabela 6-2). Existem dois tipos básicos de translocações, **recíproca** e **robertsoniana**.

Translocações Recíprocas

Encontramos translocações recíprocas quando ocorrem quebras em dois cromossomos diferentes e há troca mútua de material. Os cromossomos resultantes são chamados de **cromossomos derivados**. O portador de uma translocação recíproca geralmente não é afetado porque ele, ou ela, apresenta um complemento normal de material genético. No entanto, o filho do portador pode ser normal, ser portador da translocação ou ainda apresentar duplicações ou deleções do material genético.

TABELA 6-2 Prevalência de Anormalidades Cromossômicas em Recém-Nascidos

ANORMALIDADE	PREVALÊNCIA AO NASCER
Síndromes Autossômicas	
Trissomia do 21	1/700
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
Anormalidades dos Cromossomos Sexuais	
47,XXY	1/1.000 nascimentos de meninos
47,XYY	1/1.000 nascimentos de meninos
45,X*	1/5.000 nascimentos de meninas
47,XXX	1/1.000 nascimentos de meninas
Todas as Anormalidades Cromossômicas	
Distúrbios autossômicos e rearranjos não balanceados	1/230
Rearranjos balanceados	1/500*

*O cariótipo 45,X corresponde a cerca da metade dos casos da síndrome de Turner.

(Cortesia de Marks Keating, Universidade de Harvard.)

Um exemplo de translocação recíproca entre os cromossomos 3 e 6 é apresentado na Figura 6-15. A parte 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. Se as translocações ocorrerem em 3p13 e 6p14, o cariótipo é designado 46,XX,t(3;6)(p13;p14). A criança dessa mulher recebeu o cromossomo 3 derivado, chamado der(3), e o 6 normal; assim, a criança apresenta uma **trissomia parcial** da porção distal

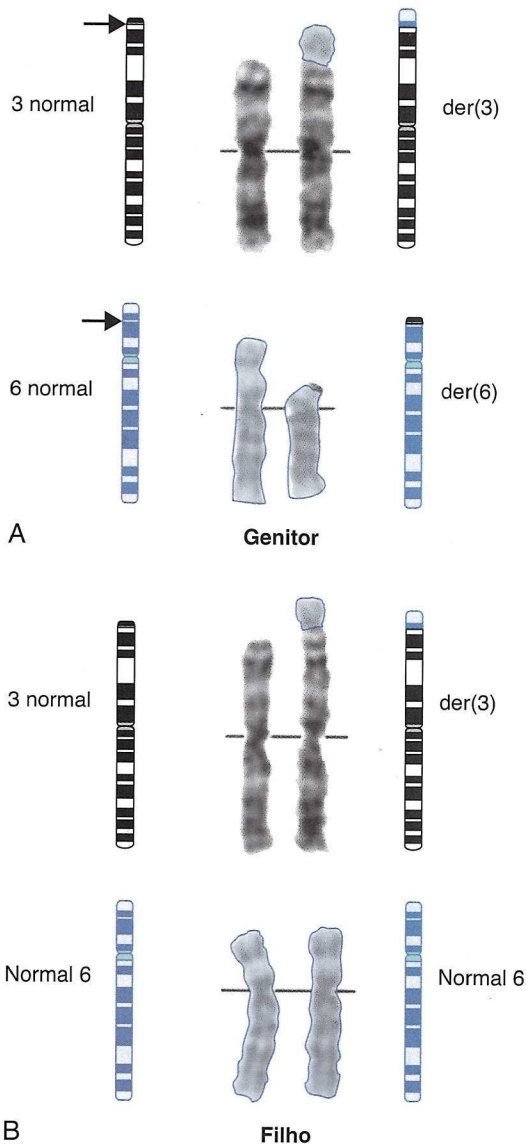


FIGURA 6-15 **A**, O genitor apresenta uma translocação recíproca balanceada envolvendo os braços curtos dos cromossomos 6 e 3. O braço curto distal do cromossomo 6 foi translocado para a extremidade distal do cromossomo 3. Um pequeno pedaço do cromossomo 3 foi translocado para o derivado do 6. Essa pessoa teve uma criança cujos cromossomos estão mostrados ao lado em **B**. A criança recebeu o cromossomo 3 derivado (contendo parte do braço curto do cromossomo 6) e o cromossomo 6 normal; do outro genitor, a criança herdou um 3 normal e um 6 normal. Consequentemente, a criança apresenta uma trissomia parcial do braço curto do 6 e presumivelmente uma pequena deleção do braço curto do cromossomo 3.

do cromossomo 6 (p. ex., trissomia 6p). Essa é uma síndrome cromossômica bem estabelecida, apesar de não ser frequente.

▶ As translocações recíprocas são causadas por duas quebras em cromossomos diferentes, com uma subsequente troca de material. Apesar de os portadores das translocações recíprocas balanceadas geralmente apresentarem fenótipos normais, seus filhos podem exibir uma trissomia ou uma monossomia parcial e um fenótipo anormal.

Translocações Robertsonianas

Nas translocações robertsonianas, os braços curtos de dois cromossomos não homólogos se perdem e os braços longos se fundem no centrômero para formar um único cromossomo (Fig. 6-16). Tal tipo de translocação é restrito aos cromossomos acrocêntricos (13, 14, 15, 21 e 22), e não tem qualquer efeito sobre o portador, porque os braços curtos desses cromossomos são muito pequenos e não contêm material genético essencial. Como os portadores das translocações robertsonianas não perdem material genético essencial, são fenotipicamente normais, mas apresentam apenas 45 cromossomos em cada célula. Seus filhos, no entanto, podem herdar um braço longo extra ou ausente de um cromossomo acrocêntrico.

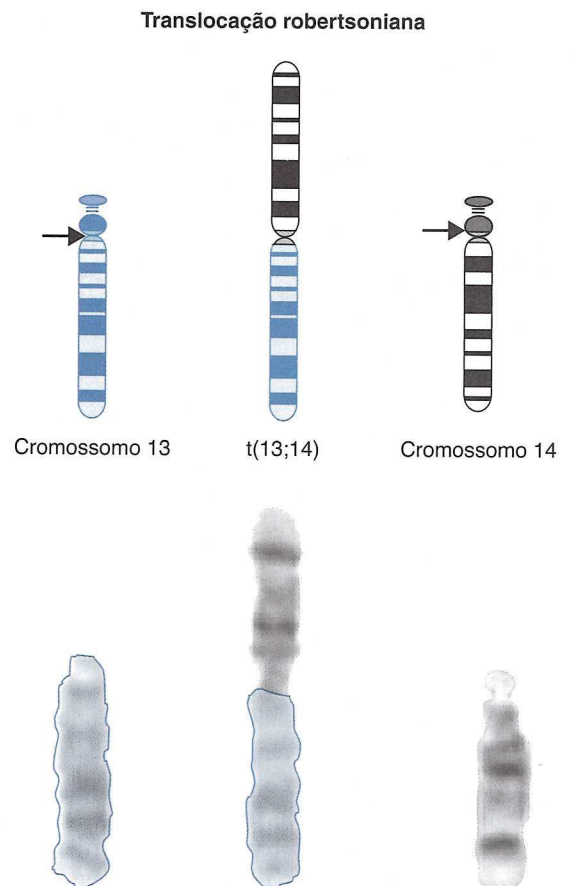


FIGURA 6-16 Na translocação robertsoniana mostrada aqui, os braços longos de dois cromossomos acrocêntricos (13 e 14) se fundem, formando um único cromossomo.

Uma translocação robertsoniana comum envolve a fusão dos braços longos dos cromossomos 14 e 21. O cariótipo de um portador dessa translocação do sexo masculino é 45,XY,der(14;21)(q10;q10). Essa pessoa perde um 14 e um 21 normais, e tem um cromossomo derivado de uma translocação dos braços longos inteiros dos cromossomos 14 e 21. Durante a meiose, o cromossomo translocado ainda precisa parear com seus homólogos. A Figura 6-17 ilustra as maneiras como esses cromossomos podem segregarem nos gametas do portador da translocação. Se ocorrer **segregação alternativa**, então a prole poderá ser tanto cromossomicamente normal quanto apresentar uma translocação balanceada com um fenótipo normal. Caso um dos padrões de **segregação adjacente** ocorra, então os gametas serão não balanceados e a prole poderá apresentar trissomia do 14, monossomia do 14, monossomia do 21 ou trissomia 21 (observe que essas trissomias e monossomias são geneticamente as mesmas que as trissomias e monossomias produzidas pela não disjunção porque apenas os braços longos desses cromossomos contêm material geneticamente significativo). Os fetos portadores das três primeiras possibilidades não sobrevivem a termo, e a última translocação resulta em uma criança com três cópias do braço longo do cromossomo 21 e um fenótipo da síndrome de Down. As translocações robertsonianas são responsáveis por aproximadamente 5% dos casos de síndrome de Down.

É esperado que os três tipos de gestações compatíveis com a sobrevivência ocorram em frequências iguais: um terço seria completamente normal, um terço seria portador da translocação, mas fenotipicamente normal, e um terço teria síndrome de Down. Em parte explicada pela perda pré-natal, a frequência real de recém-nascidos com a síndrome de Down é inferior a um terço (cerca de 10% a 15% quando as mães são portadoras da translocação, e apenas 1% a 2% quando os portadores são os pais). O risco de recorrência, contudo, é superior ao risco dos genitores de uma criança com a síndrome de Down causada por não disjunção (1% para mães com menos de 30 anos de idade). Essa diferença no risco de recorrência demonstra porque é fundamental solicitar um estudo genético quando se suspeita de 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 conceitos com monossomia ou trissomia de braços longos dos cromossomos acrocêntricos.**

Deleções

Uma **deleção** é causada por uma quebra cromossômica e seguida de perda de material genético. Uma única quebra levando a uma perda que inclui a extremidade do cromossomo é chamada de **deleção terminal**. Uma **deleção intersticial** ocorre como resultado de duas quebras com perda do material entre elas. Por exemplo, um segmento cromossômico com DNA normal pode ser representado por ABCDEFG. Uma deleção intersticial poderia produzir a sequência AB EFG e uma deleção terminal poderia produzir ABCDE.

Em geral, um gameta contendo um cromossomo com uma deleção se une a um gameta normal para formar um zigoto. O

zigoto então apresenta um cromossomo normal e um homólogo com a deleção. Deleções microscopicamente visíveis envolvem em geral múltiplos genes, e as consequências da perda dessa grande quantidade de material genético em um dos membros do par de cromossomos pode ser grave. Depois das três aneuploidias autossômicas descritas anteriormente, as síndromes de deleções autossômicas formam o grupo mais comum de anormalidades cromossômicas clinicamente significativas.

Um exemplo bem conhecido de uma síndrome de deleção cromossômica é a síndrome do *cri-du-chat*. Esse termo (do francês, “choro do gato”) descreve o choro característico da criança. O choro em geral se torna menos óbvio com o passar do tempo, tornando o diagnóstico clínico mais difícil depois de dois anos de idade. A síndrome do *cri-du-chat* é causada por uma deleção da região distal do braço curto do cromossomo 5 e o cariótipo é 46,XY,del(5p). É encontrada em aproximadamente um a cada 50.000 nascidos vivos, sendo caracterizada por deficiência intelectual (QI médio em torno de 35), microcefalia (cabeça pequena) e aspecto facial característico, mas não distinto. Apesar das taxas de mortalidade serem elevadas, muitas pessoas com a síndrome do *cri-du-chat* atualmente sobrevivem até a vida adulta.

A síndrome de Wolf-Hirschhorn (Fig. 6-18), causada por uma deleção da porção distal do braço curto do cromossomo 4, é outra síndrome de deleção bem caracterizada. Outras deleções bem conhecidas incluem as do 18p, 18q e 13q. Com exceção da síndrome de deleção do 18p, cada uma dessas desordens é relativamente distinta e o diagnóstico pode com frequência ser estabelecido antes da obtenção do cariótipo. As características das síndromes da deleção do 18p são mais sutis e em geral tal condição é reconhecida quando uma análise cromossômica é realizada para avaliar o atraso do desenvolvimento.

▶ **Deleções cromossômicas microscopicamente observáveis, que podem ser tanto terminais como intersticiais, geralmente afetam um número relativamente grande de genes e produzem síndromes reconhecíveis.**

Síndromes de Microdeleção

Todas as deleções descritas até agora envolvem segmentos relativamente grandes de cromossomos, e muitas delas foram descritas antes do desenvolvimento das técnicas de bandamento cromossômico. Com o advento das técnicas de bandamento de alta resolução, tornou-se possível identificar microscopicamente um grande número de deleções que eram previamente pequenas demais para serem detectadas. Além disso, avanços em genética molecular, especialmente das técnicas de FISH e aCGH (Fig. 6-4), permitiram a detecção de deleções que frequentemente são muito pequenas para serem observadas ao microscópio (p. ex., < 5 Mb).

A síndrome de Prader-Willi, um distúrbio discutido no Capítulo 5, é um bom exemplo de uma **síndrome de microdeleção**. Apesar de essa condição ter sido descrita na década de 1950[‡], foi somente após 1981 que técnicas avançadas de

[‡] Embora os créditos da primeira descrição completa da síndrome de Prader-Willi, em 1956, tenham sido atribuídos a Prader, em 1887 John Langdon Down (da famosa síndrome de Down) publicou uma descrição bastante completa desse distúrbio.

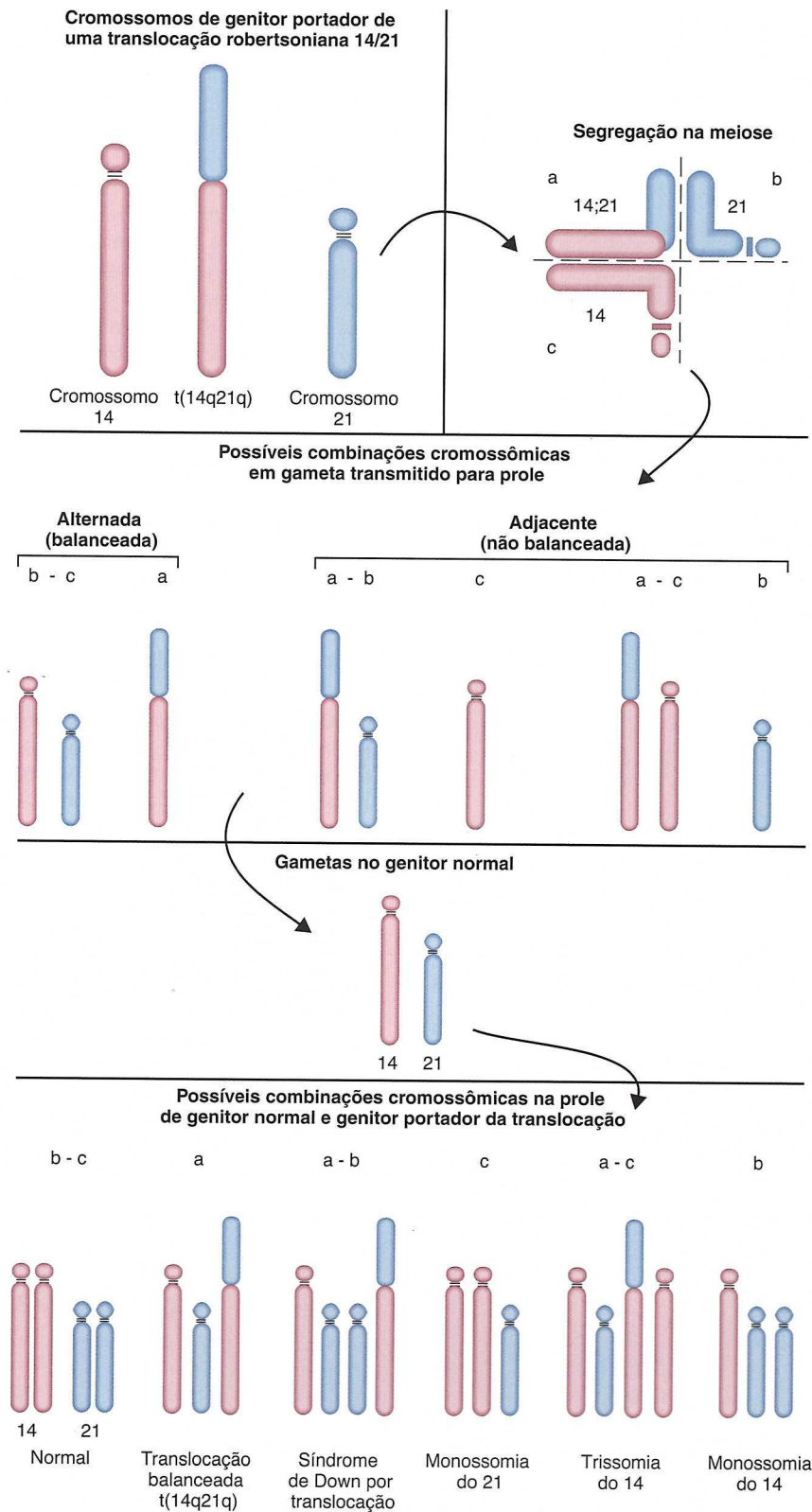


FIGURA 6-17 Os possíveis padrões de segregação para os gametas formados por um portador de uma translocação robertsoniana. A segregação alternada (apenas quadrante a, ou quadrante b com quadrante c) produz ou um indivíduo com constituição cromossômica normal ou um portador da translocação com fenótipo normal. A segregação adjacente (quadrante a com b, quadrante c isolado, quadrante a com c ou quadrante b isolado) produz gametas não balanceados e resultará em concepções com a 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 portador da translocação transmite uma cópia do cromossomo 21, mas não transmite uma cópia do cromossomo 14 (*canto inferior direito*).

bandamento detectaram uma pequena deleção das bandas cromossômicas 15q11-q13 em cerca de 50% desses pacientes. Com o uso de técnicas moleculares, deleções que eram pequenas demais para serem detectadas pela citogenética também foram identificadas. No total, cerca de 70% dos casos de Prader-Willi são causados por microdeleções em 15q.

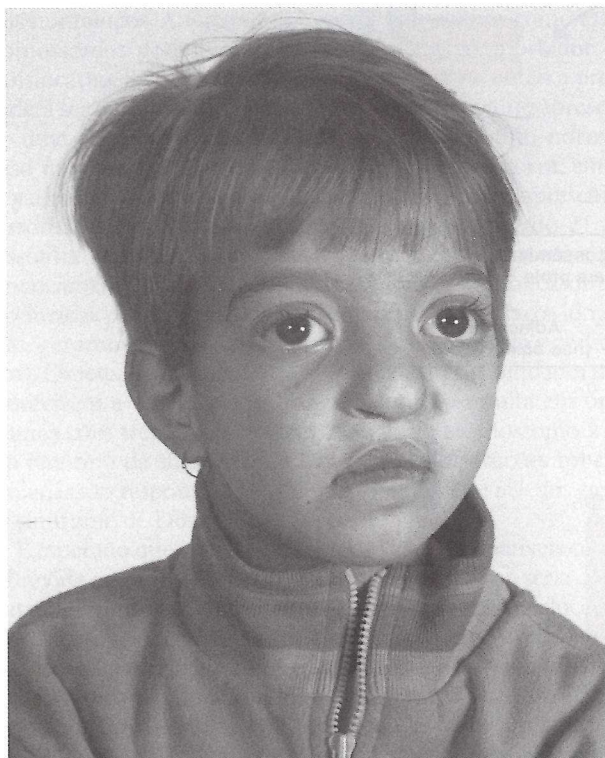


FIGURA 6-18 Criança com síndrome de Wolf-Hirschhorn [46,XX,Del(4p)]. Observe o espaço aumentado entre os olhos e a fissura labial corrigida.

Devido ao *imprinting*, uma microdeleção de material do cromossomo 15 herdado do pai produz a síndrome de Prader-Willi, enquanto uma microdeleção do cromossomo 15 derivado da mãe produz uma síndrome fenotipicamente distinta, a síndrome de Angelman (Capítulo 5).

A síndrome de Williams, que se caracteriza por deficiência intelectual, estenose aórtica supravalvular (SVAS), estenoses de múltiplas artérias pulmonares periféricas, características faciais típicas, malformações dentárias e hipercalcemia, é outro exemplo de síndrome de microdeleção (Fig. 6-19). Uma série de análises moleculares identificou alguns dos genes responsáveis pelo fenótipo da síndrome de Williams. O gene que codifica a elastina, *ELN*, por exemplo, localiza-se na região crítica da síndrome de Williams e se expressa nos vasos sanguíneos. A elastina é um componente importante da parede aórtica (microfibrilas que foram discutidas no Capítulo 4 no contexto da síndrome de Marfan são outros componentes). Mutações ou deleções apenas da elastina resultam em SVAS isolada sem as outras características da síndrome de Williams. Deleções maiores, abrangendo genes adicionais, produzem o fenótipo completo da síndrome. Um segundo gene na região crítica, o *LIMK1*, codifica uma quinase expressa no cérebro, que pode estar envolvida nos defeitos da cognição visuoespacial observados nos pacientes com síndrome de Williams. Isto é apoiado pela observação de pacientes com deleções parciais da região crítica afetando apenas os genes *ELN* e *LIMK1*. Essas pessoas apresentam SVAS e deficiência cognitiva visuoespacial, mas nenhuma das outras características da síndrome de Williams.

Frequentemente, o bandamento de alta resolução e técnicas de genética molecular permitem uma especificação mais exata na região cromossômica crítica que deve estar deletada para causar uma determinada síndrome. A síndrome de Wolf-Hirschhorn, por exemplo, pode resultar da deleção de apenas um segmento telomérico muito pequeno de 4p, a apenas 2 megabases do telômero. Em algumas circunstâncias,

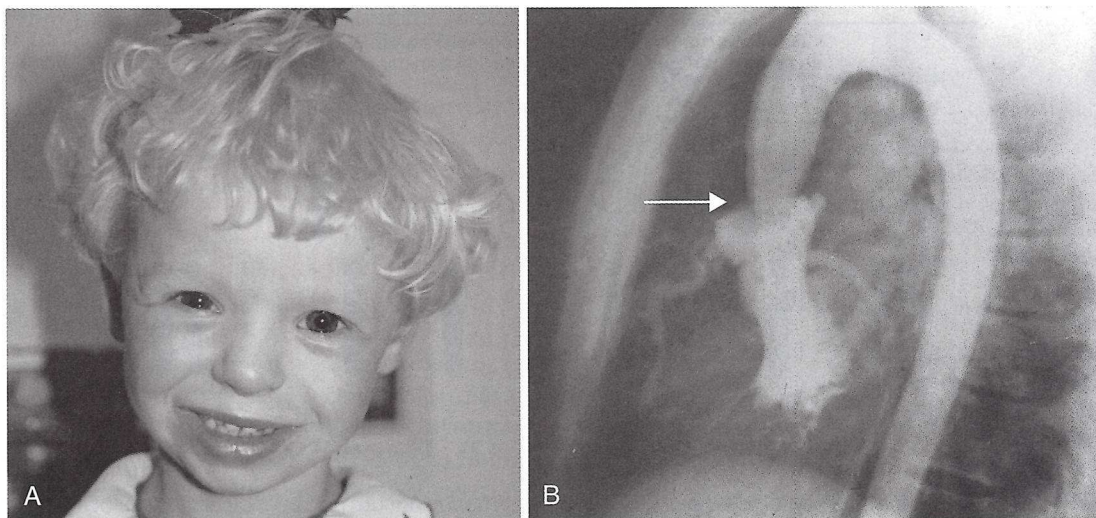


FIGURA 6-19 **A**, Menina com síndrome de Williams, ilustrando características faciais típicas: frente ampla, físsuras palpebrais curtas, ponte nasal baixa, narinas antevertidas, filtro longo, bochechas salientes, boca relativamente grande e lábios grossos. **B**, Angiograma ilustrando a estenose aórtica supravalvular (estreitamento da aorta ascendente) (*seta*).

TABELA 6-3 Síndromes de Microdeleção*

SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	DELEÇÃO CROMOSSÔMICA
Prader-Willi	Deficiência intelectual, baixa estatura, obesidade, hipotonia, fâcias característica, pés pequenos	15q11-13
Angelman	Deficiência intelectual, ataxia, risos descontrolados, convulsões	15q11-13
Langer-Giedon	Fâcias característica, cabelos esparsos, exostoses, deficiência intelectual variável	8q24
Miller-Dieker	Lissencefalia, fâcias característica, significativa incapacidade cognitiva e psicomotora	17p13.3
Velocardiofacial/DiGeorge	Fâcias característica, fissura de palato, defeitos cardíacos, timo pouco desenvolvido	22q11
Smith-Magenis	Deficiência intelectual, hiperatividade, características dismórficas, comportamento autodestrutivo	17p11.2
Williams	Atraso de desenvolvimento, fâcias característica. Estenose aórtica supra-avalvular	7q1
Aniridia, tumor de Wims	Deficiência intelectual, predisposição a tumor de Wilms, defeitos genitais	11p13
Deleção 1p36	Deficiência intelectual, convulsões, perda de audição, defeitos cardíacos, dificuldade de crescimento, características faciais distintas	1p36
Rubinstein-Taybi	Deficiência intelectual, polegares e hálucos largos, aspectos faciais característicos, anormalidades vertebrais e de esterno, defeitos cardíacos	16p13.3
Alagille	Icterícia neonatal, vértebras "em borboleta", estenose valvular pulmonar, aspectos faciais característicos	20p12

* Na maioria dessas condições, apenas alguns casos são provocados pelas microdeleções apresentadas; outros casos podem ser causados por mutações de um único gene localizado na mesma região.

genes específicos responsáveis por síndromes de anormalidades cromossômicas podem ser precisamente localizados. Por exemplo, as pessoas com deleção em 11p podem apresentar uma série de características, incluindo tumor de Wilms (um tumor de rim), aniridia (ausência da íris), anormalidades genitourinárias⁵ e deficiência intelectual (anteriormente retardo mental) (às vezes chamada de síndrome WAGR). Os genes responsáveis pelo tumor renal e pela aniridia foram recentemente identificados e clonados. Como a síndrome WAGR envolve a deleção de uma série de genes adjacentes, ela é, às vezes, referida como um exemplo de **síndrome de genes contíguos** (síndrome de Williams, discutida anteriormente, é outro exemplo de uma síndrome de gene contíguo). Em adição às microdeleções as microduplicações também são capazes de produzir síndromes de genes contíguos.

Algumas das síndromes de microdeleções, como as síndromes de Prader-Willi e Williams manifestam deleções de uma região crítica de tamanho muito consistente (p. ex., 4 Mb para a síndrome de Prader-Willi). Estudos recentes mostram que isso é causado pela presença de sequências múltiplas repetidas, chamadas **repetições de poucas cópias** (LCNs, de *low-copy repeats*) (Capítulo 2), na região da deleção. Tais sequências quando repetidas promovem um *crossing-over* desigual (Capítulo 5), que então produz duplicações e deleções na região limitada pelos elementos repetidos.

⁵ Como os indivíduos com a síndrome WAGR também apresentam gonadoblastomas (tumores das gônadas), alguns especialistas afirmam que o "G" deve representar gonadoblastoma em vez de anormalidades genitourinárias.

Diversos exemplos adicionais de microdeleções encontram-se na Tabela 6-3. Muitas dessas condições, inclusive as síndromes de Prader-Willi, de Miller-Dieker, de Williams e velocardiofacial (Comentário Clínico 6-3), estão sendo atualmente diagnosticadas por meio das técnicas de FISH ou aCGH.

▶ As microdeleções são um subtipo de deleção cromossômica que só pode ser observado em cromossomos bandeados ou, em alguns casos, usando estratégias da genética molecular. As síndromes causadas pela deleção de uma série de genes adjacentes são às vezes chamadas de *síndromes de genes contíguos*.

Rearranjos Subteloméricos

As regiões próximas aos telômeros dos cromossomos costumam apresentar uma elevada densidade de genes. Consequentemente, os rearranjos do material genético (p. ex., deleções, duplicações) nessas regiões resultam frequentemente em doença genética. Estima-se que pelo menos 5% dos casos inexplicados de deficiência intelectual seja causado por **rearranjos subteloméricos**. O mais comum entre esses rearranjos é uma deleção de milhares de pares de bases no cromossomo 1p36, que é encontrado em aproximadamente um em 5.000 recém-nascidos. Essa condição, chamada de síndrome da monossomia 1p36, está associada à deficiência intelectual, ao atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, a

COMENTÁRIO CLÍNICO 6-3**Sequência de DiGeorge, Síndrome Velocardiofacial e Microdeleções do Cromossomo 22**

A sequência^{3*} de DiGeorge se caracteriza por defeitos estruturais ou funcionais do timo, defeitos cardíacos conotrunciais, hipoparatiroidismo (redução da função paratireoidiana) e hipocalcemia secundária (redução do cálcio sérico). Esse padrão de malformações é causado por uma alteração da migração embrionária das células da crista neural para as estruturas em desenvolvimento do pescoço. Na década de 1980, descobriu-se que algumas crianças com a sequência de DiGeorge apresentavam uma deleção de parte do braço longo do cromossomo 22, muitas vezes relacionadas com uma translocação não balanceada entre este e outro cromossomo. Isto levou à hipótese de que genes no cromossomo 22 eram responsáveis por essa afecção.

Independentemente desse estudo, uma condição chamada de síndrome velocardiofacial (VCF), ou síndrome de Shprintzen, foi descrita no final da década de 1970. Essa síndrome envolve anormalidades do palato (velo) (incluindo fissura de palato), uma aparência facial característica (Fig. 6-20) e, em alguns casos, malformações cardíacas. Adicionalmente, os pacientes apresentam dificuldade de aprendizagem ou atraso no desenvolvimento. Descobriu-se posteriormente que algumas pessoas com VCF apresentam células T disfuncionais (essas células amadurecem no timo) e algumas apresentam todas as características da sequência de DiGeorge. Isto sugeriu que a sequência de DiGeorge de algum modo estava relacionada com a síndrome VCF. A semelhança entre a sequência de DiGeorge e a síndrome VCF levou à hipótese de que ambas são causadas por anormalidades no cromossomo 22. Estudos cromossômicos de alta resolução, incluindo FISH, em pacientes com a sequência de DiGeorge e em pacientes com a síndrome VCF revelaram pequenas deleções do cromossomo 22 em ambos os grupos. Esses estudos também ajudaram a delimitar mais precisamente a região crítica que causa as duas condições. Aproximadamente 80% a 90% das crianças com a sequência de DiGeorge apresentam uma microdeleção de 3 Mb da região 22q11.2, e 80% a 100% dos pacientes com VCF apresentam a mesma microdeleção. Além disso, 15% a 20% dos pacientes com defeitos conotrunciais isolados mostram essa deleção. Assim, a maioria das pessoas que apresentam tanto a sequência de DiGeorge como a síndrome VCF tem uma microdeleção em 22q11.2 e são descritas coletivamente como tendo a síndrome da deleção 22q11.2. Com uma prevalência de um em cada 3.000 a 4.000 nascidos vivos, essa é a síndrome de microdeleção mais comum no homem.

Aproximadamente 90% das pessoas com microdeleções em 22q11.2 perderam a mesma região de 3 Mb, que contém cerca de 35 genes. Outros 8% têm uma deleção menor, 1,5 Mb, localizada dentro da região de 3 Mb. Não são encontradas

diferenças fenotípicas consistentes entre esses dois grupos de pacientes. Ambas as regiões com 1,5 e 3 Mb são cercadas por repetições de poucas cópias, capazes de promover um *crossing-over* desigual e, portanto, uma deleção nessa região. Um dos genes localizados na região deletada, o *TBX1*, codifica um fator de transcrição que ajuda a regular a migração das células da crista neural e o desenvolvimento de estruturas faciais, do timo, da paratireoide e do coração. Nos modelos animais, em camundongos, a haploinsuficiência em *Tbx1* produz muitas das características da sequência de DiGeorge e da síndrome VCF. Esse exemplo ilustra como os estudos citogenéticos podem demonstrar relações biológicas potenciais entre as síndromes genéticas. Outros estudos estão em curso para caracterizar os genes nessa região e o modo pelo qual contribuem para a variação fenotípica observada na sequência de DiGeorge e na síndrome VCF.



FIGURA 6-20 Face de um menino portador da síndrome da deleção 22q11. Observe a raiz e a ponte nasal altas e estreitas, e filtro nasal mais liso. (Cortesia de Dr. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)

convulsões, à diminuição da audição, aos defeitos cardíacos, à hipotonia e ao aspecto facial característico (Fig. 6-21).

Há coleções de sondas para regiões subteloméricas, de modo que a análise por FISH de cromossomos metafásicos pode ser realizada para determinar se existe uma deleção ou uma duplicação dessas regiões em determinado paciente. Em muitas aplicações clínicas da aCGH, amostras

de paciente e de DNA controle marcados diferencialmente são hibridizadas em placas de *microarrays* que contêm sondas correspondentes a todas as regiões subteloméricas humanas. Caso uma região subtelomérica esteja duplicada ou deletada, o DNA do paciente exibirá tanto uma hibridização excessiva quanto deficiente em relação à sonda correspondente àquela região.

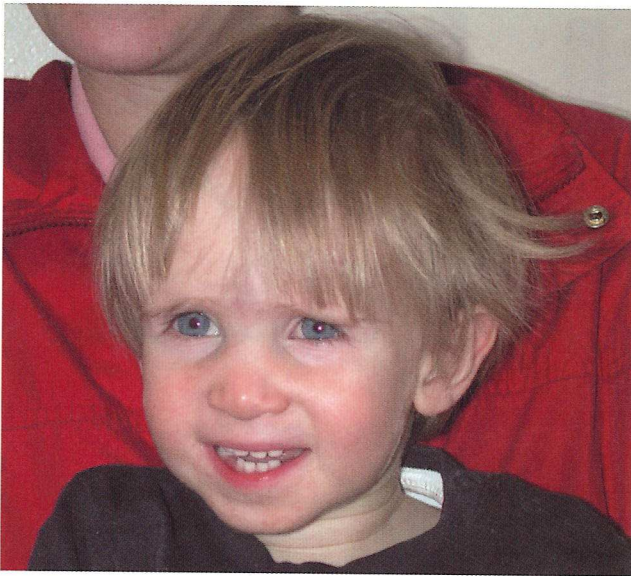


FIGURA 6-21 Face de um menino com síndrome da deleção 1q36. Observe as sobrancelhas horizontais, a raiz nasal larga e o queixo pontudo.

Os rearranjos subteloméricos envolvem deleções ou duplicações do DNA em regiões ricas em genes, próximas aos telômeros. Eles podem ser detectados pela hibridização com sondas de FISH específicas em cromossomos metafásicos ou por hibridização genômica comparativa do paciente e DNA controle em *microarrays* contendo sondas subteloméricas.

Dissomia Uniparental

Como já foi discutido anteriormente, aproximadamente 70% dos casos da síndrome de Prader-Willi são causados por microdeleções. A maioria dos casos remanescentes envolve a **dissomia uniparental** (*di*="dois"), uma condição em que um dos genitores contribui com duas cópias de um cromossomo e o outro com nenhuma cópia (Fig. 6-22). Caso um genitor forneça duas cópias do mesmo homólogo, a condição é chamada de **isodissomia**. A **heterodissomia** ocorre quando o mesmo genitor também fornece duas cópias, mas uma cópia de cada homólogo. A isodissomia ou a heterodissomia de um cromossomo imprintado (*imprinted*) pode causar

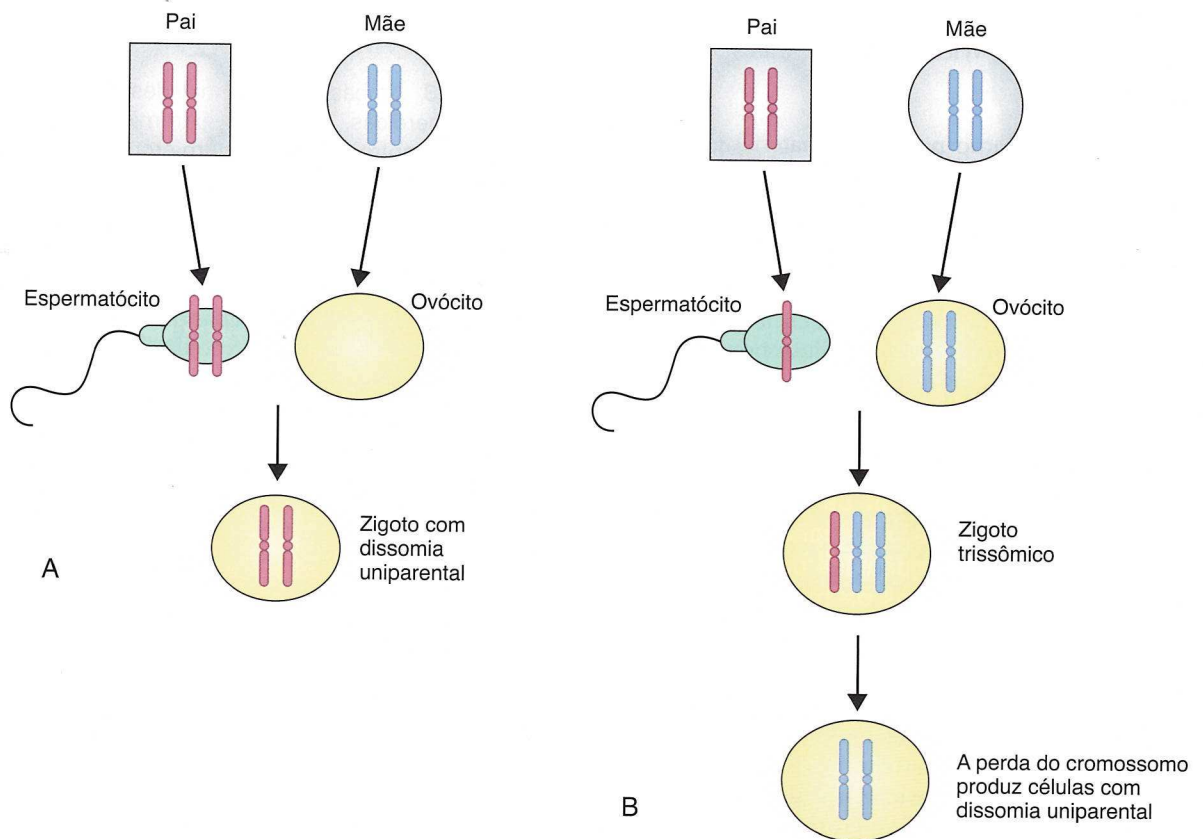


FIGURA 6-22 Dois mecanismos capazes de produzir dissomia uniparental. **A**, A não disjunção parental produz uma célula espermática com duas cópias de um cromossomo específico, e a não disjunção materna produz um ovócito sem nenhuma cópia do mesmo cromossomo. O zigoto resultante apresenta duas cópias do cromossomo paterno e nenhuma do cromossomo materno (nesse exemplo, o pai contribui com ambos os cromossomos, mas também é possível que a mãe contribua com ambos). **B**, Não disjunção (nesse exemplo, na mãe) resulta em um zigoto trissômico. A perda do cromossomo paterno durante a mitose produz células embrionárias com duas cópias do cromossomo materno.

doenças como a síndrome de Prader-Willi (p. ex., a transmissão de duas cópias da mãe e nenhuma do pai significa que o filho não recebe nenhum gene paterno ativo da região imprintada, ver Capítulo 5). A isodissomia pode resultar em uma doença autossômica recessiva no filho de um genitor heterozigoto, caso o pai forneça duas cópias do cromossomo homólogo contendo a mutação que provoca a doença (Fig. 6-22). O primeiro caso documentado de dissomia uniparental foi encontrado em uma pessoa com fibrose cística, cujo genitor, um portador heterozigoto, forneceu duas cópias do cromossomo 7 contendo um gene *CFTR* mutante, enquanto o outro não forneceu nenhuma cópia do cromossomo 7.

Uma dissomia uniparental pode surgir de diversas maneiras. Uma concepção trissômica pode perder um dos cromossomos extras, resultando em um embrião com duas cópias do cromossomo fornecido por apenas um genitor. A dissomia também pode resultar da união de um gameta que contém duas cópias de um cromossomo específico com um gameta que não contém nenhuma cópia desse cromossomo (Fig. 6-22). No embrião inicial, as células com dissomia uniparental podem ser produzidas por erros mitóticos, tais como perda cromossômica com subsequente duplicação do cromossomo homólogo. Além das síndromes de Prader-Willi, Angelman e da fibrose cística, a dissomia uniparental é encontrada em casos da síndrome de Russell-Silver, hemofilia A (Capítulo 5) e síndrome de Beckwith-Wiedemann (Capítulos 5 e 15).

Duplicações

Uma trissomia ou duplicação parcial do material genético pode ser encontrada no filho de indivíduos com uma translocação recíproca. As duplicações podem ser causadas por um *crossing-over* desigual durante a meiose, como foi descrito para os *loci* da visão para cores ligada ao X (Capítulo 5) e para a doença de Charcot-Marie-Tooth (Capítulo 3). As duplicações costumam produzir consequências de menor gravidade do que deleções, o que de novo ilustra o princípio de que uma perda de material genético é mais grave que um excesso de material genético.

▶ As duplicações podem surgir de um *crossing-over* desigual, ou nos filhos de portadores de translocações recíprocas. As duplicações geralmente produzem consequências de menor gravidade do que as deleções da mesma região.

Cromossomos em Anel

Às vezes ocorrem deleções em ambas as extremidades de um cromossomo. As extremidades remanescentes dos cromossomos podem, então, fundir-se, formando um **cromossomo em anel** (Fig. 6-23). O cariótipo de uma mulher com um cromossomo X em anel é 46,X,r(X). Se o cromossomo em anel apresentar um centrômero, ele pode frequentemente prosseguir através da divisão celular, mas sua estrutura pode criar dificuldades. Os cromossomos em anel frequentemente são perdidos, resultando em monossomia para o cromossomo, pelo menos em algumas células (p. ex., podemos encontrar mosaicismos para o cromossomo em anel). Cromossomos em anel já foram descritos em pelo menos um caso para cada um dos autossomos humanos.

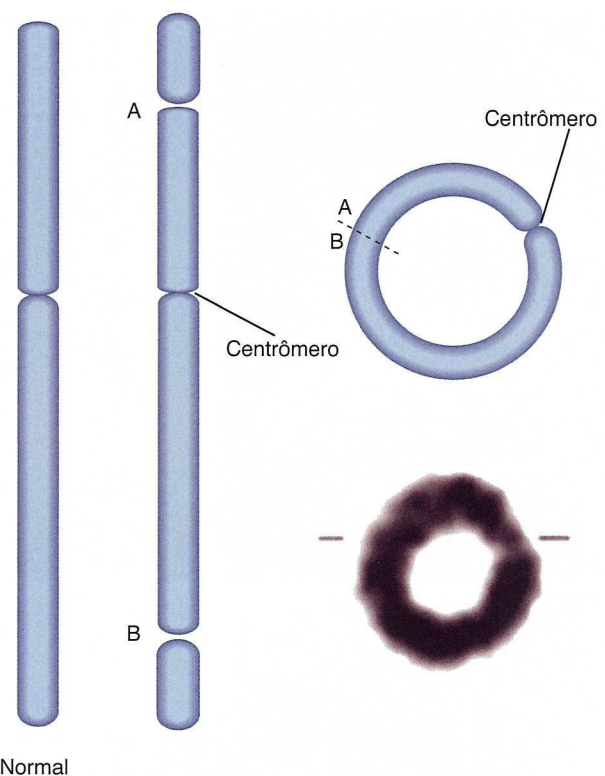


FIGURA 6-23 Ambas as extremidades do cromossomo podem ser perdidas, deixando extremidades soltas que podem se ligar entre si formando um cromossomo em anel. Um cromossomo 12 em anel é mostrado aqui.

Inversões

Uma **inversão** é o resultado de duas quebras em um mesmo cromossomo seguidas da reinserção do fragmento envolvido no seu local original, mas de maneira invertida. Deste modo, um cromossomo representado pela sequência ABCDEFG poderia se tornar ABEDCFG depois de uma inversão. Se a inversão incluir o centrômero, é chamada de **inversão pericêntrica**. As inversões que ocorrem em regiões que não envolvem o centrômero são chamadas de **inversões paracêntricas**.

Como as translocações recíprocas, as inversões são rearranjos estruturais balanceados. Consequentemente, raramente produzem doenças no portador (entretanto, veja no Capítulo 5 que uma inversão que interrompe o gene do fator VIII produz hemofilia A grave). As inversões podem interferir na meiose, no entanto, produzindo anormalidades cromossômicas nos filhos dos portadores das mesmas. Como os cromossomos devem se parear em perfeita ordem durante a prófase I, um cromossomo com uma inversão precisa formar uma alça para se alinhar ao seu homólogo normal (Fig. 6-24). O *crossing-over* dentro dessa alça pode resultar em duplicações ou deleções nos cromossomos das células filhas. Assim, os filhos dos portadores das inversões frequentemente apresentam deleções ou duplicações cromossômicas. Calcula-se que cerca de uma em 1.000 pessoas apresente uma inversão e, portanto, está em risco de produzir gametas com duplicações ou deleções.

A Figura 6-24 mostra um exemplo de inversão pericêntrica no cromossomo 8 [46,XX,inv(8)]. Cerca de 5% dos

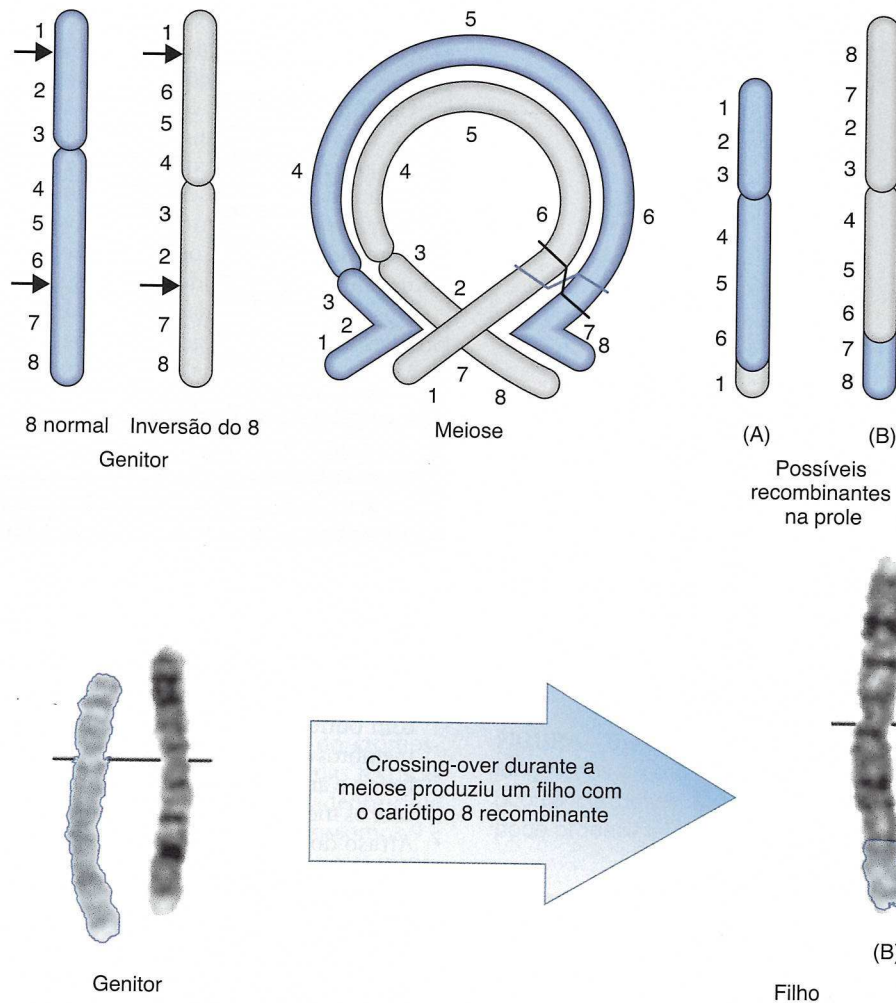


FIGURA 6-24 Uma inversão pericêntrica em um cromossomo 8 resulta na formação de uma alça durante o pareamento dos cromossomos homólogos na meiose. Um *crossing-over* nessa alça pode produzir duplicações ou deleções do material cromossômico no gameta resultante. A prole no canto inferior direito recebeu um dos cromossomos 8 recombinantes do seu genitor.

filhos das pessoas portadoras dessa inversão recebem uma deleção ou duplicação da porção distal de 8q. Tal combinação resulta na síndrome do 8 recombinante, que se caracteriza por alterações cognitivas, defeitos cardíacos, convulsões e um aspecto facial característico.

▶ **Inversões cromossômicas são anormalidades estruturais relativamente comuns e podem ser tanto pericêntricas (incluindo o centrômero) como paricêntricas (não incluindo o centrômero). Os pais portadores dessas inversões geralmente apresentam um fenótipo normal, mas podem gerar filhos com deleções ou duplicações.**

Isocromossomos

Às vezes um cromossomo se divide ao longo do eixo perpendicular ao seu eixo usual de divisão (Fig. 6-25). O resultado é um **isocromossomo**, um cromossomo com duas cópias do mesmo braço e nenhuma cópia do outro. Como o material genético é substancialmente alterado, os isocromossomos da maioria dos autossomos são letais. A maioria dos

isocromossomos observados nos nascidos vivos envolve o cromossomo X, e os bebês com o isocromossomo Xq [46,X,i(Xq)] geralmente apresentam 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. Apesar de a maioria dos isocromossomos parecer ser formada por uma divisão defeituosa, eles também podem ser originados por meio de translocações robertsonianas de cromossomos acrocêntricos homólogos (p. ex., uma translocação dos dois braços longos do cromossomo 21).

ANORMALIDADES CROMOSSÔMICAS E FENÓTIPOS CLÍNICOS

Como vimos, a maioria das aberrações autossômicas induz padrões consistentes de malformações múltiplas, anomalias menores e fenótipos com graus variáveis de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Embora as características individuais sejam geralmente inespecíficas (p. ex., pregas de flexão palmares únicas podem ser encontradas tanto na síndrome de Down como na trissomia 18), o padrão geral

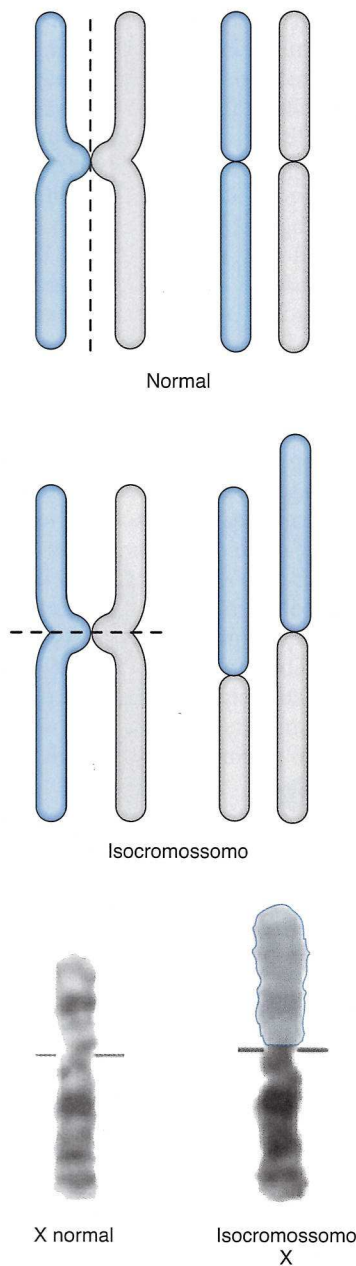


FIGURA 6-25 *Acima.* Divisão cromossômica normal. *Centro.* Um isocromossomo se forma quando um cromossomo se divide ao longo de um eixo perpendicular ao seu eixo normal de divisão. Isto produz um cromossomo com apenas os braços curtos e outro com apenas os braços longos. *Abaixo.* Um cromossomo X normal é comparado com um isocromossomo de Xq.

de características é usualmente distintivo o suficiente para ser estabelecido um diagnóstico clínico. Isto é especialmente verdadeiro nas síndromes cromossômicas bem conhecidas: síndrome de Down, síndrome de Edwards, síndrome de Patau e síndrome de Turner. Entretanto, existe uma considerável variabilidade fenotípica mesmo entre essas síndromes. Nenhum paciente apresenta todas as características descritas; a maioria das malformações congênitas (p. ex., defeitos cardíacos) é encontrada apenas em alguns indivíduos afetados. Essa variabilidade fenotípica e o potencial para erros

de diagnóstico enfatizam a necessidade de solicitar análise cromossômica (cariótipo ou aCGH), sempre que as características clínicas sugerirem uma anormalidade cromossômica.

Geralmente, a base biológica para a variabilidade fenotípica não é conhecida, embora alguns mecanismos, como o mosaïcismo que frequentemente leva a uma expressão mais branda, estejam sendo descobertos. A base da expressão variável das síndromes cromossômicas será mais bem compreendida quando os genes individuais envolvidos nessas anormalidades forem identificados e caracterizados.

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

- A maioria das anormalidades cromossômicas (especialmente aquelas que envolvem os autossomos) está associada ao atraso no desenvolvimento nas crianças e à deficiência intelectual nos mais velhos. Isto reflete o fato de que um grande número de genes humanos, talvez um terço ou mais, participe do desenvolvimento do sistema nervoso central. Consequentemente, uma anormalidade cromossômica, que tipicamente pode afetar centenas de genes, muito provavelmente afeta genes ligados ao desenvolvimento do sistema nervoso.
- A maioria das síndromes cromossômicas envolve alterações da morfogênese facial que produz dismorfias faciais características. Por esta razão, o paciente frequentemente se parece mais com outras pessoas com o mesmo distúrbio do que com os membros de sua própria família. Geralmente, as características faciais e anormalias menores da cabeça e dos membros fornecem os melhores indícios para o diagnóstico (Capítulo 15).
- Atraso do crescimento (baixa estatura e/ou ganho de peso insuficiente na infância) é encontrado comumente nas síndromes autossômicas.
- Malformações congênitas, especialmente os defeitos cardíacos congênitos, ocorrem com maior frequência na maioria dos distúrbios cromossômicos autossômicos. Esses defeitos ocorrem em padrões específicos. Por exemplo, AV e VSDs são comuns nas crianças com a síndrome de Down. Outros defeitos cardíacos congênitos, como a coarctação aórtica ou um ventrículo esquerdo hipoplásico (pouco desenvolvido), raramente são encontrados nessas crianças, mas podem ser vistos nas pacientes com a síndrome de Turner.

As indicações clínicas mais comuns para uma análise cromossômica são um neonato com múltiplas malformações, ou uma criança com deficiência intelectual. Um resumo das situações clínicas em que uma avaliação cromossômica deve ser considerada encontra-se no Quadro 6-1.

▶ **As anormalidades cromossômicas resultam tipicamente em atraso do desenvolvimento, aspecto facial característico e diversos tipos de malformações congênitas. Apesar de existir alguma superposição das características fenotípicas, muitas anormalidades cromossômicas podem ser identificadas pelo exame clínico.**

CITOGENÉTICA DO CÂNCER

A maioria das síndromes de anormalidades cromossômicas discutidas até agora é causada por erros que ocorrem no processo meiótico que leva à formação dos gametas. Os rearranjos cromossômicos também podem ocorrer nas células

QUADRO 6-1 Indicações para a Realização da Análise Cromossômica

- Pessoas com suspeita de uma síndrome cromossômica reconhecida (p. ex., síndrome de Down)
- Indivíduos com um padrão não reconhecível de duas ou mais malformações
- Pessoas com genitália ambígua
- Deficiência intelectual ou atraso no desenvolvimento em crianças com anomalias físicas
- Genitores e filhos de pessoas com translocações, deleções ou duplicações cromossômicas
- Natimortos com malformações congênitas ou sem razão identificável para morte fetal
- Mulheres com baixa estatura proporcional e amenorreia primária (considere a síndrome de Turner)
- Homens com testículos pequenos ou ginecomastia significativa (considere a síndrome de Klinefelter)

somáticas, sendo responsáveis por uma série de neoplasias importantes nos humanos. O primeiro destes a ser reconhecido foi uma alteração cromossômica vista consistentemente nos pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC). Inicialmente, foi sugerido que a alteração cromossômica era uma deleção do braço longo do cromossomo 21 ou do cromossomo 9. Uma pequena porção distal de 9q por sua vez é translocada para o cromossomo 22. O efeito mais visível de tal translocação é um cromossomo 22 menor, o que explica o motivo pelo qual se acreditava anteriormente que o cromossomo Filadélfia era uma deleção. Essa translocação (Fig. 6-26) é encontrada em todos os casos de LMC.

O isolamento dos genes localizados próximos aos **pontos de quebra** da translocação (p. ex., as localizações nos cromossomos nas quais ocorrem quebras anteriores à translocação) ensinou muito sobre os efeitos delas. Um proto-oncogene (Capítulo 11), chamado *ABL*, desloca-se de sua posição normal em 9q para 22q. Isto altera o produto gênico *ABL*, provocando um aumento da sua atividade tirosina quinase, que leva à malignidade nas células hematopoiéticas (p. ex., as células que formam o sangue, tais como os linfócitos). Já foram desenvolvidos medicamentos para inibir a tirosina quinase codificada por esse gene, fornecendo um tratamento muito mais eficaz para a LMC.

Um segundo exemplo de uma translocação que produz um câncer é do linfoma de Burkitt, um tumor oral infantil. Neste caso, uma translocação recíproca envolvendo os cromossomos 8 e 14 move o proto-oncogene *MYC* de 8q24 para 14q32, próximo aos *loci* da cadeia pesada da imunoglobulina (Capítulo 9). Então, sequências reguladoras da transcrição próximas aos genes das imunoglobulinas ativam o *MYC*, dando origem à malignidade.

Foram observados mais de 100 rearranjos diferentes, envolvendo quase todos os cromossomos, em mais de 40 tipos diferentes de câncer. Alguns estão resumidos na Tabela 6-4. Algumas vezes, essas translocações são identificadas com

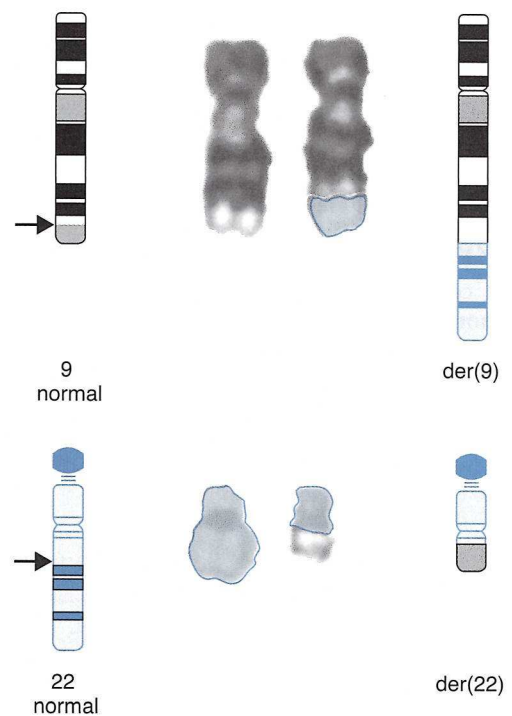


FIGURA 6-26 Translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22 (cromossomo Filadélfia). A ocorrência dessa translocação em células hematopoiéticas pode produzir leucemia mieloide crônica.

TABELA 6-4 Alterações Citogenéticas Específicas Observadas em Leucemias Seleccionadas e Tumores Sólidos

TIPO	ABERRAÇÃO CROMOSSÔMICA MAIS COMUM
Leucemias	
Leucemia mieloide crônica	t(9;22)(q34;q11)
Leucemia mieloblástica aguda	t(8;21)(q22;q22)
Leucemia prómielocítica aguda	t(15;17)(q22;q11-12)
Leucemia linfocítica aguda	t(12;21)(p13;q22)
Tumores Sólidos	
Linfoma de Burkitt	t(8;14)(q24;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 de <i>HER2/NEU</i>

cariótipos espectrais. Em muitos casos, a identificação do rearranjo cromossômico leva a um prognóstico mais exato e a um melhor tratamento. Assim, a avaliação citogenética das células da medula óssea de pacientes com leucemia é uma parte da rotina diagnóstica. Além disso, a identificação e a caracterização dos genes alterados nas síndromes de translocação estão levando a uma melhor compreensão da carcinogênese em geral.

As translocações balanceadas nas células somáticas podem às vezes causar malignidades por interromperem ou alterarem os genes ou as suas sequências reguladoras.

SÍNDROMES DE INSTABILIDADE CROMOSSÔMICA

Diversas condições autossômicas recessivas patológicas exibem uma incidência aumentada de quebras cromossômicas sob condições laboratoriais específicas. Essas afecções, que são chamadas de **síndromes de instabilidade cromossômica**, incluem a ataxia-telangiectasia, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi e o xeroderma pigmentoso (Capítulo 2). Entre os pacientes com anemia de Fanconi, a frequência

das quebras pode aumentar ainda mais caso os cromossomos sejam expostos a determinados agentes alquilantes. Os pacientes com síndrome de Bloom também apresentam uma elevada incidência de troca de cromátides irmãs nas células somáticas (troca de material cromossômico entre cromátides irmãs; ver Capítulo 2) Cada uma dessas síndromes está associada a um aumento significativo no risco de câncer. Acredita-se que isto seja o resultado de um erro na replicação ou no reparo do DNA, como foi discutido no Capítulo 2.

Todas as síndromes de instabilidade cromossômica envolvem aumento das frequências de quebras cromossômicas e um risco aumentado de malignidade. Todas estão associadas a defeitos na replicação ou no reparo do DNA.

QUESTÕES DE ESTUDO

1. Faça a distinção entre haploidia, diploidia, poliploidia, euploidia e aneuploidia.
2. Explique os usos e vantagens relativas do FISH, cariótipo espectral e hibridização genômica comparativa (CGH).
3. Descreva três maneiras pelas quais a triploidia poderia ocorrer.
4. Estudos de cariótipos obtidos por diagnóstico pré-natal com 10 semanas de gestação (amostra do viló corial; ver Capítulo 13) revelam taxas de prevalência de anormalidades cromossômicas que diferem dos obtidos nos cariótipos com 16 semanas de gestação (amniocentese, ver Capítulo 13). Explique.
5. Mesmo que condições como a síndrome de Down e a síndrome de Edwards possam ser diagnosticadas geralmente apenas pelo exame clínico, o cariótipo está sempre indicado. Por quê?
6. Classifique os itens seguintes, do menor para o maior, em termos de risco de gerar uma criança com a síndrome de Down:
 - Uma mulher com 45 anos de idade sem história familiar prévia da síndrome de Down
 - Uma mulher com 25 anos de idade que já teve uma criança com a síndrome de Down
 - Um homem com 25 anos de idade, portador de uma translocação robertsoniana 21/14
 - Uma mulher com 25 anos de idade, portadora de uma translocação robertsoniana 21/14
7. Foram descritas mulheres com o cariótipo 49,XXXXX. Explique como esse cariótipo pode ocorrer.
8. Um homem com hemofilia A e uma mulher normal geram uma criança com a síndrome de Turner (45,X). A criança apresenta uma atividade normal do fator VIII. Em qual dos pais ocorreu o erro meiótico?
9. Um laboratório de citogenética relata um cariótipo 46,XY,del(8)(p11) para um paciente e um cariótipo 46,XY,dup(8)(p11) para outro paciente. Com base nessa informação isolada, qual é o paciente provavelmente mais gravemente afetado?
10. Por que as translocações nas células somáticas às vezes levam ao câncer?

LEITURAS SUGERIDAS

- American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2011;128(2):393-406.
- Antonarakis SE, Epstein CJ. The challenge of Down syndrome. *Trends Mol Med*. 2006;12(10):473-479.
- Battaglia A, Hoyme HE, Dallapiccola B, et al. Further delineation of deletion 1p36 syndrome: a recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation. *Pediatrics*. 2008;121(2): 404-410.
- Blaschke RJ, Rappold G. The pseudoautosomal regions, SHOX and disease. *Curr Opin Genet Dev*. 2006;16(3):233-239.
- Carey JC. Perspectives on the care and management of infants with trisomy 18 and trisomy 13: striving for balance. *Curr Opin Pediatr*. 2012; 24:672-678.
- Carey JC. Trisomy 18 and 13 syndromes. In: Cassidy SB, Allanson JE, eds. *Management of Genetic Syndromes*. Hoboken, NJ: Wiley-Liss; 2010:807-823.
- Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 ;7: 81.
- Curry CJ. Autosomal trisomies. In: Rimoin DL, Pyeritz RE, Korf BR, eds. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.

- Das K, Tan P. Molecular cytogenetics: recent developments and applications in cancer. *Clin Genet*. 2013;84:315-325.
- Davenport ML. Turner syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE, eds. *Management of Genetic Syndromes*. Hoboken, NJ: Wiley-Liss; 2010: 847-870.
- Emanuel BS, Saitta SC. From microscopes to microarrays. Dissecting recurrent chromosomal rearrangements. *Nat Rev Genet*. 2007;8(11): 869-883.
- Frohling S, Dohner H. Chromosomal abnormalities in cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(7):722-734.
- Gardner RJM, Sutherland GR, Shatter LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. Oxford: Oxford Press; 2012.
- Gartler SM. The chromosome number in humans. A brief history. *Nat Rev Genet*. 2006;7(8):655-660.
- Gravhoit CH. Sex chromosome abnormalities. In: Rimoin DL, Pyeritz RE, Korf BR, eds. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.
- Groth KA, Skakkebaek A, Host C, Gravhoit CH, Bojesen A. Clinical review: Klinefelter syndrome—a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:20-30.
- Hunter AGW. Down syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE, eds. *Management of Genetic Syndromes*. Hoboken, NJ: Wiley-Liss; 2010:309- 336.
- Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet*. 2007;370(9596):1443-1452.
- Larney C, Bailey TL, Koopman P. Switching on sex: transcriptional regulation of the testis-determining gene Sry. *Development*. 2014;141: 2195-2205.
- Lee C, Iafrate AJ, Brothman AR. Copy number variations and clinical cytogenetic diagnosis of constitutional disorders. *Nat Genet*. 2007;39(suppl 7):S48-S54.
- Loscalzo ML. Turner syndrome. *Pediatr Rev*. 2008;29(7):219-227. McDonald-McGinn DM, Kohut T, Zackai EH. Deletion 22q11.2 (Velo-cardio-facial/DiGeorge syndrome). In: Cassidy SB, Allanson JE, eds. *Management of Genetic Syndromes*. Hoboken, NJ: Wiley-Liss; 2010: 263-284.
- Nagaoka SI, Hassold TJ, Hunt PA. Human aneuploidy: mechanisms and new insights into an age-old problem. *Nat Rev Genet*. 2012;13:493-504.
- Pober BR, Morris CA. Diagnosis and management of medical problems in adults with Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007;145(3):280-290.
- Riggs ER, Wain KE, Riethmaier D, et al. Chromosomal microarray impacts clinical management. *Clin Genet*. 2014;85:147-153.
- Schinzel A. *Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations*. Berlin: Walter de Gruyter; 2001.
- Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M, eds. *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2013)*. Basel: S. Karger; 2013.
- Spinner NB, Conlin LK, Mulchandani S. Deletions and other structural abnormalities of the autosomes. In: Rimoin DL, Pyeritz RE, Korf BR, eds. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.
- Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, Wilson R, Wilson L. A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:8.
- Yamazawa K, Ogata T, Ferguson-Smith AC. Uniparental disomy and human disease: an overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010;154C:329-334.

Fontes na Internet

- GeneReviews (uma série abrangente de revisões regularmente atualizadas sobre muitas condições genéticas, incluindo síndromes cromossômicas): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11116/>
- European Cytogenetics Association (uma série de endereços para vários sites de citogenética) <http://www.biologia.uniba.it/eca/>
- Mitelman Database of Chromosome Aberrations in Cancer <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>
- National Association for Down Syndrome (Contém vários endereços para sites sobre Síndrome de Down) <http://www.nads.org/>
- Support Organization for Trisomy 18, 13, and Related Disorders (S.O.F.T.) <http://www.trisomy.org/>