

Bases Cromossômica e Genômica das Doenças: Distúrbios dos Autossomos e dos Cromossomos Sexuais

Neste capítulo, apresentamos vários dos distúrbios cromossômicos e genômicos mais comuns e mais bem compreendidos encontrados na prática clínica, com base nos princípios gerais da citogenética clínica e da análise genômica introduzidos no capítulo anterior. Cada um dos distúrbios aqui apresentados ilustra os princípios de **equilíbrio e desequilíbrio de dosagem** no nível dos cromossomos e de regiões subcromossômicas do genoma. Como uma vasta gama de fenótipos observados na medicina clínica envolve mutações cromossômicas e subcromossômicas, incluímos neste capítulo o espectro de distúrbios que são caracterizados por deficiência intelectual ou por um desenvolvimento sexual anormal ou ambíguo. Embora muitos desses distúrbios possam ser determinados por genes únicos, a abordagem clínica para avaliação desses fenótipos frequentemente inclui uma análise cromossômica e genômica detalhada.

MECANISMOS DE ANOMALIAS

Nesta seção, consideramos anomalias que ilustram os principais mecanismos cromossômicos e genômicos que são subjacentes ao desequilíbrio genético de cromossomos inteiros ou regiões cromossômicas. Em geral, podemos distinguir cinco categorias diferentes dessas anomalias, sendo que cada uma delas provoca distúrbios de importância clínica:

- Distúrbios causados por **segregação cromossômica anormal** (não disjunção).
- Distúrbios causados por **síndromes cromossômicas recorrentes**, envolvendo deleções ou duplicações em pontos quentes (*hot spots*) genômicos importantes.
- Distúrbios causados por **anomalias cromossômicas idiossincráticas**, tipicamente *de novo*.
- Distúrbios causados por **anomalias cromossômicas familiares desbalanceadas**.
- Distúrbios causados por eventos cromossômicos e genômicos que revelam regiões de **imprinting genômico**.

As características distintivas dos mecanismos subjacentes estão resumidas na Tabela 6-1. Embora as categorias de defeitos que resultam destes mecanismos possam envolver qualquer cromossomo, nós os introduzimos aqui no contexto de anomalias autossômicas.

ANEUPLOIDIA

A mutação mais comum em nossa espécie envolve erros na segregação cromossômica, tipicamente conduzindo à produção de um gameta anormal que tem duas cópias ou nenhuma cópia do cromossomo envolvido no evento de não disjunção. Não obstante a elevada frequência desses erros na meiose e, em menor grau, na mitose, há apenas três distúrbios cromossômicos não mosaico bem definidos compatíveis com a sobrevivência pós-natal em que existe uma dose anormal de um autossomo inteiro: a **trissomia do 21** (síndrome de Down), a **trissomia do 18** e a **trissomia do 13**. Certamente não é coincidência que esses cromossomos sejam aqueles com o menor número de genes entre todos os autossomos (Fig. 2-7). O desequilíbrio para cromossomos mais ricos em genes é presumivelmente incompatível com a sobrevivência a longo prazo e a aneuploidia para alguns destes é frequentemente associada à perda gestacional (Tabela 5-2).

Cada uma destas trissomias autossômicas está associada a retardo do crescimento, deficiência intelectual e múltiplas anomalias congênitas (Tabela 6-2). No entanto, cada uma tem um fenótipo bastante distinto que é imediatamente reconhecível por um médico astuto na enfermaria neonatal. A trissomia do 18 e a trissomia do 13 são ambas menos comuns do que a trissomia do 21; a sobrevivência além do primeiro ano é rara, em contraste com a síndrome de Down, em que a expectativa média de vida é de mais de 50 anos de idade.

As anomalias do desenvolvimento típicas de qualquer estado trissômico devem ser determinadas pela dosagem extra dos genes particulares no cromossomo adicional. O conhecimento da relação específica entre o cromossomo extra e a consequente anomalia do desenvolvimento tem sido limitado até o momento. A pesquisa atual, no entanto, está começando a localizar genes específicos no cromossomo extra que são responsáveis por aspectos específicos do fenótipo anormal, através de modulação direta ou indireta de eventos de modelagem durante o início do desenvolvimento (Cap. 14). Os princípios da dosagem gênica e o papel provável do desequilíbrio para genes isolados subjacentes a aspectos específicos do desenvolvimento do fenótipo

TABELA 6-1 Mecanismos de Anomalias Cromossômicas e Desequilíbrio Genômico

Categoria	Mecanismo Subjacente	Consequências/Exemplos
Segregação cromossômica anormal	Não Disjunção	Aneuploidia (síndrome de Down, síndrome de Klinefelter) Dissomia uniparental
Síndromes cromossômicas recorrentes	Recombinação em duplicações segmentares	Síndromes de duplicação/ deleção Variação no número de cópias
Anomalias cromossômicas idiopáticas	Pontos de quebra variáveis, esporádicos	Síndromes de deleção (síndrome cri du chat, síndrome de deleção de 1p36)
Anomalias familiares desbalanceadas	Translocações balanceadas <i>de novo</i> Segregação desbalanceada	Ruptura de genes Prole de translocações balanceadas Prole de inversões pericêntricas
Síndromes envolvendo <i>imprinting</i> genômico	Qualquer evento que revela gene(s) imprintados	Síndromes de Prader-Willi/Angelman

TABELA 6-2 Características de Trissomias Autossômicas Compatíveis com Sobrevida Pós-natal

Característica	Trissomia do 21	Trissomia do 18	Trissomia do 13
Incidência (nativos)	1 em 850	1 em 6.000-8.000	1 em 12.000-20.000
Apresentação clínica	Hipotonia, baixa estatura, pele solta na nuca, prega palmar, clinodactilia	Hipertonia, deficiência de crescimento pré-natal, punho fechado típico, pés em mata-borrão	Microcefalia, testa inclinada, punho fechado típico, pés em mata-borrão, polidactilia
Características faciais dismórficas	Occipício plano, pregas epicânticas, manchas de Brushfield	Mandíbula recuada, baixa implantação das orelhas	Alterações oculares, fissura labial e palatal
Deficiência intelectual	Moderada a branda	Severa	Severa
Outras características comuns	Cardiopatia congênita Atresia duodenal Risco de leucemia Risco de demência prematura	Malformações cardíacas graves Dificuldades de alimentação	Malformações graves do SNC Cardiopatias congênitas
Expectativa de vida	55 anos	Tipicamente menos do que alguns meses; quase todos <1 ano	50% morrem dentro de primeiro mês, > 90% dentro do primeiro ano

SNC, sistema nervoso central.

aplicam-se a todas as condições de aneuploidia; estes são ilustrados aqui no contexto da síndrome de Down, ao passo que as outras condições são resumidas na Tabela 6-2.

Síndrome de Down

A síndrome de Down é de longe o mais comum e mais conhecido dos distúrbios cromossômicos e é a causa genética isolada mais comum de deficiência intelectual moderada. Aproximadamente 1 criança em 850 nasce com a síndrome de Down (Tabela 5-2), e entre os nativos ou fetos de mães com 35 anos de idade ou mais, a incidência de trissomia do 21 é muito maior (Fig. 6-1).

A síndrome de Down geralmente pode ser diagnosticada ao nascimento ou pouco depois por suas características dismórficas, que variam entre os pacientes, mas mesmo assim produzem um fenótipo distintivo (Fig. 6-2). A hipotonia pode ser a primeira anomalia observada no recém-nascido. Além das características faciais dismórficas típicas (Fig. 6-2), os pacientes são de pequena estatura e têm braquicefalia com occipício plano. O pescoço é curto, com a pele frouxa na nuca. As mãos são curtas e largas, frequentemente com uma única prega palmar transversal (“prega simiesca”) e os quintos dígitos encurvados (denominado clinodactilia).

Uma das principais causas de preocupação na síndrome de Down é a deficiência intelectual. Embora na primeira infância a criança talvez não pareça ter atraso no

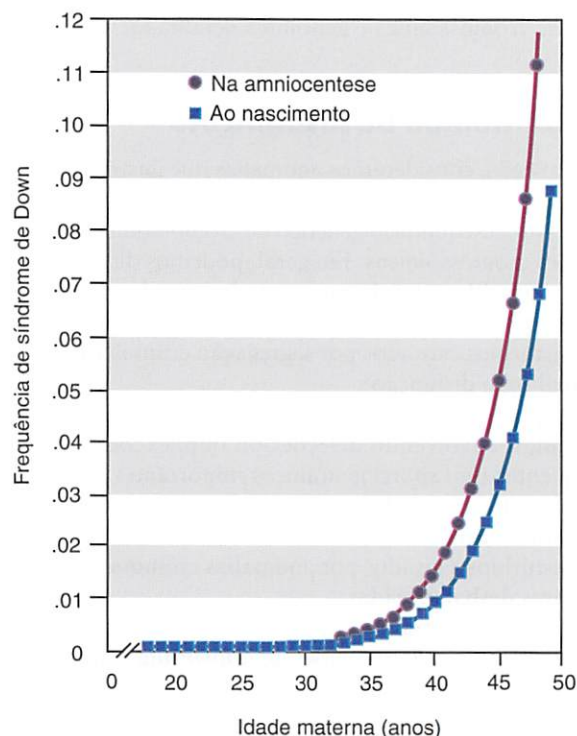


Figura 6-1 Dependência da idade materna sobre a incidência de trissomia do 21 ao nascimento e no momento da amniocentese. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

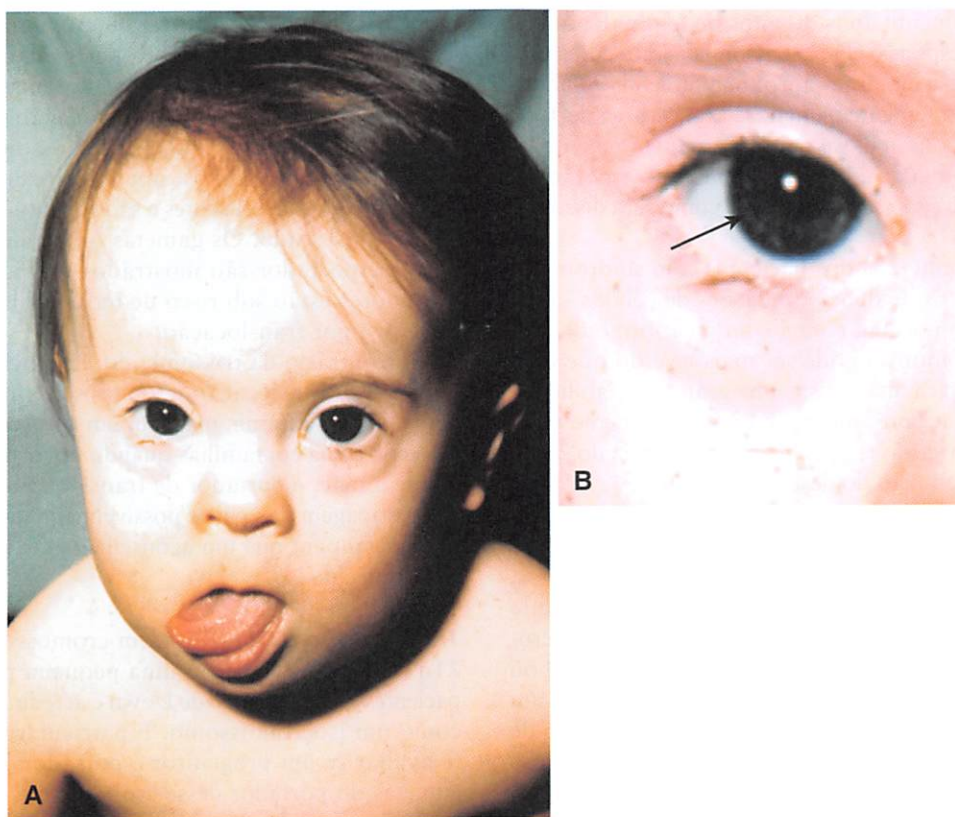


Figura 6-2 Fenótipo da síndrome de Down. A, Lactente. A ponte nasal é plana; as orelhas apresentam baixa implantação e têm um aspecto dobrado típico; os olhos apresentam pregas epicânticas típicas e fissuras palpebrais com inclinação ascendente; a boca é aberta, mostrando língua saliente. B, Manchas de Brushfield em volta da margem da íris (seta). *Veja Fontes & Agradecimentos.*

desenvolvimento, o atraso geralmente é evidente no final do primeiro ano. Embora o grau da deficiência intelectual varie entre os pacientes de moderada a leve, muitas crianças com síndrome de Down tornam-se pessoas interativas e até mesmo autossuficientes, e muitas frequentam as escolas locais.

Existe um alto grau de variabilidade no fenótipo de indivíduos portadores da síndrome de Down; anomalias específicas são detectadas em quase todos os pacientes, mas outras são observadas apenas em um subconjunto de casos. A doença cardíaca congênita está presente em pelo menos um terço de todos os nativos lactentes com síndrome de Down. Determinadas malformações, tais como atresia duodenal e a fístula traqueoesofágica, são muito mais comuns na síndrome de Down do que em outros distúrbios.

Apenas cerca de 20% a 25% de conceptos com trissomia do 21 sobrevivem até o nascimento (Tabela 5-2). Dentre os conceptos com síndrome de Down, aqueles com menor chance de sobrevivência são os que apresentam doença cardíaca congênita; aproximadamente 25% dos bebês nativos com defeitos cardíacos morrem antes de seu primeiro aniversário. Há um aumento de quinze vezes no risco de leucemia entre os pacientes com síndrome de Down que sobrevivem ao período neonatal. A demência precoce, associada a achados neuropatológicos típicos da doença de Alzheimer (atrofia cortical, dilatação ventricular e emaranhados neurobrilares), acomete quase todos os pacientes

com síndrome de Down, várias décadas antes da idade típica de início da doença de Alzheimer na população geral.

Como princípio geral, é importante pensar nesta constelação de achados clínicos, sua variação e desfechos prováveis em termos de desequilíbrio gênico – a relativa superabundância de produtos de genes específicos; o seu impacto em várias vias críticas em determinados tecidos e tipos celulares, tanto no início do desenvolvimento como ao longo da vida; e os alelos particulares presentes em determinado genoma do paciente, tanto para genes no cromossomo trissômico como para os muitos outros genes herdados de seus pais.

Cromossomos na Síndrome de Down

O diagnóstico clínico da síndrome de Down geralmente não apresenta nenhuma dificuldade. No entanto, a cariotipagem é necessária para confirmação e para fornecer uma base para o aconselhamento genético. Embora o cariótipo específico anormal responsável pela síndrome de Down geralmente tenha pouco efeito sobre o fenótipo do paciente, é essencial determinar o risco de recorrência.

Trissomia do 21. Em pelo menos 95% de todos os pacientes, o cariótipo da síndrome de Down tem 47 cromossomos, com uma cópia extra do cromossomo 21 (Fig. 5-9). Esta trissomia resulta de não disjunção meiótica do par de cromossomos 21. Como observado anteriormente, o risco de se ter um filho com trissomia do 21 aumenta com a idade

materna, especialmente após 30 anos de idade (Fig. 6-1). O erro meiótico responsável pela trissomia geralmente ocorre durante a meiose materna (aproximadamente 90% dos casos), predominantemente na meiose I, mas cerca de 10% dos casos ocorrem na meiose paterna, frequentemente na meiose II. A trissomia do 21 típica é um evento esporádico, e assim recorrências não são frequentes, como será discutido adiante.

Aproximadamente 2% dos pacientes com síndrome de Down são mosaicos de duas populações de células - uma com um cariótipo normal, e uma com o cariótipo da trissomia do 21. O fenótipo pode ser mais leve do que o da trissomia do 21 típica, mas existe uma grande variabilidade fenotípica entre pacientes mosaico, presumivelmente refletindo a proporção variável de células da trissomia do 21 no embrião durante o início do desenvolvimento.

Translocação Robertsoniana. Aproximadamente 4% dos pacientes com síndrome de Down tem 46 cromossomos, sendo que um deles é uma translocação Robertsoniana entre o cromossomo 21q e o braço longo de um dos outros cromossomos acrocêntricos (geralmente o cromossomo 14 ou o 22) (Fig. 5-11). O cromossomo translocado substitui um dos cromossomos acrocêntricos normais e o cariótipo de um paciente com síndrome de Down com uma translocação Robertsoniana entre os cromossomos 14 e 21 é, portanto, 46,XX ou XY,rob(14;21) (q10;q10), + 21 (Tabela 5-1 para

nomenclatura). Apesar de ter 46 cromossomos, os pacientes com uma translocação Robertsoniana que envolve o cromossomo 21 são trissômicos para genes em todo o 21q.

Um portador de uma translocação Robertsoniana, que envolve, por exemplo, os cromossomos 14 e 21, tem apenas 45 cromossomos; um cromossomo 14 e um cromossomo 21 estão ausentes e são substituídos pelo cromossomo translocado. Os gametas que podem ser formados por esse portador são mostrados na Figura 6-3, e esses portadores estão sob risco de ter um filho com síndrome de Down por translocação.

Ao contrário da trissomia do 21 típica, a síndrome de Down por translocação não apresenta nenhuma relação com a idade materna, mas tem um risco relativamente alto de recorrência em famílias quando um progenitor, especialmente a mãe, é portador de translocação. Por essa razão, a cariotipagem dos pais e possivelmente de outros parentes é essencial para que um aconselhamento genético acurado seja fornecido.

Translocação do 21q21q. Um cromossomo translocado 21q21q é observado em uma pequena percentagem dos pacientes com síndrome de Down e acredita-se que se origine como um isocromossomo. É particularmente importante avaliar se um progenitor é portador, porque todos os gametas do portador desse cromossomo devem conter ou o cromossomo 21q21q, com a sua dose dupla do material

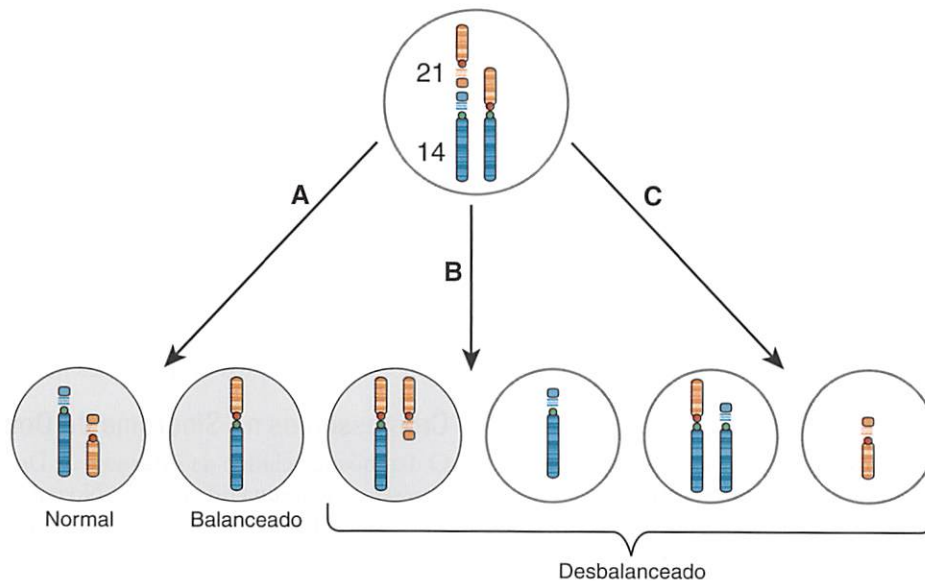


Figura 6-3 Cromossomos de gametas que, teoricamente, podem ser produzidos por um portador de uma translocação Robertsoniana, rob(14;21). A, Complementos normais e balanceados. B, Desbalanceado, um produto com cromossomo de translocação e o cromossomo 21 normal e o produto recíproco com apenas o cromossomo 14. C, Desbalanceado, um produto com o cromossomo de translocação e o cromossomo 14, e o produto recíproco com apenas o cromossomo 21. Teoricamente, há seis tipos possíveis de gametas, mas três deles parecem incapazes de levar à prole viável. Apenas os três gametas *sombreados* à esquerda podem levar a uma prole viável. Teoricamente, os três tipos de gametas serão produzidos em número igual, e, assim, o risco teórico de uma criança com síndrome de Down deve ser de 1:3. No entanto, estudos populacionais extensos mostraram que os complementos do cromossomo não balanceado aparecem somente em aproximadamente 10% a 15% da descendência de mães portadoras e em apenas uma pequena percentagem da progênie de pais portadores que têm translocações envolvendo o cromossomo 21.

genético do cromossomo 21, ou não possui-lo e não ter um representante do cromossomo 21. A prole potencial, portanto, inevitavelmente tem ou síndrome de Down ou monossomia do 21, que raramente é viável. Os portadores de mosaico apresentam maior risco de recorrência e, assim, o diagnóstico pré-natal deve ser considerado em qualquer gravidez subsequente.

Trissomia parcial do 21. Muito raramente, a síndrome de Down é diagnosticada em um paciente no qual apenas uma parte do braço longo do cromossomo 21 está presente em triplicata. Esses pacientes têm uma importância especial porque podem mostrar qual região do cromossomo 21 provavelmente é responsável por componentes específicos do fenótipo da síndrome de Down e que regiões podem estar triplicadas *sem* provocar esse aspecto do fenótipo. O sucesso mais notável foi a identificação de uma região de menos de 2 Mb que é fundamental para os defeitos cardíacos observados em aproximadamente 40% dos pacientes com síndrome de Down. Selecionar os genes específicos cruciais para a expressão do fenótipo da síndrome de Down a partir daqueles que vêm a ser meramente sintênicos com eles no cromossomo 21 é essencial para a determinação da patogenia dos vários achados clínicos.

Risco para a Síndrome de Down

Um problema frequente no aconselhamento genético é avaliar o risco para o nascimento de uma criança com síndrome de Down. O risco depende principalmente da idade da mãe, mas também dos cariótipos de ambos os pais, como discutido anteriormente. A síndrome de Down pode ser detectada no pré-natal por cariotipagem, por análise dos microarranjos cromossômicos, ou por sequenciamento de genoma completo a partir de vilosidades coriônicas ou de células do líquido amniótico (Fig. 5-9). A triagem para síndrome de Down também é possível atualmente por **triagem pré-natal não invasiva (TPNI)** de DNA fetal livre de células no plasma materno. Como será discutido com mais detalhes no Capítulo 17, embora todas as gestações devam receber oferta de diagnóstico pré-natal, a decisão de submeter-se a métodos invasivos de exame pré-natal equilibra o risco de que um feto tenha síndrome de Down e o risco de que o procedimento de amniocentese ou a amiotomografia de vilosidades coriônicas utilizado para obtenção de tecido fetal para análise cromossômica leve a perda fetal. No entanto, com a TPNI surgindo como um exame de triagem para síndrome de Down e outras condições de aneuploidia relativamente comuns, este paradigma e considerações de aconselhamento tendem a mudar nos próximos anos (Cap. 17).

A incidência de síndrome de Down na população em nativos está atualmente estimada em cerca de 1 em 850, refletindo a distribuição da idade materna para todos os nascimentos e a proporção de mães mais velhas que fazem uso de diagnóstico pré-natal e interrupção seletiva. Aproximadamente aos 30 anos de idade, o risco começa a subir acentuadamente, aproximando-se de 1 em cada 10 nascimentos na faixa etária materna mais velha (Fig. 6-1). Embora as mães mais jovens tenham um risco muito menor,

a sua taxa de natalidade é muito mais elevada e, portanto, mais da metade das mães de todos os bebês com síndrome de Down têm menos de 35 anos de idade. O risco para a síndrome de Down, devido à translocação ou trissomia parcial não tem relação com a idade materna. A idade paterna parece não ter influência sobre o risco.

Risco de Recorrência

O risco de recorrência de trissomia do 21 ou de qualquer outra trissomia autossômica, depois que uma criança com esse distúrbio nasce em uma família, é de aproximadamente 1% em geral. O risco é de aproximadamente 1,4% para as mães com idade inferior a 30 anos, e é o mesmo que o risco relacionado com a idade das mães mais velhas; ou seja, há um aumento pequeno, mas significativo, de risco para as mães mais jovens, mas não para as mães mais velhas, cujo risco já é elevado. A razão para o aumento do risco para as mães mais jovens não é conhecida. Uma história de trissomia do 21 na família, embora muitas vezes cause preocupação materna, não parece aumentar significativamente o risco de ter um filho com síndrome de Down.

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

DISSOMIA UNIPARENTAL

A não disjunção cromossômica resulta mais comumente em trissomia ou monossomia para o cromossomo particular envolvido no erro de segregação. No entanto, menos comumente, ela também pode conduzir a um estado dissômico em que *ambas* as cópias de um cromossomo derivam do *mesmo* progenitor, em vez de uma cópia ser herdada da mãe e outra do pai. Esta situação, chamada de **dissomia uniparental**, é definida como a presença de uma linhagem celular dissômica que contém dois cromossomos, ou porções dele, que são herdados de apenas um dos progenitores (Tabela 6-1). Se os dois cromossomos forem derivados de cromátides irmãs idênticas, a situação é descrita como **isodissomia**; se ambos os homólogos de um progenitor estiverem presentes, a situação é chamada de **heterodissomia**.

A explicação mais comum para a dissomia uniparental é o “resgate” da trissomia, devido à não disjunção do cromossomo em células de um conceito trissômico para restaurar o estado dissômico. A causa da trissomia originária é a não disjunção meiótica típica em uma das linhas germinativas parentais; o resgate resulta de um *segundo* evento de não disjunção, sendo que este ocorre mitoticamente em um estágio pós-zigótico inicial, “resgatando” assim um feto que de outra maneira seria mais provavelmente abortado espontaneamente (o destino mais comum para qualquer feto trissômico; consulte a Tabela 5-2). Dependendo do estágio e do progenitor do evento de não disjunção original (ou seja, meiose I ou II materna ou paterna), do local dos eventos de recombinação meiótica e de qual cromossomo é posteriormente perdido no evento de não disjunção mitótica pós-zigótica, o feto ou recém-nascido resultante pode ter isodissomia ou heterodissomia completa ou parcial para o cromossomo relevante.

Embora não se saiba como a dissomia uniparental comum é no geral, ela tem sido bem documentada para a maioria dos cromossomos do cariótipo, demonstrando-se herança uniparental de polimorfismos em uma família. Anomalias clínicas, no entanto, foram demonstradas para apenas algumas delas, tipicamente nos casos em que uma região imprintada está presente em duas cópias de um dos progenitores (ver a seção sobre *imprinting* genômico mais adiante neste capítulo) ou quando uma condição tipicamente recessiva (que normalmente implicaria que ambos os progenitores são portadores obrigatórios; ver Capítulo 7) é observada em um paciente que tem apenas um progenitor portador documentado. É importante ressaltar que, embora essas condições frequentemente chamem a atenção clínica por causa de mutações em genes individuais ou em regiões imprintadas, o mecanismo patogênico subjacente em casos de dissomia uniparental é a segregação do cromossomo anormal.

DISTÚRBIOS GENÔMICOS: SÍNDROMES DE MICRODELEÇÃO E DUPLICAÇÃO

Dezenas de síndromes caracterizadas por atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual e uma constelação específica de características dismórficas e defeitos congênitos são conhecidas como associadas a anomalias subcromossômicas ou regionais recorrentes (Tabela 6-1). Essas deleções e/ou duplicações pequenas, mas por vezes citogeneticamente visíveis, levam a uma forma de desequilíbrio genético chamada de *aneussomia segmentar*. Estas deleções (e, em alguns casos, suas duplicações recíprocas) são tipicamente detectadas por microarranjos cromossômicos. O termo *síndrome de genes contíguos* tem sido aplicado a muitas destas condições, porque o fenótipo é frequentemente atribuível a cópias extras ou deficientes de múltiplos genes contíguos, dentro da região deletada ou duplicada. Para outros distúrbios como esse, no entanto, o fenótipo é aparentemente causado por deleção ou duplicação de apenas um único gene no interior da região, apesar de ser tipicamente associado a uma anomalia cromossômica que engloba vários genes.

Para muitas destas síndromes, embora o fenótipo clínico em diferentes pacientes possa ser bastante variável, a natureza da anomalia genômica subjacente é altamente semelhante. Com efeito, para as síndromes listadas na Tabela 6-3, estudos genômicos de alta resolução demonstraram que os pontos de quebra centroméricos e teloméricos agrupam-se entre diferentes pacientes, sugerindo a existência de sequências genômicas que predisõem aos rearranjos. O mapeamento refinado de vários destes distúrbios demonstrou que os pontos de quebra estão localizados em sequências repetidas de baixo número de cópias no genoma, denominadas *duplicações segmentares* (Cap. 4). A recombinação aberrante entre as cópias próximas das repetições provoca deleções e/ou duplicações, que tipicamente abrangem várias centenas a vários milhares de pares de quilobases. Uma análise extensa de mais de 30.000 pacientes no mundo inteiro atualmente envolveu este mecanismo geral dependente de sequência em 50 a 100 síndromes que envolvem rearranjos de gene contíguos que, coletivamente, são muitas vezes chamados de *distúrbios genômicos*.

É esta associação mecanicista com duplicações segmentares que distingue este subgrupo de síndromes de deleção e duplicação de outros, cujos pontos de quebra são altamente variáveis e não estão associados a qualquer característica(s) genômica(s) identificável(is), e cuja base mecanicista parece idiopática (Tabela 6-1). Aqui nos concentramos nas síndromes que envolvem o cromossomo 22 para ilustrar características genômicas subjacentes desta classe de distúrbios.

Deleções e Duplicações que Envolvem o Cromossomo 22q11.2

Várias deleções e duplicações mediadas por recombinação desigual entre duplicações segmentares foram documentadas no braço longo proximal do cromossomo 22 e ilustram o conceito geral de distúrbios genômicos (Fig. 6-4). Uma microdeleção particularmente comum envolve o cromossomo 22q11.2 e está associada ao diagnóstico de *síndrome de DiGeorge*, *síndrome velocardiofacial* e

TABELA 6-3 Exemplos de Distúrbios Genômicos Envolvendo Recombinação entre Duplicações Segmentares

Distúrbio	Localização	Rearranjo Genômico	
		Tipo	Tamanho (Mb)
Síndrome de deleção/duplicação de 1q21.1	1q21.1	Deleção/duplicação	≈ 0,8
Síndrome de Williams	7q11.23	Deleção	≈ 1,6
Síndrome de Prader-Willi/Angelman	15q11-q13	Deleção	≈ 3,5
Síndrome de deleção/duplicação de 16p11.2	16p11.2	Deleção/duplicação	≈ 0,6
Síndrome de Smith-Magenis	17p11.2	Deleção	≈ 3,7
dup(17)(p11.2p11.2)		Duplicação	
Síndrome de DiGeorge/síndrome velocardiofacial	22q11.2	Deleção	≈ 3,0, 1,5
Síndrome do olho de gato/síndrome de duplicação de 22q11.2		Duplicação	
Azoospermia (AZFc)	Yq11.2	Deleção	≈ 3,5

Baseado em Lupski JR, Stankiewicz P: *Genomic disorders: the genomic basis of disease*, Totowa, NJ, 2006, Humana Press; Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, et al: A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat Genet* 43: 838-846, 2011; e Weischenfeldt J, Symms O, Spitz F, et al: Phenotypic impact of genomic structural variation: insights from and for human disease. *Nat Rev Genet* 14:125-138, 2013.

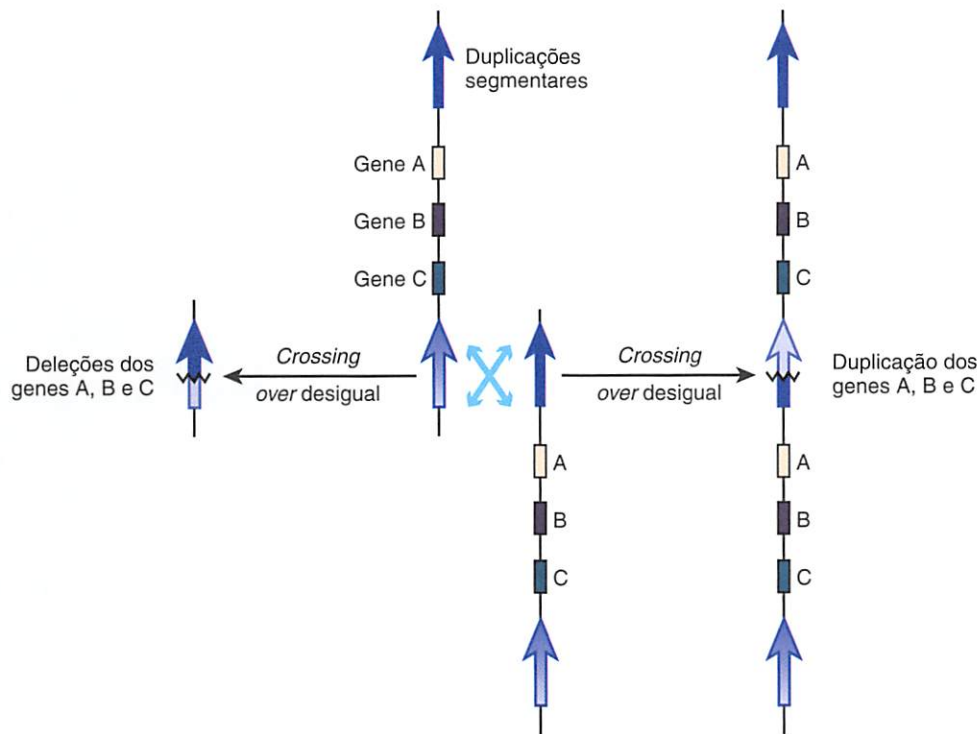


Figura 6-4 Modelo de rearranjos subjacentes a distúrbios genômicos. *Crossing over* desigual entre cromátides irmãs mal alinhadas ou cromossomos homólogos contendo cópias altamente homólogas de sequências segmentarmente duplicadas pode levar à deleção ou duplicação de produtos, que diferem no número de cópias de genes normalmente localizados entre as repetições. O número de cópias de qualquer gene ou genes (p. ex., A, B, e C) que se encontram entre as cópias da repetição vai mudar como resultado destes rearranjos do genoma. Para exemplos de distúrbios genômicos, duplicações segmentares e o tamanho da região deletada ou duplicada, consulte a Tabela 6-3.

síndrome de anomalia facial conotruncal. Todas as três síndromes clínicas são condições autossômicas com expressão clínica variável, causadas por uma deleção de aproximadamente 3 Mb dentro de 22q11.2 em uma cópia do cromossomo 22. A microdeleção e outros rearranjos desta região mostrados na Figura 6-5 são, cada um, mediados por recombinação homóloga entre duplicações segmentares na região. As deleções são detectadas em cerca de 1 em 4.000 nativos, tornando este um dos rearranjos genômicos mais comuns associados a fenótipos clínicos importantes.

Os pacientes apresentam anomalias craniofaciais típicas, deficiência intelectual, imunodeficiência e defeitos cardíacos, provavelmente refletindo haploinsuficiência para um ou mais das várias dezenas de genes que são normalmente encontrados nesta região. Acredita-se que a deleção do gene *TBX1* na síndrome da deleção de 22q11.2 desempenha um papel em até 5% de todas as cardiopatias congênitas e é uma causa particularmente frequente de anomalias do trato do fluxo de saída do lado esquerdo.

Em comparação com a deleção relativamente comum de 22q11.2, a duplicação recíproca de 22q11.2 é muito mais rara e leva a uma série de malformações dismórficas distintas e defeitos congênitos chamados de síndrome da duplicação de 22q11.2 (Fig. 6-5). O diagnóstico dessa duplicação geralmente requer uma análise por hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) em células de interfase ou por microarranjo cromossômico.

LIÇÕES ADQUIRIDAS DOS DISTÚRBIOS GENÔMICOS

Os distúrbios genômicos ilustram coletivamente uma série de conceitos de importância geral para considerar as causas e as consequências de desequilíbrio cromossômico ou genômico.

- Em primeiro lugar, com poucas exceções, a dosagem gênica alterada para qualquer região cromossômica ou genômica extensa provavelmente resulta em uma anormalidade clínica, cujo fenótipo irá, a princípio, refletir haploinsuficiência ou superexpressão de um ou mais genes codificados dentro da região. Em alguns casos, a apresentação clínica parece ser considerada pelo desequilíbrio de dosagem para apenas um único gene; em outras síndromes, no entanto, o fenótipo parece refletir desequilíbrio de vários genes em toda a região.
- Em segundo lugar, a distribuição destes distúrbios de duplicação/deleção ao longo do genoma parece não ser aleatória, porque a localização das famílias de duplicações segmentares, especialmente em regiões pericentroméricas e subteloméricas, predispõe regiões específicas a eventos de recombinação desigual que são subjacentes a essas síndromes.
- E terceiro, mesmo os pacientes que portam o que parece ser a mesma deleção ou duplicação cromossômica podem apresentar-se com uma gama de fenótipos variáveis. Embora a base precisa para esta variabilidade seja desconhecida, ela pode ser decorrente de causas não genéticas, variação genética subjacente na região no cromossomo não deletado, ou de diferenças em qualquer outro local no genoma entre indivíduos não aparentados.

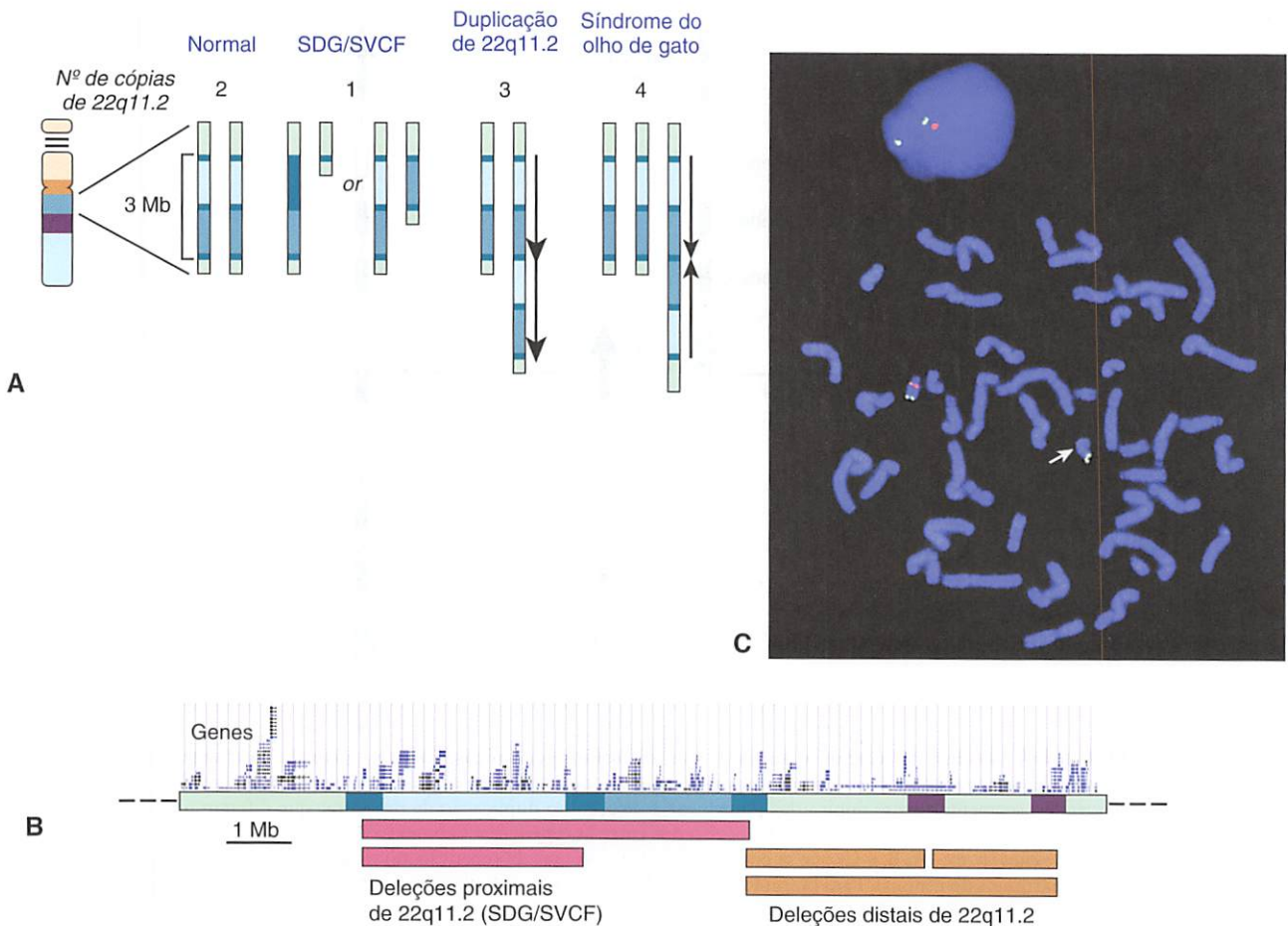


Figura 6-5 Deleções, duplicações e rearranjos cromossômicos em 22q11.2 mediados por recombinação homóloga entre duplicações segmentares. **A**, Cariótipos normais mostram duas cópias de 22q11.2, cada uma contendo várias cópias de uma família de duplicações segmentares relacionadas dentro da região (*azul escuro*). Na síndrome de DiGeorge (SDG) ou síndrome velocardiofacial (SVCF), uma região de 3 Mb é deletada de um homólogo, removendo cerca de 30 genes; em aproximadamente 10% dos pacientes, uma deleção menor de 1,5 Mb (aninhado dentro do segmento maior) é deletada. A duplicação recíproca é observada em pacientes com dup(22)(q11.2q11.2). A tetrassomia para 22q11.2 é observada em pacientes com síndrome do olho de gato. Observar que a região duplicada no cromossomo da síndrome do olho de gato está em uma orientação invertida em relação à duplicação observada em pacientes com dup(22), indicando um rearranjo genômico mais complexo que envolve essas duplicações segmentares. **B**, Visão ampliada da região genômica 22q11.2, indicando as deleções comuns de SDG/SVCF (*vermelho*) e deleções mais distais (também mediadas por recombinação envolvendo duplicações segmentares) que são observadas em pacientes com outros fenótipos (*laranja*). Os genes na região (do browser www.genome.ucsc.edu) são indicados acima da região. **C**, Análise de hibridização *in situ* por fluorescência de duas cores do probando com SDG, demonstrando deleção de 22q11.2 em um homólogo. O sinal *verde* é a hibridização de uma região controle em 22q distal. O sinal *vermelho* indica hibridização em uma região em 22q proximal que está presente em uma cópia do cromossomo, mas deletada na outra (*seta*). *Veja Fontes & Agradecimentos*.

Os conceitos gerais ilustrados para tratar distúrbios associados a 22q11.2 também se aplicam a muitos outros distúrbios cromossômicos e genômicos, sendo que alguns dos mais comuns ou mais significativos estão resumidos na Tabela 6-3. Juntas, essas síndromes recorrentes enfatizam vários princípios importantes na genética humana e médica (Quadro).

ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS IDIOPÁTICAS

Embora as anomalias descritas anteriormente sejam mediadas pelo cenário de características genômicas específicas em determinadas regiões cromossômicas, muitas outras anomalias cromossômicas são causadas por deleções ou

rearranjos que não têm uma base mecanicista definitiva (Tabela 6-1). Há muitos relatos de anomalias citogeneticamente detectáveis em pacientes dismórficos que envolvem eventos como deleções, duplicações, ou translocações de um ou mais cromossomos do cariótipo (Fig. 5-11). No geral, deleções autossômicas citogeneticamente visíveis ocorrem com uma incidência estimada de 1 em 7.000 nativos. A maioria destas foi observada em apenas alguns pacientes e não está associada a síndromes clínicas reconhecidas. Outras, no entanto, são suficientemente comuns para possibilitar o delineamento de síndromes claramente reconhecíveis em que uma série de pacientes apresenta anomalias semelhantes.

A característica mecanicista definidora desta classe de anomalias é que o evento cromossômico subjacente é idiópático (Tabela 6-1); a maioria delas ocorre *de novo* e tem pontos de quebra altamente variáveis na região cromossômica particular, distinguindo-os assim como uma classe daquelas discutidas na seção anterior.

Síndromes de Deleção Autossômicas

Uma síndrome há muito reconhecida é a **síndrome cri du chat**, na qual existe uma deleção terminal ou intersticial de parte do braço curto do cromossomo 5. Esta síndrome de deleção recebeu seu nome comum porque o choro dos lactentes com este transtorno parecia o miado de um gato. O aspecto facial, mostrado na Figura 6-6, é distintivo e inclui microcefalia, hipertelorismo, pregas epicânticas, baixa implantação das orelhas, às vezes com acrocórdons pré-auriculares e micrognatia. A incidência global da deleção é estimada como sendo de até 1 em 15.000 nativos.

A maioria dos casos de síndrome cri du chat é esporádica; somente 10% a 15% dos pacientes são descendentes de portadores de translocação. Os pontos de quebra e a extensão do segmento deletado do cromossomo 5p são altamente variáveis entre diferentes pacientes, mas a região crítica ausente em todos os pacientes com o fenótipo foi identificada como sendo a banda 5p15. Muitos dos achados clínicos foram atribuídos à haploinsuficiência para um gene ou genes dentro das regiões específicas; o grau de comprometimento intelectual geralmente correlaciona-se com o tamanho da deleção, embora estudos genômicos sugerem que a haploinsuficiência para determinadas regiões em 5p14-p15 pode contribuir de maneira desproporcional com a deficiência intelectual severa (Fig. 6-6).

Embora muitas deleções de grande porte possam ser avaliadas por cariotipagem de rotina, a detecção de outras deleções idiópáticas requer uma análise mais detalhada por microarranjos; isso é particularmente verdadeiro para anomalias que envolvem bandas subtelo méricas de muitos cromossomos, que podem ser difíceis de visualizar bem por meio de bandeamento cromossômico. Por exemplo, uma das anomalias idiópáticas mais comuns, a **síndrome de deleção cromossômica 1p36**, tem uma incidência na população de 1 em 5.000 e envolve uma ampla gama de diferentes pontos de quebra, todos dentro dos 10 Mb terminais do cromossomo 1p. Aproximadamente 95% dos casos são *de novo* e muitos

(p. ex., o caso ilustrado na Fig. 6-6) não são detectáveis por análise cromossômica de rotina.

A análise genômica detalhada de várias síndromes de deleção autossômica ressalta a natureza idiópática dessas anomalias. Tipicamente, e em contraste com os distúrbios genômicos apresentados na Tabela 6-3, os pontos de quebra são altamente variáveis e refletem uma gama de diferentes mecanismos, incluindo a deleção do braço cromossômico com cicatrização dos telômeros, deleção intersticial do segmento subtelo mérico ou recombinação entre cópias de elementos repetitivos, tais como *Alu* ou elementos L1 (Cap. 2).

Translocações Balanceadas com Fenótipos do Desenvolvimento

As translocações recíprocas são relativamente comuns (Cap. 5). A maioria é balanceada e envolve a troca precisa de material cromossômico entre cromossomos não homólogos; assim, eles em geral não possuem um efeito fenotípico evidente. No entanto, entre aproximadamente 1 em 2.000 recém-nascidos que tem uma translocação balanceada original, o risco de uma anomalia congênita é várias vezes empiricamente elevado, levando à sugestão de que algumas translocações balanceadas envolvem a ruptura direta de um gene ou genes por um ou ambos os pontos de quebra da translocação.

A análise detalhada de alguns desses casos por FISH, microarranjos e sequenciamento direcionado ou de genoma completo tem identificado defeitos nos genes de RNA codificantes ou não codificantes de proteína em pacientes com fenótipos diferentes, variando de atraso no desenvolvimento até cardiopatias congênicas e distúrbios do espectro autista. Embora as anomalias clínicas nestes casos possam ser atribuídas a mutações em genes isolados localizados no local das translocações, o mecanismo subjacente em cada caso é o rearranjo cromossômico em si (Tabela 6-1).

SEGREGAÇÃO DE ANOMALIAS FAMILIARES

Embora a maior parte das anomalias idiópáticas anteriormente descritas seja esporádica, outras apresentações clínicas podem ocorrer devido à segregação desbalanceada de anomalias cromossômicas familiares. Nestes casos, o mecanismo subjacente para o fenótipo clínico não é a anomalia cromossômica em si, mas sim a sua transmissão em um estado desbalanceado a partir de um progenitor, que é um portador balanceado, para a geração subsequente (Tabela 6-1).

O mecanismo de patogênese aqui é distinto do mecanismo de não disjunção descrito anteriormente neste capítulo. Ao contrário da aneuploidia ou da dissomia uniparental, não é o processo de segregação que é anormal nestes casos; ao contrário, é a natureza aleatória dos eventos durante a segregação que leva a cariótipos desbalanceados e, assim, à prole com fenótipos anormais.

Em caso de translocações balanceadas, por exemplo, pelo fato de os cromossomos envolvidos formarem um

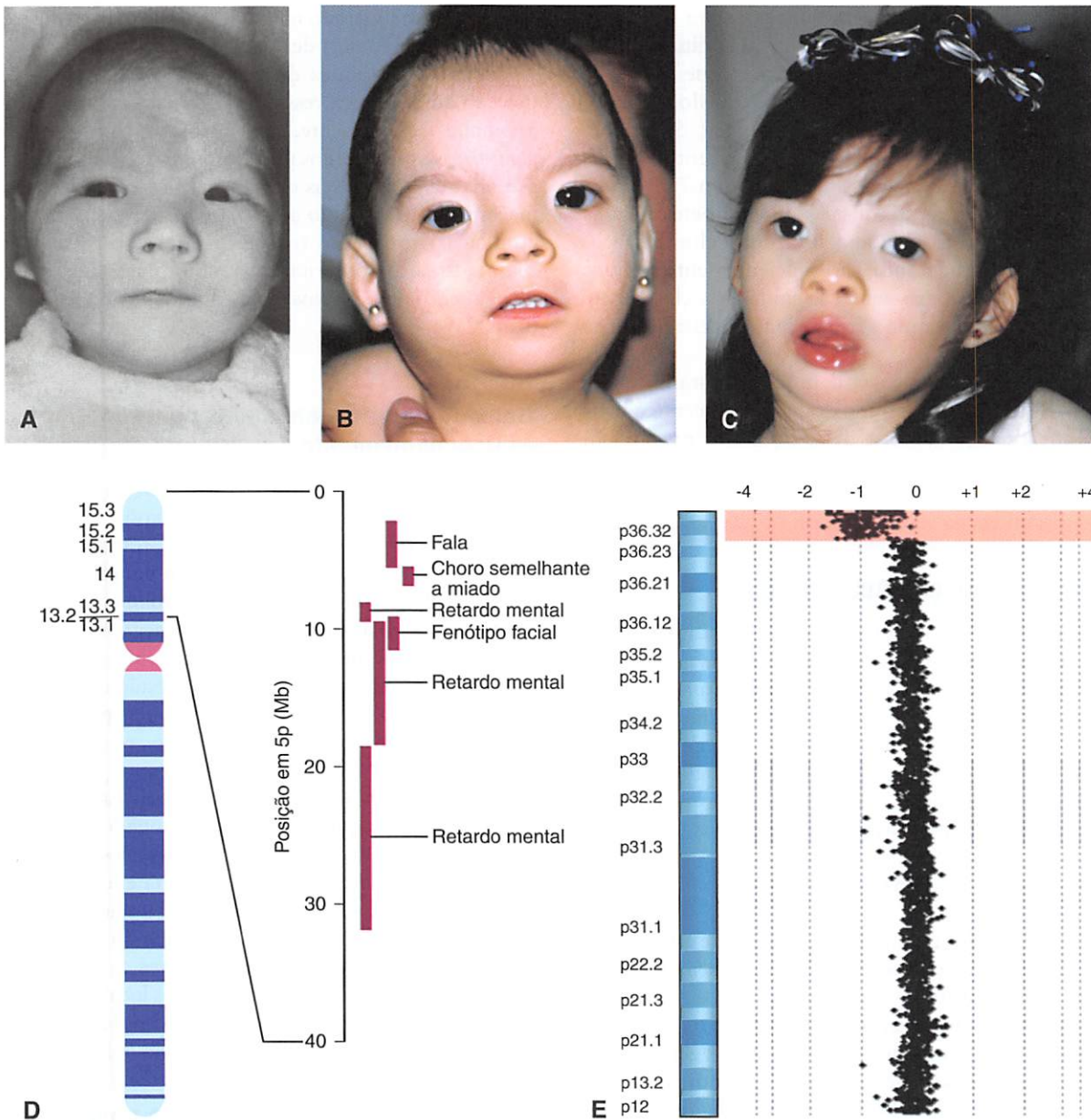


Figura 6-6 Síndromes de deleção idiopáticas. A-C, Três crianças diferentes com síndrome de cri du chat, que resulta de deleção de parte do cromossomo 5p. Observe, mesmo entre indivíduos não aparentados, fâcias típica com hipertelorismo, epicanto e retrognatia. D, Mapa de fenótipo-cariótipo do cromossomo 5p, com base na análise cromossômica por microarranjo de uma série de pacientes del(5p). E, A análise cromossômica por microarranjo de deleção de aproximadamente 5 Mb na banda 1p36.3 (vermelho), que não é detectável por cariotipagem convencional. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

quadrivalente na meiose, a combinação particular de cromossomos transmitidos a um determinado gameta pode levar a desbalanço genômico (Fig. 5-12), mesmo que a segregação em si seja normal.

Outro tipo de anomalia estrutural familiar que ilustra esse mecanismo envolve os cromossomos de inversão. Neste caso, a segregação do cromossomo invertido e seu homólogo normal durante a meiose ocorre tipicamente sem intercorrências; no entanto, gametas desbalanceados podem ser produzidos como resultado do processo de recombinação

que ocorre dentro do segmento invertido, em particular para inversões pericêntricas (Fig. 5-13). Cromossomos de inversão diferentes apresentam riscos diferentes para prole anormal, provavelmente refletindo tanto a probabilidade de que um evento de recombinação ocorra dentro do segmento invertido, como a probabilidade de que um gameta desbalanceado possa levar à prole viável. Esse risco global deve ser determinado empiricamente para utilização no aconselhamento genético. Várias inversões bem descritas ilustram este ponto.

Uma inversão pericêntrica do cromossomo 3 é uma das poucas para as quais foram obtidos dados suficientes para possibilitar uma estimativa da transmissão do cromossomo de inversão para a prole dos portadores. O inv(3)(p25q21) originou-se em um casal de Newfoundland no início de 1800 e, desde então, tem sido relatado em algumas famílias, cujos antepassados podem remontar a províncias atlânticas do Canadá. Portadores do cromossomo inv(3) são normais, mas parte de sua prole tem um fenótipo anormal típico associado à presença de um cromossomo 3 recombinante, em que existe duplicação do segmento distal para 3q21 e deficiência do segmento distal para 3p25. O outro gameta desbalanceado previsto, com uma duplicação de 3p distal e deficiência de 3q distal, não leva à prole viável. O risco empírico para um desfecho anormal da gestação em portadores de inv(3) é maior que 40% e indica a importância de estudos cromossômicos familiares para identificar os portadores e oferecer aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal.

Contudo, nem todas as inversões pericêntricas têm um risco para prole anormal. Uma das inversões mais comuns observada em cromossomos humanos é uma pequena inversão pericêntrica do cromossomo 9, que está presente em até 1% de todos os indivíduos. A inv(9) (p11q12) não tem nenhum efeito deletério conhecido sobre os portadores e não parece estar associada a um risco significativo para aborto ou prole desbalanceada; o risco empírico não é diferente daquele da população em geral e é, portanto, geralmente considerado uma variante normal.

DISTÚRBIOS ASSOCIADOS A IMPRINTING GENÔMICO

Para alguns distúrbios, a expressão do fenótipo da doença depende se o alelo mutante ou cromossomo anormal foi herdado do pai ou da mãe. Como introduzimos no Capítulo 3, esses efeitos da origem do progenitor são resultado de *imprinting* genômico.

O efeito do *imprinting* genômico sobre os padrões de herança em heredogramas será discutido no Capítulo 7. Aqui vamos nos concentrar na relevância do *imprinting* para a citogenética clínica, pois muitos efeitos de *imprinting* vêm à luz devido a anomalias cromossômicas. Evidências de *imprinting* genômico foram obtidas para alguns cromossomos ou regiões cromossômicas em todo o genoma, como revelado pela comparação de fenótipos de indivíduos portadores da mesma anomalia citogenética que acomete o homólogo materno ou paterno. Embora as estimativas variem, é provável que várias centenas de genes no genoma humano apresentem efeitos de *imprinting*. Algumas regiões contêm um único gene imprintado; outros contêm aglomerados (*clusters*) de múltiplos genes imprintados, abrangendo em alguns casos bem mais de 1 Mb ao longo de um cromossomo.

A marca dos genes imprintados que os distingue de outros *loci* autossômicos é que apenas um alelo, seja materno ou paterno, é expresso no tecido relevante. O efeito desses mecanismos no fenótipo clínico dependerá necessariamente se um evento mutacional ocorreu no homólogo materno

ou paterno. Entre os exemplos mais bem estudados sobre o papel do *imprinting* genômico na doença humana estão a síndrome de Prader-Willi (Caso 38) e a síndrome de Angelman, e nós os discutimos a seguir para ilustrar as características genéticas e genômicas de condições de *imprinting*. Outro exemplo, a síndrome de Beckwith-Wiedemann, é apresentado no Caso 6.

Síndromes de Prader-Willi e de Angelman

A síndrome de Prader-Willi é uma síndrome dismórfica relativamente comum, caracterizada por hipotonia neonatal seguida de obesidade, hábitos alimentares excessivos e indiscriminados, mãos e pés pequenos, baixa estatura, hipogonadismo e deficiência intelectual (Fig. 6-7). A síndrome de Prader-Willi resulta da ausência de um gene ou genes imprintados paternalmente expressos. Em aproximadamente 70% dos casos da síndrome, há uma deleção citogenética do braço longo do cromossomo 15 (15q11.2-q13); a deleção é mediada por recombinação que envolve duplicações segmentares que flanqueiam uma região de cerca de 5 a 6 Mb e, nesse sentido, é mecanicamente semelhante a outros distúrbios genômicos descritos anteriormente (Tabela 6-3). No entanto, dentro desta região há um intervalo menor que contém alguns genes monoalelicamente expressos, sendo que alguns deles são normalmente expressos apenas a partir da cópia paterna e outros que são expressos apenas a partir da cópia materna (Fig. 6-7). Na síndrome de Prader-Willi, a deleção é encontrada apenas no cromossomo 15 herdado do pai do paciente (Tabela 6-4). Assim, os genomas destes pacientes têm informação genômica em 15q11.2-q13 que derivam apenas de suas mães, e a síndrome resulta da perda da expressão de um ou mais dos genes normalmente paternalmente expressos na região.

Notavelmente, as duplicações segmentares que flanqueiam as regiões da síndrome de Prader-Willi e de Angelman também foram implicadas em outros distúrbios, incluindo a duplicação ou triplicação da região ou duplicação invertida do cromossomo 15. Isso ressalta que, embora o *imprinting* seja responsável pela herança e achados clínicos específicos

TABELA 6-4 Mecanismos Genômicos Causadores das Síndromes de Prader-Willi e de Angelman

Mecanismo	Síndrome de Prader-Willi	Síndrome de Angelman
Deleção de 15q11.2-q13	≈ 70% (paterna)	≈ 70% (materna)
Dissomia uniparental	≈ 20-30% (materna)	≈ 7% (paterna)
Mutação do centro de <i>imprinting</i>	≈ 2,5%	≈ 3%
Mutações gênicas	Raras (pequenas deleções dentro do <i>cluster</i> de genes de snoRNA)	≈ 10% (mutações em UBE3A)
Não identificado	<1%	≈ 10%

snoRNA, pequeno RNA nucleolar.

Dados de Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, et al: Prader-Willi Syndrome. *Genet Med* 14:10-26, 2012; Dagli AI, Williams CA: Angelman syndrome. Em Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al, editores: GeneReviews [Internet], Seattle, 1993-2013, Universidade de Washington, Seattle, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/>.

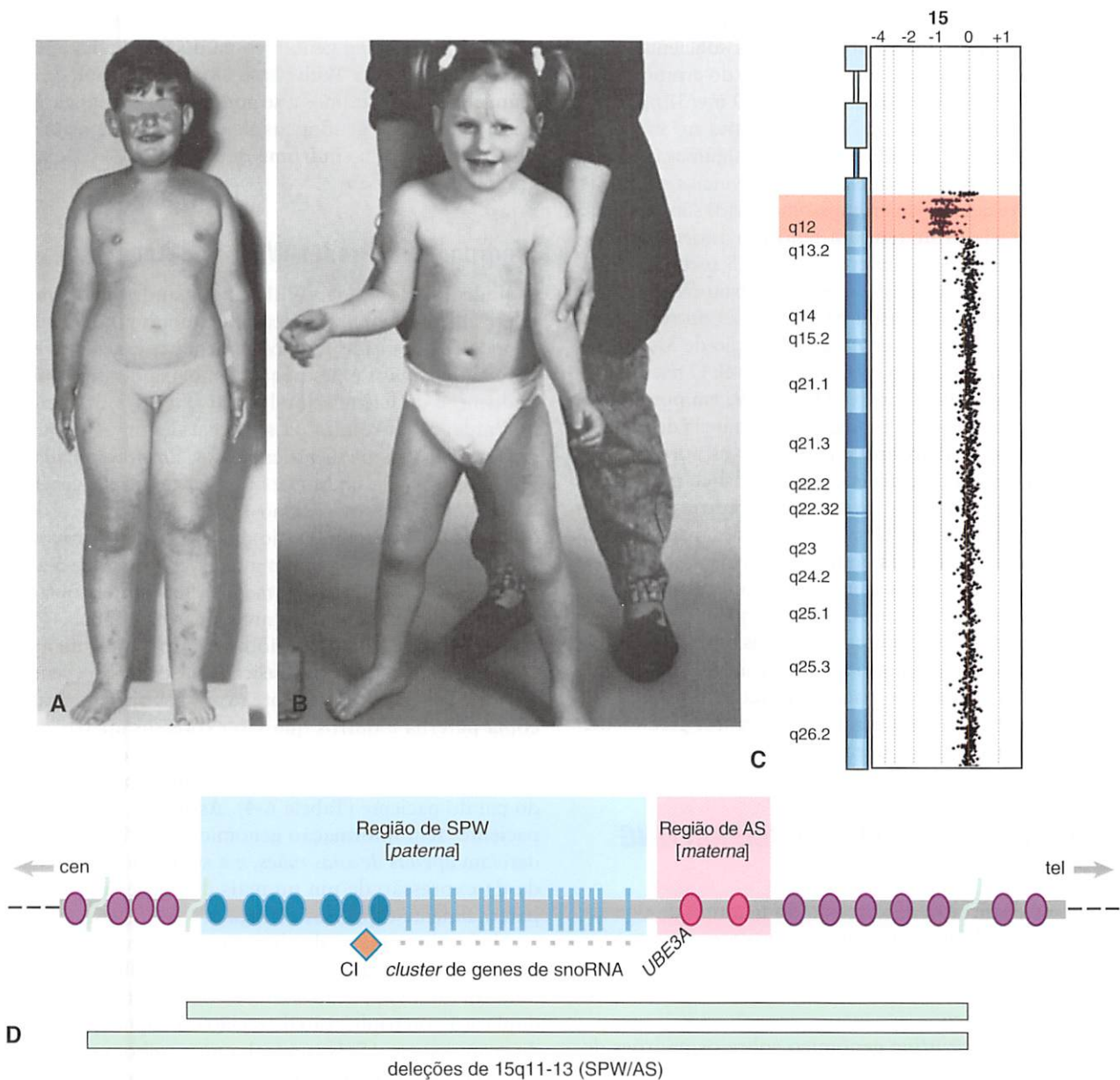


Figura 6-7 Síndrome de Prader-Willi (SPW) e síndrome de Angelman (SA). A, SPW em um menino de 9 anos e meio de idade, com obesidade, hipogonadismo e mãos e pés pequenos, que também tem baixa estatura e atraso no desenvolvimento. B, Síndrome de Angelman, em uma menina de 4 anos de idade. Observe postura e posição amplas dos braços. C, Detecção cromossômica por microarranjo de deleção de aproximadamente 5 Mb em 15q11.2-q13.1 (vermelho). D, Esquema da região 15q11.2-q13. A região de SPW (sombreada em azul) contém uma série de genes imprintados (azul) que são expressos apenas a partir da cópia paterna. A região de SA (sombreado na cor rosa) contém dois genes imprintados que se expressam apenas a partir da cópia materna, incluindo o gene *UBE3A*, que está imprintado no sistema nervoso central e no qual mutações podem causar SA. A região é flanqueada por genes não imprintados (roxo) que são expressos a partir tanto de cópias maternas como paternas. As deleções comuns da região de SPW/SA, causadas por recombinação entre os pares de duplicações segmentares, são mostradas em verde na parte inferior. Deleções menores do centro de imprinting (CI; laranja) e de um subconjunto de genes no cluster de genes de pequenos RNA nucleolares (snoRNA) também podem resultar em SPW. cen, Centrômero; tel, telômero. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

nas síndromes de Prader-Willi e de Angelman, o mecanismo patogênico subjacente a todos esses distúrbios envolve a recombinação desigual de duplicações segmentares nessa região.

Em contrapartida, na maioria dos pacientes com a rara síndrome de Angelman, que é caracterizada por aspecto

facial incomum, baixa estatura, deficiência intelectual severa, espasticidade e convulsões (Fig. 6-7), existe uma deleção da mesma região cromossômica, mas, agora no cromossomo 15 herdado da mãe. Portanto, os pacientes com síndrome de Angelman têm informação genética em 15q11.2-q13 derivadas *exclusivamente de seus pais*. Essa

circunstância incomum demonstra contundentemente que a origem parental do material genético (neste caso, em um segmento de cromossomo 15) pode ter um efeito profundo sobre a expressão clínica de um defeito.

Alguns pacientes com síndrome de Prader-Willi não têm deleções citogenéticas detectáveis; em vez disso, eles têm dois cromossomos 15 citogeneticamente normais, sendo que ambos foram herdados da mãe (Tabela 6-4). Esta situação ilustra a **dissomia uniparental**, introduzida anteriormente neste capítulo na seção sobre segregação cromossômica anormal. Uma porcentagem menor de pacientes com síndrome de Angelman também têm dissomia uniparental, mas no seu caso com dois cromossomos 15 intactos de origem paterna (Tabela 6-4). Esses pacientes reforçam o fato de que, embora o *imprinting* genômico seja responsável por trazer esses casos à atenção clínica, o defeito subjacente em uma proporção de casos é de segregação cromossômica, e não de *imprinting per se*, que é completamente normal nestes casos.

Os defeitos primários no processo de *imprinting* são observados, no entanto, em alguns pacientes com síndrome de Prader-Willi e de Angelman, que têm anomalias no próprio centro de *imprinting* (Fig. 6-7). Como resultado, a mudança do *imprinting* do sexo feminino para o masculino durante a espermatogênese ou do *imprinting* masculino para feminino durante a ovocitogênese (Fig. 3-12) deixa de ocorrer. A fertilização por um espermatozoide portador de *imprint* feminino anormalmente persistente produziria uma criança com síndrome de Prader-Willi; a fertilização de um óvulo que tem *imprint* masculino inadequadamente persistente resultaria em síndrome de Angelman (Tabela 6-4).

Finalmente, há evidências de que as principais características dos fenótipos da síndrome de Prader-Willi e de Angelman podem ser explicadas por defeitos em genes particulares dentro da região de *imprint*. Descobriu-se que mutações na cópia materna de um único gene, o gene da ubiquitina-proteína ligase E3A (*UBE3A*), causam síndrome de Angelman (Tabela 6-4). O gene *UBE3A* está localizado dentro da região de *imprint* do 15q11.2-q13 e normalmente é expresso apenas a partir do alelo materno no sistema nervoso central. Mutações monogênicas em *UBE3A* herdadas da mãe são responsáveis por cerca de 10% dos casos de síndrome de Angelman. Na síndrome de Prader-Willi, vários pacientes foram descritos com deleções de uma região muito menor no cromossomo 15 herdado do pai, envolvendo especificamente o *cluster* gênico do pequeno RNA nucleolar não codificante (snoRNA) 116 na etiologia da síndrome (Fig. 6-7).

Outros Distúrbios decorrentes de Dissomia Uniparental de Regiões Imprintadas

Embora não se saiba quão comum é a dissomia uniparental, ela pode fornecer uma explicação para uma doença quando uma região de *imprint* está presente em duas cópias de um progenitor. Assim, médicos e aconselheiros genéticos devem ter o *imprinting* em mente como uma possível causa de distúrbios genéticos.

Por exemplo, alguns pacientes com fibrose cística e baixa estatura foram descritos com duas cópias idênticas da maioria ou da totalidade do seu cromossomo 7 materno. Nestes casos, a mãe era portadora de **fibrose cística** (Caso 12), e como a criança recebeu duas cópias maternas do gene mutante de fibrose cística e nenhuma cópia paterna do alelo normal neste *locus*, a criança desenvolveu a doença. A falha de crescimento foi inexplicável, mas pode estar relacionada com a perda de genes não identificados de *imprint* paterno no cromossomo 7.

CROMOSSOMOS SEXUAIS E SUAS ANOMALIAS

Os cromossomos X e Y há muito atraem interesse porque diferem entre os sexos, porque eles têm seus próprios padrões específicos de herança, e porque estão envolvidos na determinação do sexo primário. Eles são estruturalmente distintos e sujeitos a diferentes formas de regulação genética, e ainda emparelham na meiose masculina. Por todas essas razões, eles requerem atenção especial. Nesta seção, revisamos as anomalias cromossômicas sexuais comuns e suas consequências clínicas, o estado atual de conhecimento relativo ao controle da determinação do sexo e anomalias do desenvolvimento sexual.

Base Cromossômica da Determinação do Sexo

A constituição cromossômica sexual diferente de células masculinas e femininas humanas normais foi avaliada por mais de 50 anos. Logo após a análise citogenética tornar-se viável, a base fundamental do sistema XX/XY de determinação do sexo tornou-se aparente. Os homens com síndrome de Klinefelter têm 47 cromossomos com dois cromossomos X, bem como um cromossomo Y (cariótipo 47,XXY), enquanto a maioria das mulheres com síndrome de Turner têm apenas 45 cromossomos com um único cromossomo X (cariótipo 45,X). Esses achados inequivocamente estabelecem o papel crucial do cromossomo Y no desenvolvimento masculino normal. Além disso, em comparação com as consequências drásticas de aneuploidia autossômica, estes cariótipos destacam o efeito relativamente modesto de variação do número de cromossomos X em homens e em mulheres. A base para ambas as observações pode ser explicada em termos da biologia exclusiva dos cromossomos Y e X.

Pode-se considerar que o processo de determinação do sexo ocorre em etapas distintas, mas interrelacionadas (Fig. 6-8.):

- Estabelecimento do **sexo cromossômico** (ou seja, XY ou XX) no momento da fertilização.
- Iniciação de vias alternativas para a diferenciação de um ou do outro **sexo gonadal**, tal como determinado normalmente pela presença ou ausência do gene determinante de testículos no cromossomo Y.
- Continuação da **diferenciação específica para o sexo** de órgãos sexuais internos e externos.
- Especialmente após a puberdade, desenvolvimento de características sexuais secundárias distintas para criar

o sexo **fenotípico** correspondente, como um homem ou uma mulher.

Embora os cromossomos sexuais desempenhem um papel determinante na especificação do sexo cromossômico e gonadal, alguns genes localizados em ambos os cromossomos sexuais e autossomos estão envolvidos na determinação do sexo e subsequente diferenciação sexual. Na maioria dos casos, o papel destes genes veio à luz como resultado de pacientes com várias doenças conhecidas como **transtornos do desenvolvimento sexual** e muitos deles são discutidos adiante neste capítulo.

O Cromossomo Y

A estrutura do cromossomo Y e seu papel no desenvolvimento sexual foi determinada tanto no nível molecular como genômico (Fig. 6-9). Na meiose masculina, os cromossomos X e Y normalmente emparelham por segmentos nas extremidades de seus braços curtos (Cap. 2) e passam por recombinação nessa região. O segmento de pareamento inclui a **região pseudoautossômica** dos cromossomos X e Y, assim chamada porque cópias ligadas ao X e Y desta região são essencialmente idênticas

uma à outra e passam por recombinação homóloga na meiose I, assim como pares de autossomos. (Um segundo segmento menor pseudoautossômico está localizado nas extremidades distais de Xq e Yq.) Em comparação com os autossomos e com o cromossomo X, o cromossomo Y é relativamente pobre em genes (Fig. 2-7) e contém menos de 100 genes (alguns dos quais pertencem a famílias de múltiplos genes), especificando apenas cerca de duas dezenas de proteínas distintas. Notavelmente, as funções de uma elevada proporção destes genes são restritas ao desenvolvimento gonadal e genital.

Embriologia do Sistema Reprodutor

O efeito do cromossomo Y no desenvolvimento embriológico dos sistemas reprodutores masculino e feminino é resumido na Figura 6-10. Por volta da sexta semana de desenvolvimento em ambos os sexos, as células germinativas primordiais migraram de sua localização extraembrionária anterior para as cristas genitais pareadas, onde são cercadas pelos cordões sexuais formando um par de gônadas primitivas. Até este momento, a gônada em desenvolvimento é ambipotente, independentemente de se tratar de cromossomicamente XX ou XY.

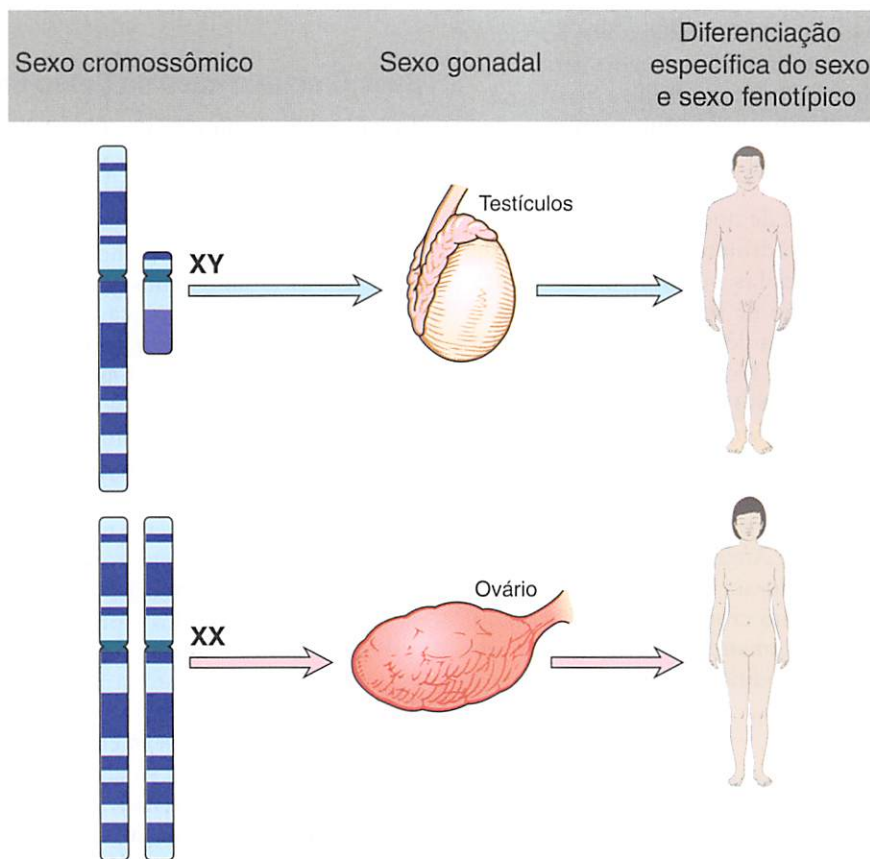


Figura 6-8 Processo de determinação do sexo e desenvolvimento: estabelecimento de sexo cromossômico na fecundação; comprometimento com a via masculina ou feminina de diferenciação gonadal; diferenciação específica do sexo da genitália interna e externa e desenvolvimento das características sexuais secundárias (sexo fenotípico). Embora os cromossomos sexuais desempenhem um papel determinante na especificação do sexo cromossômico, muitos genes localizados em ambos os cromossomos sexuais e autossomos estão envolvidos na determinação sexual e subsequente diferenciação sexual (Tabela 6-8).

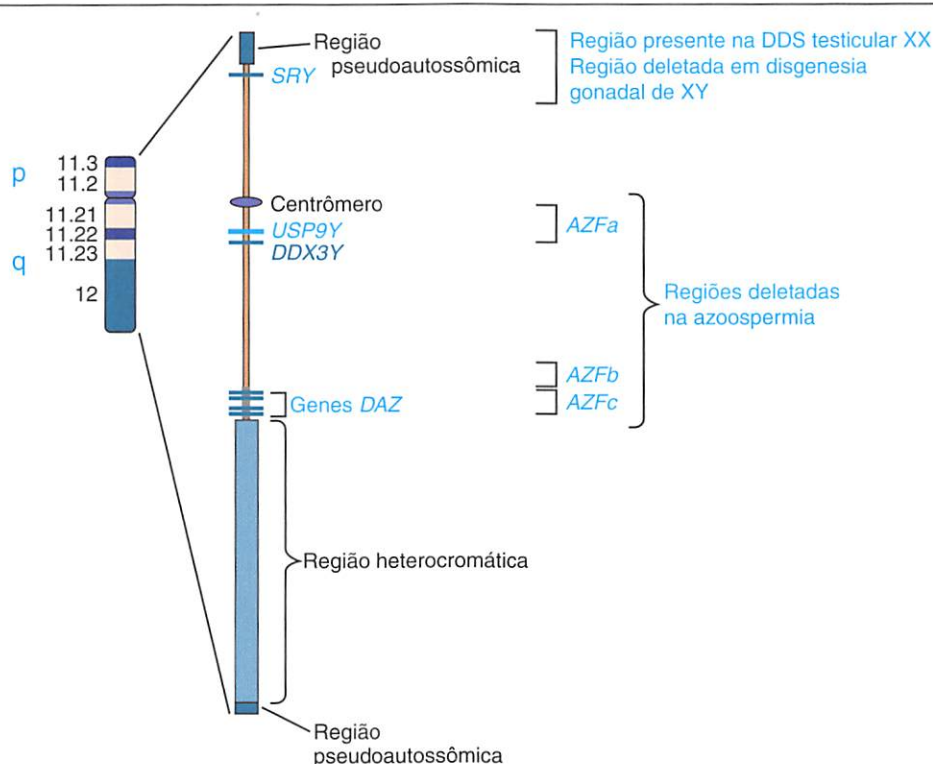


Figura 6-9 Cromossomo Y na determinação do sexo e em distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS). Genes e regiões individuais implicadas na determinação do sexo, DDS e defeitos da espermatogênese são indicados, tal como discutido no texto.

O desenvolvimento em ovário ou testículo é determinado pela ação coordenada de uma sequência de genes em vias balanceadas finamente que levam ao desenvolvimento de ovário quando nenhum cromossomo Y está presente, mas inclina para o lado do desenvolvimento testicular quando o Y está presente. Sob circunstâncias normais, a via ovariana é seguida, a menos que um determinado gene ligado ao Y, originalmente o fator de testículos (*TDF*), desvie o desenvolvimento para a via masculina.

Se não há presença do cromossomo Y, a gônada começa a diferenciar formando um ovário, começando já na oitava semana de gestação e continuando por várias semanas; o córtex desenvolve-se, a medula regride e as ovogônias começam a se desenvolver dentro de folículos (Fig. 6-10). Começando aproximadamente no terceiro mês, as ovogônias entram na meiose I, mas (como descrito no Cap. 2) este processo é suspenso no dictiôteno até a ovulação ocorrer muitos anos depois.

Na presença de um cromossomo Y normal (com o gene *TDF*), no entanto, o tecido medular forma testículos típicos com túbulos seminíferos e células de Leydig que, sob o estímulo de gonadotropina coriônica da placenta, tornam-se capazes de secretar androgênios (Fig. 6-10). As espermatogônias, derivadas das células germinativas primordiais por mitoses sucessivas, revestem as paredes dos túbulos seminíferos, onde residem junto com as células de Sertoli de suporte, aguardando o início da puberdade para começar a espermatogênese.

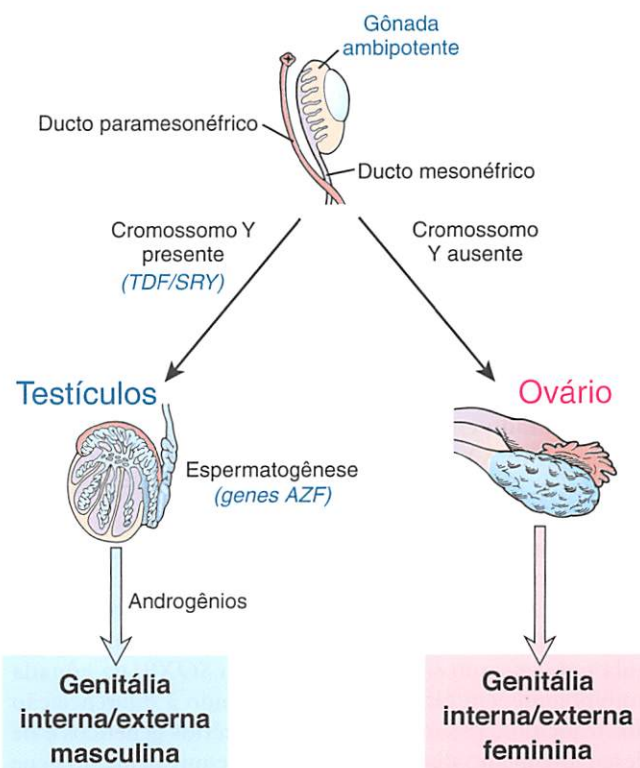


Figura 6-10 Esquema de eventos do desenvolvimento na determinação e diferenciação sexual das gônadas masculinas e femininas a partir de gônada ambipotente. Ver texto para discussão.

Enquanto as células germinativas primordiais estão migrando para as cristas genitais, espessamentos nas cristas indicam o desenvolvimento de ductos genitais, os ductos **mesonéfrico** (também chamado de **wolffiano**) e **paramesonéfrico** (também chamado de **mülleriano**), sob a influência de hormônios produzidos por tipos celulares específicos na gônada em desenvolvimento. A formação do ducto em geral é concluída no terceiro mês de gestação.

No embrião inicial, a genitália externa consiste em um tubérculo genital, inchaços labioscrotais pareados e pregas uretrais pareadas. A partir deste estado indiferenciado, a genitália externa masculina desenvolve-se sob a influência de androgênios, que começam aproximadamente com 12 semanas de gestação. Na ausência de um testículo (ou, mais especificamente, na ausência de androgênios), a genitália externa feminina é formada independentemente de um ovário estar presente.

SRY é o Gene Principal Determinante de Testículos

Os primeiros estudos citogenéticos estabeleceram a função de determinação do sexo masculino do cromossomo Y. Nas três décadas que se seguiram, a análise cromossômica e genômica de indivíduos com diferentes anomalias submicroscópicas do cromossomo Y e os distúrbios bem estudados do desenvolvimento sexual possibilitaram a identificação da região primária de determinação dos testículos em Yp.

Embora os cromossomos X e Y normalmente recombinem na meiose I na região pseudoautossômica de Xp/Yp, em casos raros, a recombinação genética ocorre fora da região pseudoautossômica (Fig. 6-11). Isto conduz a duas anomalias raras, mas altamente informativas – o sexo masculino com um cariótipo 46,XX e sexo feminino com um cariótipo 46,XY – que envolvem uma inconsistência entre o sexo cromossômico e o sexo gonadal, como vamos explorar em mais detalhes mais adiante neste capítulo.

O gene **SRY** (do inglês *sex-determining region on the Y*) fica perto do limite pseudoautossômico no cromossomo Y. Está presente em muitos homens com um cariótipo 46,XX normal em outros aspectos (**Caso 41**) e é deletado ou mutado em uma proporção de mulheres com um cariótipo 46,XY normal em outros aspectos, envolvendo, assim, fortemente, o **SRY** na determinação sexual masculina normal (Fig. 6-11). O **SRY** é expresso apenas brevemente no início do desenvolvimento nas células da crista germinal imediatamente antes da diferenciação dos testículos. O **SRY** codifica uma proteína de ligação ao DNA que é propensa a ser um fator transcricional, que superregula um gene autossômico essencial, o **SOX9**, na gônada ambipotente, em última instância levando à diferenciação dos testículos. Assim, por todos os critérios genéticos e de desenvolvimento disponíveis, o **SRY** é equivalente ao gene **TDF** no cromossomo Y. Se o **SRY** estiver ausente ou não estiver funcionando corretamente, então a diferenciação do sexo feminino se segue (Fig. 6-10).

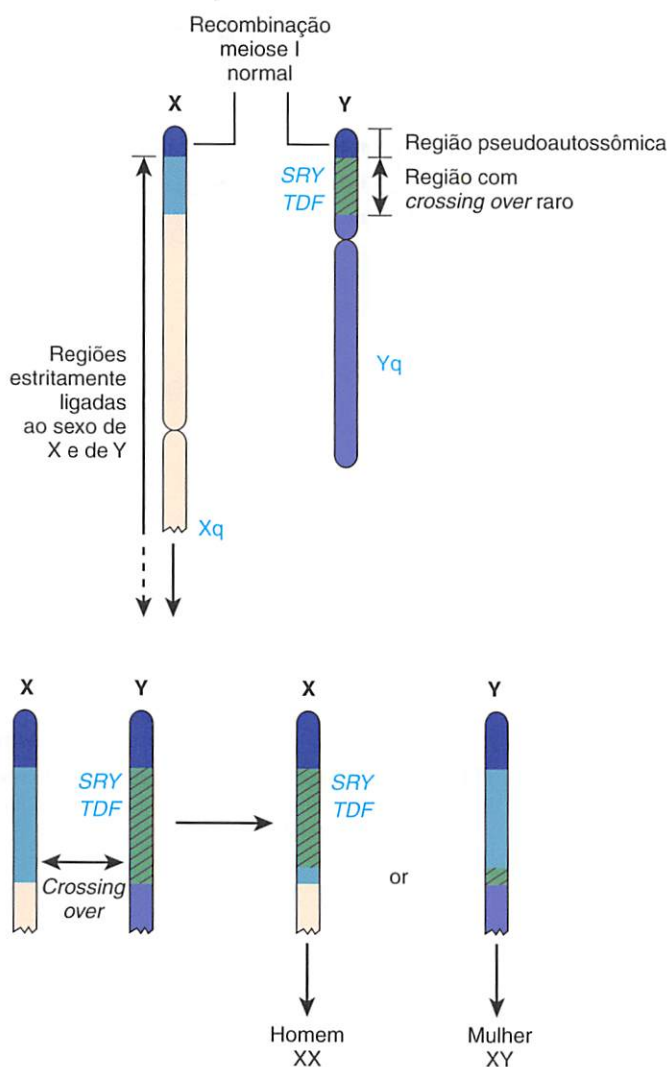


Figura 6-11 Fatores etiológicos de homens fenotípicos com um cariótipo 46,XX ou mulheres fenotípicas com um cariótipo 46,XY por recombinação aberrante entre sequências ligadas ao X e ao Y. Os cromossomos X e Y normalmente recombinam dentro do segmento pseudoautossômico de Xp/Yp na meiose masculina. Se a recombinação ocorrer abaixo do limite pseudoautossômico, entre as porções específicas de X e específicas de Y dos cromossomos, as sequências responsáveis pela determinação do sexo gonadal masculino (incluindo o gene **SRY**) podem ser translocadas do Y para o X. A fecundação por um espermatozoide que contém um cromossomo X como esse leva a um homem fenotípico com DDS testicular XX. Em contrapartida, a fertilização pelo espermatozoide que contém um cromossomo Y que perdeu **SRY** conduzirá a uma mulher fenotípica com disgenesia gonadal completa XY.

Embora não haja evidências claras que demonstrem o papel crucial do **SRY** no desenvolvimento normal do sexo masculino, a presença ou ausência de **SRY/TDF** não explica todos os casos de determinação anormal do sexo. Outros genes estão envolvidos na via de determinação do sexo e são discutidos mais adiante neste capítulo.

Genes Ligados ao Y na Espermatogênese

A prevalência de deleções e microdeleções do cromossomo Y na população masculina em geral é relatada como sendo de

aproximadamente 1 em 2.000 a 3.000 homens. Contudo, as microdeleções na porção masculina específica de Yq são encontradas em uma proporção significativa dos homens com baixa contagem de espermatozoides, que vão desde casos de azoospermia não obstrutiva (nenhum espermatozoide detectável no sêmen) até oligospermia grave (<5 milhões/mL; intervalo normal, 20 a 40 milhões/mL). Estes achados sugerem que um ou mais genes, denominados *fatores de azoospermia* (AZF), estão localizados no cromossomo Y, e três dessas regiões em Yq (AZFa, AZFb e AZFc) foram definidas (Fig. 6-9).

A análise genômica destas deleções levou a identificação de uma série de genes que parecem ser importantes na espermatogênese. Por exemplo, a região de deleção de AZFc de 3,5-Mb de comprimento contém sete famílias diferentes de genes que são expressos apenas no testículo, incluindo quatro cópias dos genes *DAZ* (de deletado em azoospermia) que codificam proteínas de ligação ao RNA quase idênticas expressas apenas nas células germinativas pré-meióticas do testículo. As deleções *de novo* de AZFc surgem em cerca de 1 em 4.000 homens e são responsáveis por aproximadamente 12% dos homens azoospermicos e cerca de 6% dos homens com oligospermia severa. A deleção de apenas dois dos quatro genes *DAZ* foi associada à oligospermia mais branda. De maneira semelhante a outros distúrbios genômicos descritos anteriormente neste capítulo, eles são mediados por recombinação entre sequências de duplicação segmentar (Tabela 6-3). As deleções de AZFa e AZFb, embora menos comuns, também envolvem recombinação. Contudo, as microdeleções de Yq *não* são sindrômicas; elas são responsáveis apenas por um defeito na espermatogênese em homens normais em outros aspectos. A explicação é que todos os genes envolvidos nas deleções de *AZF* sejam expressos apenas nos testículos e não tenham funções em outros tipos de tecidos ou de células.

Em geral, cerca de 2% de homens saudáveis em outros aspectos são inférteis, devido a defeitos severos na produção de espermatozoides e parece provável que as deleções ou mutações *de novo* de genes no Yq sejam responsáveis por uma proporção significativa destes. Assim, os homens com infertilidade idiopática devem ser cariotipados e o teste molecular do cromossomo Y e o aconselhamento genético podem ser apropriados antes do início da reprodução assistida por injeção intracitoplasmática de espermatozoides para

esses casais, principalmente por causa do risco de passagem de uma microdeleção de Yq responsável pela infertilidade aos filhos do casal infértil.

O Cromossomo X

A aneuploidia para o cromossomo X está entre as anomalias citogenéticas mais comuns. A relativa tolerância do desenvolvimento humano para anomalias do cromossomo X pode ser explicada em termos da **inativação do cromossomo X**, o processo pelo qual a maioria dos genes em um dos dois cromossomos X em mulheres é epigeneticamente silenciada, como apresentado no Capítulo 3. A inativação do X e suas consequências em relação à herança de distúrbios ligados ao X são discutidas no Capítulo 7. Aqui nós discutimos os mecanismos cromossômicos e genômicos de inativação do X e suas implicações para a genética humana e clínica (Quadro no final desta seção).

Inativação do Cromossomo X

O princípio da inativação do X é que em células somáticas em mulheres normais (mas não em homens normais), um cromossomo X é inativado no início do desenvolvimento, equalizando assim a expressão de genes ligados ao X nos dois sexos. No desenvolvimento normal do sexo feminino, pelo fato da escolha de qual cromossomo X tem de ser inativado ser uma escolha aleatória que em seguida é mantida por clonagem, as mulheres são mosaico no que diz respeito à expressão gênica ligada ao X (Fig. 3-13).

Existem muitas características epigenéticas que distinguem os cromossomos X ativos e inativos em células somáticas (Tabela 6-5). Essas características podem ser úteis no diagnóstico para identificar o(s) cromossomo(s) X inativo(s) no material clínico. Em pacientes com cromossomos X extras (seja homem ou mulher), qualquer cromossomo X em excesso é inativado (Fig. 6-12). Assim, todas as células somáticas diploides tanto em homens como em mulheres têm um único cromossomo X ativo, independentemente do número total de cromossomos X ou Y presentes.

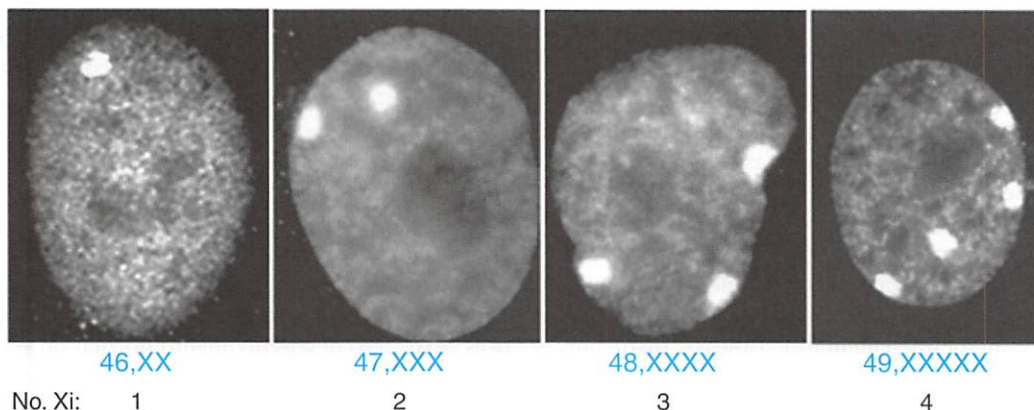
O cromossomo X contém aproximadamente 1.000 genes, mas nem todos eles estão sujeitos à inativação. Notavelmente, os genes que continuam sendo expressos, pelo menos até determinado grau, a partir do X inativo, não estão distribuídos aleatoriamente ao longo do cromos-

TABELA 6-5 Características Epigenéticas e Cromossômicas de Inativação do Cromossomo X em Células Somáticas

Característica	X Ativo	X Inativo
Expressão gênica	Sim; semelhante ao X do sexo masculino	Maioria dos genes silenciados ≈ 15% expressos em algum grau
Estado de cromatina RNA não codificante	Eucromatina gene <i>XIST</i> silenciado	Heterocromatina facultativa; corpúsculo de Barr RNA de <i>XIST</i> expresso a partir de Xi apenas; associados a corpúsculo de Barr
Cronometragem de replicação de DNA	Síncrono com autossomos	Replicação tardia em fase S
Variantes de histona	Semelhante a autossomos e X masculino	Enriquecido para macroH2A
Modificações de histona	Semelhante a autossomos e X masculino	Enriquecido para marcas de heterocromatina; deficiente em marcas de eucromatina

Xi, X inativo.

Fenótipo sexual	Cariótipo	Nº de X ativos	Nº de X inativos
Sexo masculino	46,XY; 47,XYY	1	0
	47,XXY; 48,XXYY	1	1
	48,XXX; 49,XXXYY	1	2
	49,XXXXY	1	3
Sexo feminino	45,X	1	0
	46,XX	1	1
	47,XXX	1	2
	48,XXXX	1	3
	49,XXXXX	1	4



No. Xi: 1 2 3 4

Figura 6-12 Constituição do cromossomo sexual e inativação do cromossomo X. *No alto*, Em indivíduos com cromossomos X extras, qualquer X além de um é inativado, independentemente do sexo e independentemente do número de cromossomos Y presentes. Assim, o número de cromossomos X inativos em células diploides é sempre um a menos que o número total de cromossomos X. *Embaixo*, Detecção de cromossomos X inativos (Xi) em núcleos interfásicos de mulheres com kariótipos 46,XX, 47,XXX, 48,XXXX e 49,XXXXX. Regiões de fluorescência brilhante indicam a presença da variante histona macroH2A associada aos cromossomos X inativos (Tabela 6-5).

somo X; muitos mais genes “escapam” da inativação em Xp distal (até 50%) se comparado com a inativação em Xq (apenas uma pequena porcentagem). Este achado tem implicações importantes para o aconselhamento genético nos casos de aneuploidia parcial do cromossomo X, porque o desequilíbrio para genes em Xp pode ter maior significância clínica do que o desequilíbrio para genes em Xq, onde o efeito é, em grande parte, atenuado pela inativação do X.

Padrões de Inativação do X. A inativação do X é normalmente aleatória em células somáticas do sexo feminino e leva a mosaicismo para duas populações de células que expressam alelos de um ou outro X (Fig. 6-13). Onde examinadas, a maioria das mulheres tem proporções aproximadamente iguais de células que expressam alelos do X materno ou paterno (isto é, cerca de 50:50), e cerca de 90% das mulheres fenotipicamente normais entram em uma distribuição que se estende de aproximadamente 25:25 para aproximadamente 75:25 (Fig. 6-13). Uma distribuição como essa presumivelmente reflete o intervalo esperado de desfechos para um evento aleatório (isto é, a escolha de qual X será o X inativo) envolvendo um número relativamente pequeno de células durante a embriogênese

inicial. Para os indivíduos que são portadores de distúrbios monogênicos ligados ao X (Cap. 7), essa proporção de inativação do X pode influenciar o fenótipo clínico, dependendo de qual a porcentagem de células em tecidos relevantes ou tipos celulares expressam o alelo deletério no X ativo.

No entanto, há exceções para a distribuição esperada para inativação aleatória do X quando o kariótipo envolve um **cromossomo X estruturalmente anormal**. Por exemplo, em quase todos os pacientes com anomalias estruturais desbalanceadas de um cromossomo X (incluindo deleções, duplicações e isocromossomos), o cromossomo estruturalmente anormal é sempre o X inativo. Pelo fato do evento inicial de inativação no início do desenvolvimento embrionário ser provavelmente aleatório, os padrões observados após o nascimento provavelmente refletem seleção secundária contra células geneticamente desbalanceadas que são inviáveis (Fig. 6-13). Devido a esta inativação preferencial do X anormal, essas anomalias do cromossomo X têm menos impacto sobre o fenótipo do que as anomalias desbalanceadas de tamanho ou conteúdo gênico semelhante que envolvam autossomos.

A inativação não aleatória também é observada na maioria dos casos de **translocações X; autossomos**

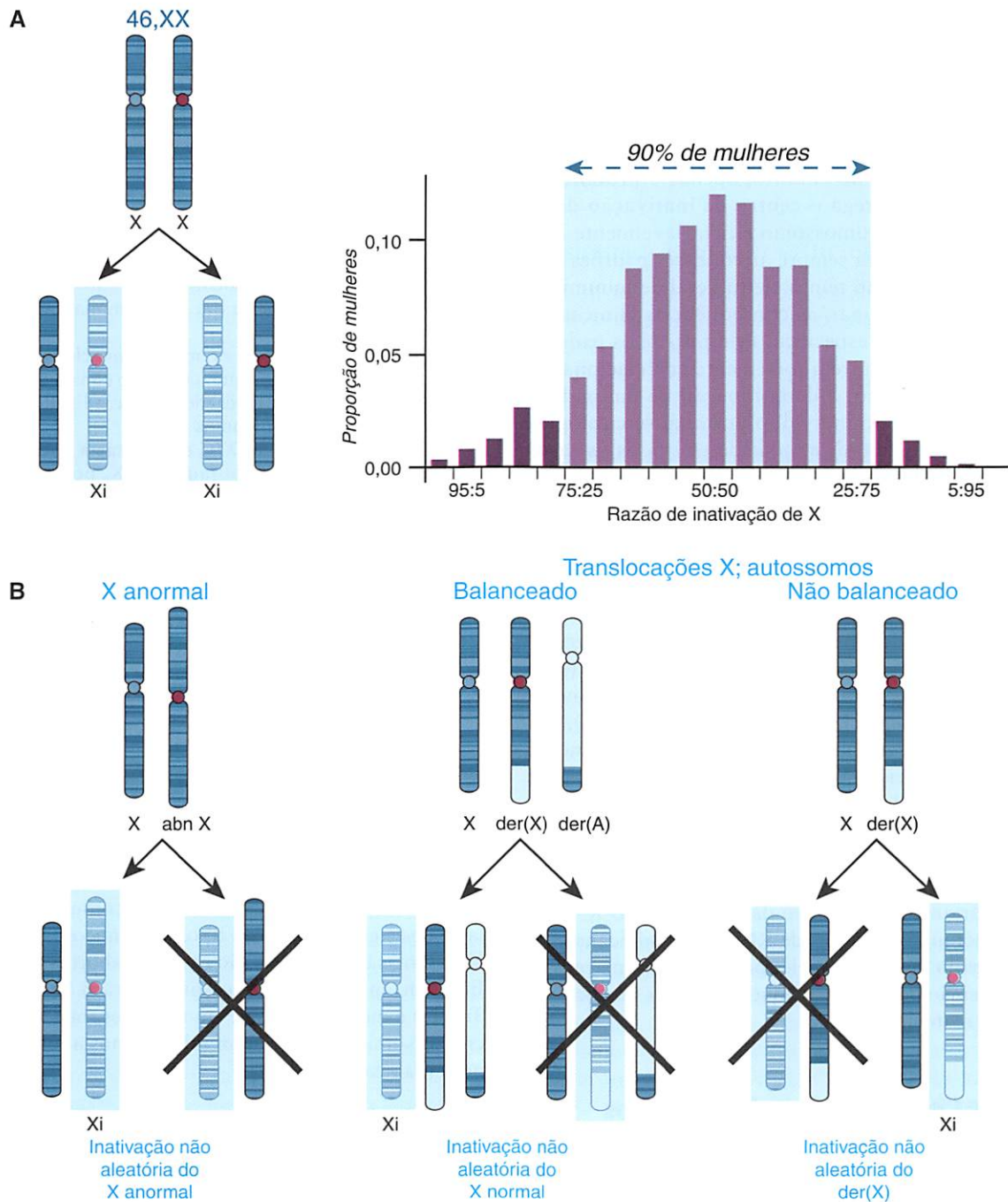


Figura 6-13 Inativação do cromossomo X em cariótipos com cromossomos X normais ou anormais ou translocações X; autossomos. A, as células normais do sexo feminino (46,XX) se submetem à inativação aleatória de X, o que resulta num mosaico de duas populações de células (*esquerda*) em que o X paterno ou materno é o X inativo (Xi, indicado pelo quadrado sombreado). Nas mulheres fenotipicamente normais, a razão das duas populações de células é de 50:50, mas com a variação observada na população (*à direita*), alguns com um excesso de células que expressam os alelos do X paterno e outros com um excesso de células expressando alelos do X materno. B, indivíduos portadores de um X estruturalmente anormal (X_{an}) ou translocação X; autossomo em um estado balanceado ou não balanceado mostram inativação não aleatória de X em que praticamente todas as células têm o mesmo X inativo. A outra população de células é inviável ou está em desvantagem de crescimento, devido ao desequilíbrio genético e encontra-se, portanto, subrepresentada ou ausente. der(X) e der(A) representam os dois derivados da translocação X; autossomo. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

(Fig. 6-13). Se essa translocação é balanceada, o cromossomo X normal é preferencialmente inativado e as duas partes do cromossomo translocado permanecem ativas, novamente provavelmente refletindo a seleção contra células, nas quais os genes autossômicos críticos foram inativados. Na prole não balanceada de um portador balanceado, no entanto, apenas o produto de translocação que carrega o **centro de inativação do X** está presente e esse cromossomo é invariavelmente inativado; o X normal está sempre ativo. Esses padrões não aleatórios de inativação têm o efeito geral de minimizar, mas nem sempre eliminar, as consequências clínicas do defeito cromossômico específico. Pelo fato de os padrões de inativação do X estarem fortemente correlacionados com o desfecho clínico, a determinação de um padrão de inativação do X do indivíduo por análise citológica ou molecular (Tabela 6-5) é indicada em todos os casos envolvendo translocações X; autossomos.

Centro de Inativação do X. A inativação de um cromossomo X depende da presença da região do centro de inativação do X (*XIC*) naquele cromossomo, quer se trate de um cromossomo X normal ou de um X estruturalmente anormal. A análise detalhada dos cromossomos X estruturalmente anormais, inativados conduziu à identificação do *XIC* dentro de uma região candidata de aproximadamente 800 kb em Xq proximal, na banda Xq13.2 (Fig. 6-14), que coordena muitas, se não a totalidade, das etapas essenciais necessárias para iniciar e promulgar o estado de cromatina silenciada ao longo da quase totalidade do X escolhido para se tornar o X inativo. Como apresentado no Capítulo 3, esta série complexa de eventos requer um gene de RNA não codificante, *XIST*, que parece ser um *locus* regulador mestre importante para o início da inativação do X. Ele é um de um conjunto de genes de RNA não codificantes no intervalo, sendo que outros deles podem operar na regulação da expressão de *XIST* e em outros eventos precoces no processo de inativação do X.

Anomalias Citogenéticas de Cromossomos Sexuais

As anomalias de cromossomos sexuais estão entre as mais comuns de todas as doenças genéticas humanas, com uma incidência total de aproximadamente 1 em cada 400 nativos. Assim como anomalias dos autossomos, elas podem ser tanto numéricas quanto estruturais e podem estar presentes em todas as células ou em forma de mosaico. Como grupo, os distúrbios dos cromossomos sexuais tendem a ocorrer como eventos isolados sem fatores predisponentes aparentes, exceto quanto a um efeito de idade materna tardia nos casos que se originam a partir de erros da meiose I materna. Há uma série de indicações clínicas que levantam a possibilidade de uma anomalia de cromossomo sexual e, portanto, a necessidade de estudos cromossômicos ou genômicos. Estas indicações incluem atraso no início da puberdade, amenorreia primária ou secundária, infertilidade e genitália ambígua.

SIGNIFICADO DA INATIVAÇÃO DO X NA GENÉTICA CLÍNICA

Muitos dos detalhes subjacentes da inativação do X são mecanisticamente semelhantes a outros sistemas de silenciamento epigenético mais localizado (Tabela 3-2). No entanto, existem algumas características da inativação do X que têm importância central para a genética humana e clínica:

- Sua **natureza cromossômica** reduz o impacto do desbalanço genético segmentar ou de todo o cromossomo, de tal maneira que muitas anomalias numéricas e estruturais do cromossomo X são relativamente menos prejudiciais do que as anomalias comparáveis dos autossomos.
- Sua **natureza aleatória** e o **mosaïcismo clonal** resultante influenciam grandemente o fenótipo clínico de mulheres portadoras de mutações monogênicas ligadas ao X em um dos seus cromossomos X (Cap. 7).
- Sua **dependência do XIC** é necessária para o desenvolvimento normal da mulher XX, porque até mesmo fragmentos muito pequenos do cromossomo X separados do *XIC* podem levar a anomalias fenotípicas graves, como resultado de sua expressão a partir de ambas as cópias de genes contidos no fragmento do X (Fig. 6-14).

As anomalias cromossômicas sexuais mais comuns envolvem aneuploidia para os cromossomos X e/ou Y. Os fenótipos associados a esses defeitos cromossômicos são, em geral, menos graves do que aqueles associados a distúrbios autossômicos comparáveis porque, como discutido anteriormente, a inativação do cromossomo X, bem como o baixo conteúdo de genes do Y, minimizam as consequências clínicas de desbalanço cromossômico sexual. De longe, os defeitos cromossômicos sexuais mais comuns em nativos lactentes e em fetos são os tipos trissômicos (XXY, XXX e XYY), mas todos os três são raros em abortos espontâneos. Em contrapartida, a monossomia para o X (síndrome de Turner) é menos frequente em nativos, mas é a anomalia cromossômica mais comum relatada nos abortos espontâneos (Tabela 5-2).

Aneuploidia do Cromossomo Sexual

A incidência e principais características das quatro condições associadas à aneuploidia do cromossomo sexual são comparadas nas Tabelas 6-6 e 6-7. Essas síndromes bem definidas são causas importantes de infertilidade, desenvolvimento anormal, ou ambos, e, portanto, garantem uma descrição mais detalhada. Os efeitos dessas anomalias cromossômicas no desenvolvimento foram estudados em estudos multicêntricos a longo prazo de centenas de indivíduos acometidos, sendo que alguns deles foram monitorados por mais de 40 anos. Como grupo, aqueles com aneuploidia do cromossomo sexual apresentam níveis reduzidos de adaptação psicossocial, realização educacional, desempenho ocupacional e independência econômica e, em média, apresentam um escore ligeiramente menor nos testes de inteligência (QI) do que seus pares. No entanto, cada grupo apresenta uma variabilidade elevada, tornando impossível generalizar

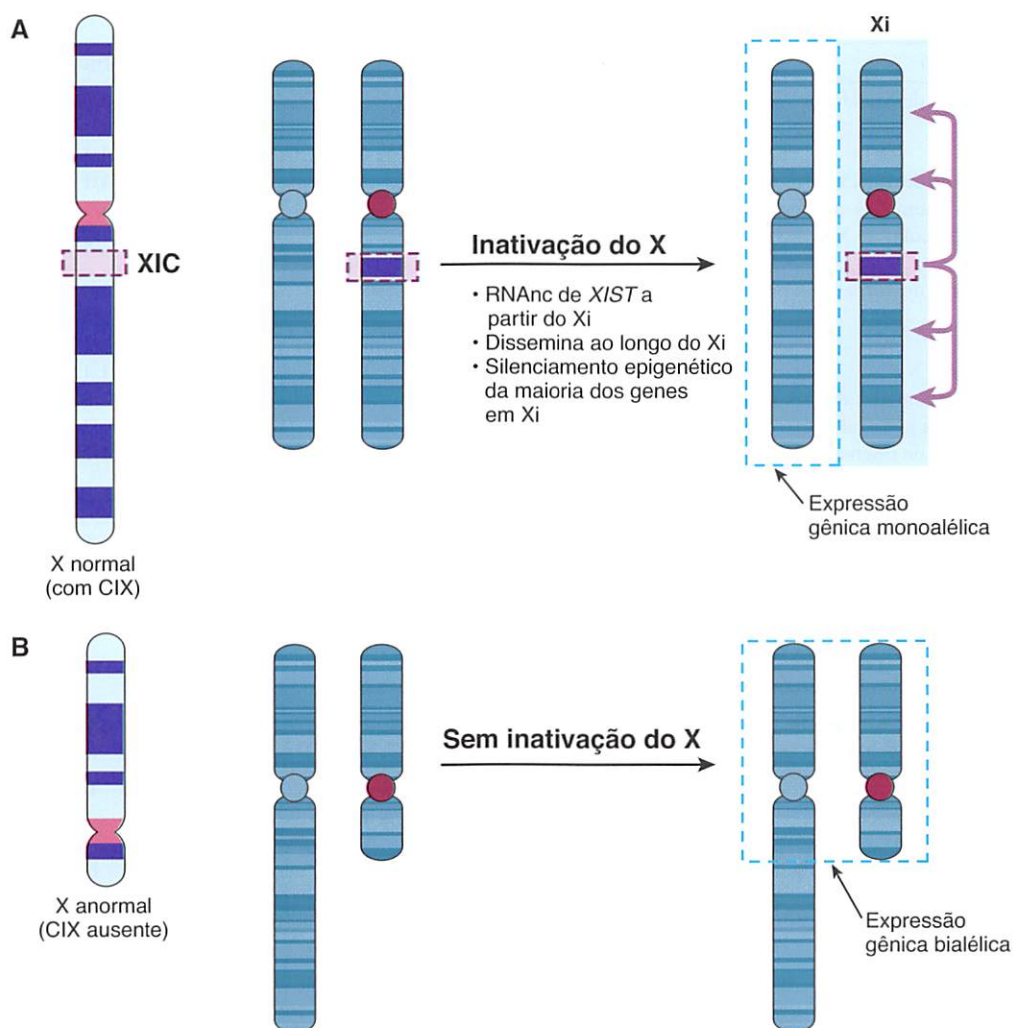


Figura 6-14 Inativação do cromossomo X e dependência do centro de inativação de X (CIX). A, Nos cromossomos X normais, o CIX reside dentro de uma região candidata de aproximadamente 800 kb em Xq13.2 que contém alguns genes de RNA não codificantes (RNAnc), incluindo o *XIST*, o gene de controle de inativação mestre do X. No desenvolvimento inicial em embriões XX, o RNA do *XIST* estende-se ao longo do comprimento de um X, que se tornará o X inativo (Xi), com silenciamento epigenético da maioria dos genes naquele cromossomo X, resultando em expressão monoalélica da maioria, mas não de todos os genes ligados ao X. B, Nos cromossomos X estruturalmente anormais que não têm o CIX, a inativação do X não pode ocorrer e genes presentes no X anormal são expressos de maneira bialélica. Embora um X anormal bastante grande seja mostrado aqui para fins ilustrativos, na verdade, apenas fragmentos bem pequenos são observados em pacientes do sexo feminino, que invariavelmente apresentam anomalias congênitas significativas, sugerindo que a expressão bialélica de um número maior de genes ligados ao X é incompatível com o desenvolvimento normal e é provavelmente inviável.

para casos específicos. Na verdade, a impressão geral é de um grau elevado de normalidade, particularmente na vida adulta, o que é notável entre aqueles com grandes anomalias cromossômicas. Pelo fato de quase todos os pacientes com anomalias dos cromossomos sexuais terem apenas anomalias leves do desenvolvimento, uma decisão dos pais sobre uma potencial interrupção da gravidez na qual se descobre que o feto tem esse tipo de defeito pode ser muito difícil e até mesmo controversa.

Aqui utilizamos a **síndrome de Klinefelter (47,XXY)** para ilustrar os princípios mais importantes de aneuploidia do cromossomo

sexual. Uma apresentação mais detalhada da **síndrome de Turner (45,X e suas variantes)** pode ser encontrada nos Casos (Caso 47).

Síndrome de Klinefelter (47,XXY). O fenótipo de pacientes típicos com síndrome de Klinefelter é mostrado na Figura 6-15. Pacientes com Klinefelter são quase sempre estéreis por causa da falha de desenvolvimento de células germinativas e os pacientes são muitas vezes identificados clinicamente pela primeira vez por causa de infertilidade; como tal, a síndrome de Klinefelter é classificada entre os **distúrbios**

TABELA 6-6 Incidência de Anomalias Cromossômicas Sexuais

Sexo	Distúrbio	Cariótipo	Incidência Aproximada	
Masculino	Síndrome de Klinefelter	47,XXY	1/600 homens	
		48,XXXY	1/25.000 homens	
	Outros (48,XXYY; 49,XXXYY; mosaicos)	1/10.000 homens		
	Síndrome de 47,XYY	47,XYY	1/1.000 homens	
	Outras anomalias cromossômicas de X ou Y		1/1.500 homens	
Feminino	Síndrome de Turner	46,XX	1/20.000 homens	
		<i>Incidência global: 1/300 homens</i>		
	Trissomia X	45,X	1/4.000 mulheres	
		46,X,i(Xq)	1/50.000 mulheres	
		Outros (deleções, mosaicos)	1/15.000 mulheres	
	Outras anomalias do cromossomo X	47,XXX	1/1.000 mulheres	
		Disgenesia gonadal XY	46,XY	1/3.000 mulheres
		Síndrome de insensibilidade androgênica	46,XY	1/20.000 mulheres
		<i>Incidência global: 1/650 mulheres</i>		

DSD, Distúrbio do desenvolvimento sexual.

Dados atualizados de Robinson A, Linden MG, Bender BG: Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities. Em Milunsky A, editor: *Genetic disorders of the fetus*, ed 4, Baltimore, 1998, Johns Hopkins University Press, pp 249-285.

TABELA 6-7 Características das Condições de Aneuploidia do Cromossomo Sexual

Característica	47,XXY Síndrome de Klinefelter	47,XYY	47,XXX Trissomia do X	45,X Síndrome de Turner
Prevalência	1 em 600 nascimentos do sexo masculino	1 em 1.000 nascimentos do sexo masculino	1 em 1000 nascimentos do sexo feminino	1 em 2.500-4.000 nascimentos do sexo feminino
Fenótipo clínico	Homem alto; ver Figura 6-15 e texto	Alto, mas em outros aspectos aparência masculina típica	Hipotonia, marcos atrasados; dificuldades de linguagem e aprendizagem; tendem a ser mais altos do que a média	Baixa estatura, pescoço alado, linfedema risco de anomalias cardíacas
Cognição/Inteligência	QI verbal reduzido para intervalo normal mínimo; dificuldades educacionais	QI verbal reduzido para intervalo normal mínimo; atraso de linguagem dificuldades de leitura	Intervalo normal para normal mínimo (tanto QI verbal como QI de desempenho reduzidos)	Tipicamente normal, mas QI de desempenho mais baixo do que QI verbal
Fenótipo comportamental	Sem grandes transtornos; tendência para ajustes sociais precários, mas relações adultas normais	Subgrupo com problemas comportamentais específicos provavelmente associados a baixo QI	Tipicamente, nenhum problema comportamental; alguma ansiedade e baixa autoestima habilidades sociais reduzidas	Tipicamente normal, mas ajuste social comprometido
Desenvolvimento sexual/fertilidade	Hipogonadismo, azoospermia, infertilidade	Normal	?Fertilidade reduzida em alguns ?Falência ovariana prematura	Disgenesia gonadal, maturação retardada, infertilidade
Cariótipos variantes	Ver Tabela 6-6		48,XXXX 49, XXXXX Gravidade aumentada com X adicionais	46,Xi(Xq) mosaicos 45, X/46, XX; outros mosaicos

Resumido de Ross JL, Roeltgen DP, Kushner H, et al: Behavioral and social phenotypes in boys with 47,XYY syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome. *Pediatrics* 129:769-778, 2012; Pinsky JE: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E994-E1003, 2012; e AXYS, <http://www.genetic.org>.

do desenvolvimento sexual, como nós veremos na próxima seção. A síndrome de Klinefelter é relativamente comum entre homens inférteis (aproximadamente 4%) ou homens com oligospermia ou azoospermia (aproximadamente 10%). Na idade adulta, uma deficiência persistente de androgênio pode resultar na redução do tônus muscular, em perda da libido e redução da densidade mineral óssea.

A incidência de síndrome de Klinefelter é estimada em até 1 em 600 nascimentos do sexo masculino. Aproximadamente metade dos casos resulta de não disjunção na meiose

I paterna, devido a uma falha de recombinação normal Xp/Yp na região pseudoautosômica. Entre os casos de origem materna, a maioria resulta de erros na meiose I materna; a idade materna é aumentada nesses casos. Aproximadamente 15% dos pacientes com Klinefelter têm cariótipos mosaico, mais comumente 46,XY/47,XXY. Como um grupo, esses pacientes mosaico têm fenótipos variáveis e alguns podem ter desenvolvimento testicular normal.

Embora exista uma variação fenotípica entre pacientes com esta e outras aneuploidias dos cromossomos sexuais,

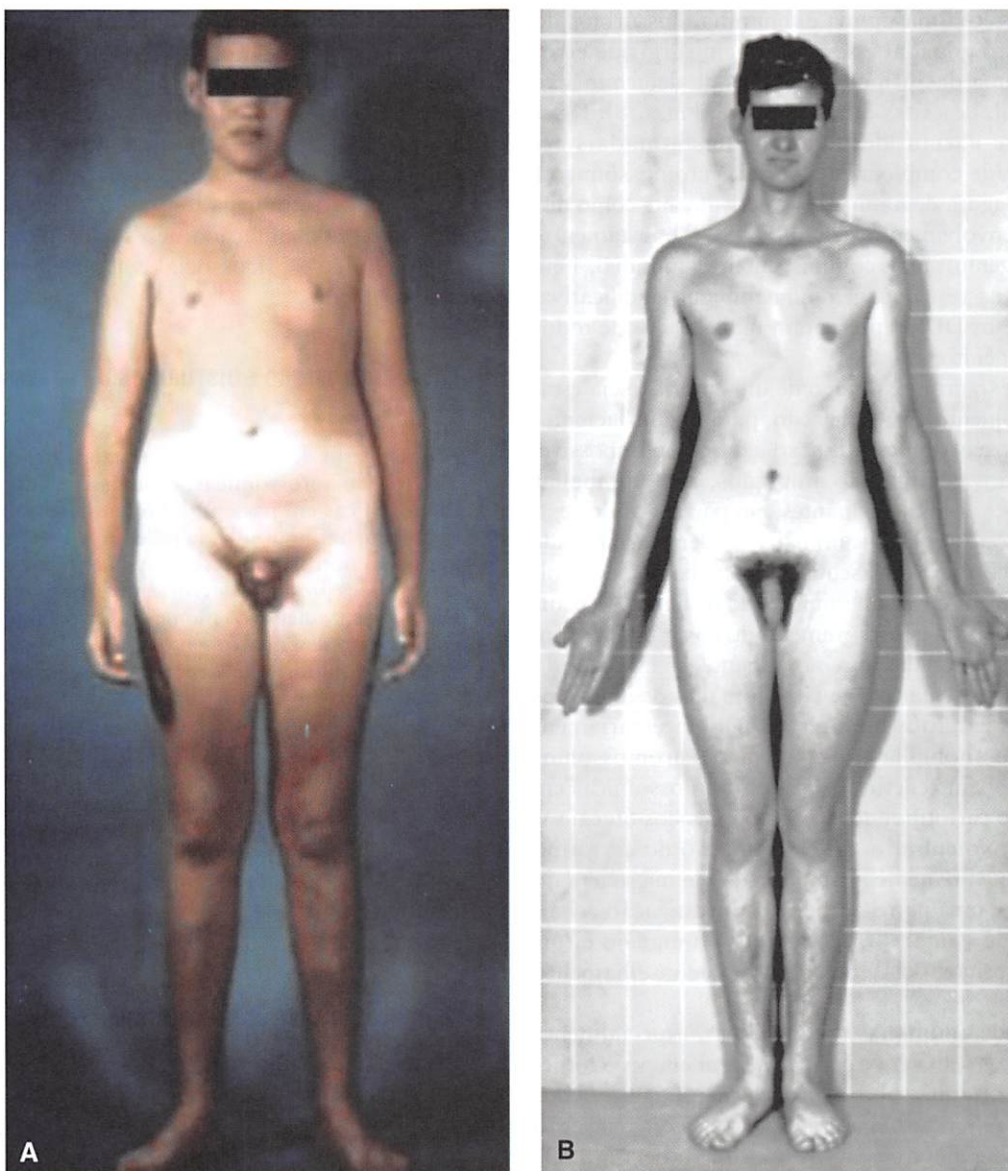


Figura 6-15 Fenótipo de homens com síndrome de Klinefelter 47,XXY. Os pacientes são altos e magros e têm pernas relativamente longas. Eles parecem fisicamente normais até a puberdade, quando os sinais de hipogonadismo tornam-se evidentes. A puberdade ocorre em uma idade normal, mas os testículos permanecem pequenos e as características sexuais secundárias permanecem subdesenvolvidas. Observe os ombros e tórax estreitos. A ginecomastia é uma característica de alguns homens com Klinefelter e é visível no paciente de 16 anos de idade em A. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

algumas diferenças fenotípicas consistentes foram identificadas entre pacientes com síndrome de Klinefelter e homens cromossomicamente normais (Tabela 6-7). A compreensão verbal e a capacidade são inferiores aos dos homens 46,XY. Pacientes com síndrome de Klinefelter têm um risco várias vezes maior de ter dificuldades de aprendizagem, especialmente em leitura, o que pode exigir intervenção educacional. Dificuldades com a linguagem podem levar a timidez, falta de assertividade, imaturidade aparente e um risco aumentado de depressão. Embora a maioria dos homens com Klinefelter formem relacionamentos adultos normais, muitos dos meninos acometidos têm ajustamento

psicossocial relativamente precário. Devido ao fenótipo relativamente leve, ainda que variável, muitos casos passam despercebidos.

DISTÚRBIOS DE DESENVOLVIMENTO SEXUAL

No início deste capítulo, discutimos o papel primário da determinação sexual do cromossomo Y e do gene *SRY*. Nesta seção, examinamos o papel de vários genes no desenvolvimento ovariano e testicular e no desenvolvimento

da genitália externa masculina e feminina. Distúrbios do desenvolvimento gonadal e sexual podem surgir de erros em qualquer uma das principais etapas de determinação do sexo normal, descritas anteriormente (Fig. 6-8). Essas condições, que variam desde anomalias gonadais até incompatibilidade completa entre o sexo cromossômico e fenotípico, são agora denominadas coletivamente como **distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS)**. Eles estão entre os defeitos congênitos mais comuns; em nível mundial, 1 em 4.500 os bebês nascem com genitália ambígua significativa, e estima-se que os DDS representam mais de 7% de todos os defeitos congênitos.

Embora o sexo cromossômico de um embrião seja estabelecido no momento da fertilização, para alguns lactentes recém-nascidos, a atribuição de sexo é difícil ou impossível porque os órgãos genitais são ambíguos, com anomalias que tendem a torná-los semelhantes, em parte, aos do sexo cromossômico oposto. Essas anomalias podem variar desde a hipospádia leve no sexo masculino (anomalia do desenvolvimento em que a uretra é aberta no lado de baixo do pênis ou no períneo) até um clitóris aumentado nas mulheres. Em alguns pacientes, como discutiremos adiante, há tanto tecido ovariano como testicular presente. Anomalias de ambos os órgãos genitais externos ou internos não necessariamente indicam uma anomalia citogenética dos cromossomos sexuais, mas podem refletir alterações cromossômicas em outros locais no cariótipo, defeitos monogênicos ou causas não genéticas. No entanto, a determinação do cariótipo da criança, frequentemente acompanhada de microarranjo cromossômico, é uma parte essencial da investigação de tais pacientes e pode ajudar a orientar tanto o manejo cirúrgico quanto o psicossocial, bem como o aconselhamento genético.

A detecção de anomalias citogenéticas, especialmente quando observadas em vários pacientes, também pode fornecer indícios importantes sobre a localização e a natureza dos genes envolvidos na determinação do sexo e na diferenciação sexual, sendo que alguns estão listados na Tabela 6-8. Os DDS podem ser classificados em vários grupos fenotípicos e mecanicistas importantes, exemplos dos quais são discutidos

nas próximas seções. Nós nos concentramos em alguns exemplos para ilustrar o equilíbrio essencial entre os vários genes e seus produtos que é necessário para o desenvolvimento gonadal e genital normal tanto em homens quanto em mulheres (Quadro). Estes exemplos também reforçam a ampla gama de abordagens citogenéticas e genômicas – a partir de cariótipos padrão até FISH e microarranjos e análise direta de mutação – necessárias para o diagnóstico, manejo clínico e psicossocial e aconselhamento genético nestas condições.

EQUILÍBRIO GÊNICO E DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL

A descoberta de diferentes anomalias ligadas ao Y, ligadas ao X e autossômicas, cromossômicas, genômicas e monogênicas em pacientes diferentes ressalta a natureza finamente harmonizada da rede de genes sensíveis à dosagem que controlam o desenvolvimento gonadal. Os genes certos e seus produtos devem ser expressos nas quantidades certas, precisamente no momento certo e no lugar certo no embrião em desenvolvimento.

O desequilíbrio na expressão de genes principais nas vias de desenvolvimento do sexo podem substituir os sinais típicos de sexo cromossômico, levando à formação de testículos, mesmo na ausência de um cromossomo Y, ou ao desenvolvimento do ovário, mesmo na presença do Y. Mutações e/ou desequilíbrio de dosagem (duplicações ou deleções) de genes essenciais nessas vias podem superar o sexo cromossômico e levar a uma incompatibilidade entre sexo cromossômico e gonadal ou entre o sexo gonadal e o fenotípico (Fig. 6-16).

Distúrbios do Desenvolvimento Gonadal

A disgenesia gonadal refere-se a uma perda progressiva de células germinativas, conduzindo tipicamente a gônadas subdesenvolvidas e disfuncionais (“estria”), com a consequente falha em desenvolver características sexuais secundárias maduras. A disgenesia gonadal é tipicamente categorizada de acordo com o cariótipo de um paciente. A **disgenesia**

TABELA 6-8 Exemplos de Genes Envolvidos em Distúrbios do Desenvolvimento Sexual

Gene	Localização	Anomalia Genética	Sexo Fenotípico, Distúrbio
Cariótipo 46, XY			
<i>SRY</i>	Yp11.3	mutação em <i>SRY</i>	Feminino, disgenesia gonadal de XY
<i>DAX1 (NR0B1)</i>	Xp21.3	Duplicação do gene <i>DAX1</i>	Feminino, disgenesia gonadal de XY
<i>SOX9</i>	17q24	Mutação em <i>SOX9</i>	Feminino, disgenesia gonadal de XY, com displasia camptomélica
<i>NR5A1</i>	9q33	Mutação em <i>NRSA1</i>	Genitália ambígua, disgenesia gonadal parcial de XY
<i>WNT4</i>	1p35	Duplicação do gene <i>WNT4</i>	Genitália ambígua, criptorquidia
<i>AR</i>	Xq12	Mutação em <i>AR</i>	Feminino, síndrome de insensibilidade androgênica completa ou parcial
Cariótipo 46, XX			
<i>SRY</i>	Yp11.3	Gene <i>SRY</i> translocado para o X	Masculino, DSD (ovo)testicular de XX
<i>SOX3</i>	Xq27.1	Duplicação do gene <i>SOX3</i>	Masculino, DSD testicular de XX
<i>SOX9</i>	17q24	Duplicação do gene <i>SOX9</i>	Masculino, DSD testicular de XX
<i>CYP21A2</i>	6p21.3	Mutação em <i>CYP21A2</i>	Genitália ambígua, virilização, micropênis

DDS, Distúrbio do desenvolvimento sexual.

Atualizado de Achermann JC, Hughes IA: Disorders of sex development. Em Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editores: *Williams textbook of endocrinology*, ed 12, Filadélfia, 2011, WB Saunders, pp 886-934.

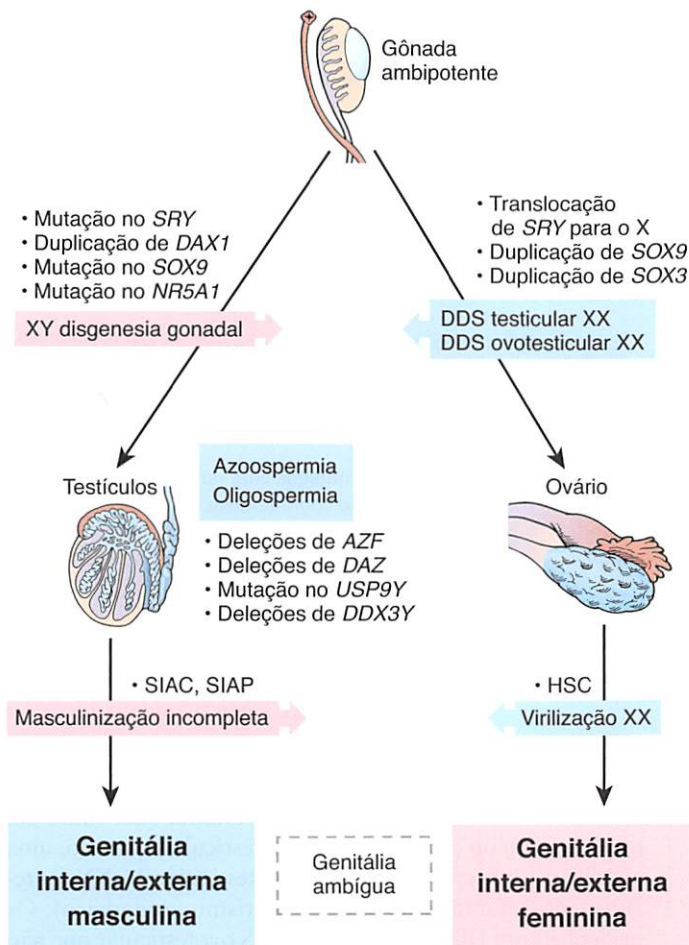


Figura 6-16 Distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS), em todo o espectro de eventos de desenvolvimento na determinação sexual e na diferenciação gonadal (Fig. 6-10). DDS selecionados são mostrados, juntamente com determinadas mutações genéticas e alterações genômicas que interferem no efeito primário do sexo cromossômico (XX ou XY) no desenvolvimento sexual e mudam – no todo ou em parte – o desenvolvimento sexual em direção ao sexo oposto. Essas mutações, duplicações e deleções ilustram o papel de equilíbrio e desequilíbrio gênico e desequilíbrio no desenvolvimento do sexo gonadal, a diferenciação específica do sexo e o sexo fenotípico. Ver texto e Tabelas 6-8 e 6-9. HSC, Hiperplasia suprarrenal congênita; SIAC, síndrome de insensibilidade androgênica completa; SIAP, síndrome de insensibilidade androgênica parcial.

gonadal completa (DGC) - como no caso dos homens XX (agora designada formalmente DDS testicular de 46,XX) ou mulheres XY (agora formalmente designada DGC de 46,XY) - é caracterizada por genitália externa de aparência normal do sexo cromossômico oposto. Diz-se que os casos com genitália externa ambígua têm disgenesia gonadal parcial. A disgenesia gonadal também pode ser associada a DDS de cromossomo sexual; é uma característica compatível com a síndrome de Turner (Tabela 6-7), e os pacientes com cariótipo 45,X/46,XY têm **disgenesia gonadal mista**.

Vários tipos de disgenesia gonadal, seus fenótipos clínicos e causas genéticas estão resumidos na Tabela 6-9 e esquematicamente ilustrados na Figura 6-16.

Distúrbios Associados ao Cariótipo 46,XY

Começamos com DDS associados a um cariótipo 46,XY. A incidência global destas condições é de aproximadamente 1 em cada 20.000 nativos. Embora alguns defeitos citogenéticos ou monogênicos tenham sido demonstrados, muitos desses casos permanecem inexplicados. Aproximadamente 15% dos pacientes com DGC de 46,XY CGD têm deleções ou mutações no gene *SRY* que interferem na via normal do sexo masculino. No entanto, a maioria das mulheres com cariótipo 46,XY tem um gene *SRY* aparentemente normal.

O gene *DAX1* no Xp21.3 codifica um fator transcripcional que desempenha um papel sensível à dosagem na

determinação do sexo gonadal, o que implica uma interação fortemente regulada entre *DAX1* e *SRY*. Embora a produção de *SRY* em um ponto crítico no desenvolvimento inicial normalmente leve à formação do testículo, um excesso de *DAX1* resultante da duplicação do gene pode, aparentemente, suprimir a função normal de determinação do sexo masculino do *SRY*, levando ao desenvolvimento ovariano (Fig. 6-16).

Um gene mestre importante no desenvolvimento gonadal e alvo de sinalização de *SRY* é o gene *SOX9* no cromossomo 17. *SOX9* é normalmente expresso no início do desenvolvimento na crista genital e é necessário para a formação testicular normal. Mutações em uma cópia do gene *SOX9*, tipicamente associada a um distúrbio de malformação esquelética chamado **displasia camptomélica**, levam à disgenesia gonadal completa em cerca de 75% de casos de 46,XY (Tabela 6-8). Na ausência de uma cópia do gene *SOX9*, os testículos não conseguem se formar, e a via ovariana é seguida em vez disso. O fenótipo destes pacientes sugere que o passo fundamental para a via do sexo masculino é expressão suficiente de *SOX9* para dirigir a formação dos testículos, normalmente após aumento da regulação do gene *SRY*. Em DGC 46,XY, quer com uma mutação no *SRY* ou uma mutação em *SOX9*, os níveis de expressão de *SOX9* continuam sendo demasiadamente baixos para diferenciação do testículo, possibilitando que ocorra diferenciação ovariana.

TABELA 6-9 Distúrbios do Desenvolvimento Sexual e suas Características

Distúrbio	Sexo Gonadal	Sexo Fenotípico	Características
DDS cromossômicos sexuais			
Síndrome de Klinefelter	Testículos (disgenésicos)	Masculino	Disgenesia gonadal hipogonadismo azoospermia
Síndrome de Turner	Ovário (gônadas estriadas)	Feminino	Disgenesia gonadal amenorreia
DDS testicular de 46,XX	Testículos (bilateral)	Sexo masculino normal (≈ 80%) ou ambíguo (≈ 20%)	Maioria apresenta-se clinicamente após a puberdade com testículos pequenos, ginecomastia, azoospermia
DDS ovotesticular de 46,XX	Tecido testicular e ovariano (ovotestículo ou um de cada)	Ambíguo	Útero pode estar presente; cirurgia muitas vezes necessária para reparar órgãos genitais externos; criado como homem ou mulher
DDS de 46,XY	Testículos (disgenésicos)	Ambíguos	Estruturas de Müller variáveis hipospádia penoscrotal; risco de gonadoblastoma; criado como homem ou mulher
Disgenesia gonadal completa de 46,XY	Gônadas estriadas subdesenvolvidas sem produção de espermatozoides	Feminino	Estruturas de Müller normais; Risco de gonadoblastoma
Disgenesia gonadal parcial de 46,XY	Testículos regredidos	Variável (masculino, feminino ou ambíguo)	Genitália externa ambígua com ou sem estruturas de Müller; criado como homem ou mulher
Disgenesia gonadal mista de 45,X/46,XY	Assimétrico (testículos disgenésicos e gônadas estriadas)	Variável (masculino, feminino ou ambíguo)	Fenótipo variável, que varia de homem típico (baixo) até mulher com síndrome de Turner; risco de gonadoblastoma

DDS, Distúrbio do desenvolvimento sexual.

Resumido de Achermann JC, Hughes IA: Disorders of sex development. Em Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editores: Williams textbook of endocrinology, ed 12, Filadélfia, 2011, WB Saunders, pp 886-934; e Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al, editores: GeneReviews [Internet]. Seattle, 1993-2013, Universidade de Washington, Seattle, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>.

Até 10% dos pacientes com uma gama de fenótipos 46,XY de DDS são portadores de mutações no gene *NR5A1*, que codifica um regulador da transcrição de alguns genes, incluindo *SOX9* e *DAX1*. Essas mutações estão associadas à androgenização inadequada de genitália externa, levando a genitália ambígua, disgenesia gonadal parcial e estruturas müllerianas ausentes ou rudimentares.

Distúrbios Associados a um Cariótipo 46,XX

Uma série de fenótipos conhecidos como DDS testiculares 46,XX (anteriormente denominados *reversão sexual XX*) é caracterizada pela presença de órgãos genitais externos masculinos em indivíduos com um cariótipo 46,XX aparentemente normal. A incidência geral é de aproximadamente 1 em 20.000.

A maioria dos pacientes tem uma aparência normal do sexo masculino ao nascimento e o distúrbio não é diagnosticado até a puberdade, por causa de testículos pequenos, ginecomastia e infertilidade, apesar de genitália masculina e pelos pubianos de aparência normal em outros aspectos (Tabela 6-9). Tal como descrito anteriormente na seção sobre o cromossomo Y, a maioria desses pacientes tem uma cópia de um gene *SRY* normal translocado para um cromossomo X, como resultado de recombinação aberrante (Fig. 6-11) (Caso 41).

Aqueles homens com 46,XX que não têm um gene *SRY*, no entanto, são um grupo clinicamente mais heterogêneo. Aproximadamente 15% a 20% desses pacientes são identificáveis ao nascimento por causa de genitália ambígua, incluindo hipospádia penoscrotal e criptorquidia (testículos não descidos); não há estruturas de Müller identificáveis e sua identidade de gênero é do sexo masculino. Uma porcentagem um pouco menor de pacientes, no entanto, tem *tanto*

o tecido testicular *quanto* o tecido ovariano, quer como um ovo-testículo ou como um ovário e testículo separado, uma condição conhecida como DDS ovotesticular 46,XX (anteriormente chamada de hermafroditismo verdadeiro). Os pacientes com DDS testicular ou DDS ovotesticular que não têm um gene *SRY* translocado têm sido o tema de intensa investigação para identificar o(s) defeito(s) genético(s) responsáveis. As duplicações de pelo menos dois genes foram descritas, sugerindo que níveis aumentados de reguladores transcricionais podem superar a ausência de *SRY* e iniciar a via específica dos testículos (Tabela 6-8 e Fig. 6-16). Ambas as duplicações de genes e mutações reguladoras podem aumentar o nível de expressão de *SOX9* para contornar a exigência de *SRY*. Da mesma maneira, duplicações do gene *SOX3* ligado ao X, que está muito intimamente relacionado na sequência com o gene *SRY*, pode estimular o aumento da expressão de *SOX9*, substituindo a necessidade habitual por *SRY*.

Desenvolvimento e Manutenção do Ovário

Um determinado número de genes foi implicado no desenvolvimento ovariano normal através do estudo de DDS (Tabela 6-8). Assim, o desenvolvimento do ovário pode não ser a via padrão, como é frequentemente descrito, mas sim o resultado de interações balanceadas entre os vários genes, sendo que alguns deles normalmente estimulam a via ovariana e outros normalmente inibem os fatores envolvidos na via masculina oposta.

A manutenção do ovário tipicamente tem a duração de até cinco décadas em mulheres normais. A perda da função ovariana normal, antes da idade de 40 anos, como observado em aproximadamente 1% das mulheres, é considerada

falência ovariana prematura (ou **insuficiência ovariana prematura**). Há muito se acredita que dois cromossomos X são necessários para manutenção do ovário, porque mulheres 45,X, apesar da iniciação normal do desenvolvimento do ovário *in utero*, são caracterizadas por perda de células germinativas, degeneração do ovócito e disgenesia do ovário. Além disso, pacientes com 47,XXX ou com anomalias citogenéticas envolvendo Xq, bem como portadores da **síndrome do X frágil** (Caso 17), frequentemente apresentam falência ovariana prematura. Pelo fato de muitas deleções não sobrepostas em Xq apresentarem o mesmo efeito, este achado pode refletir uma necessidade de dois cromossomos X estruturalmente normais na oocitogênese ou simplesmente uma exigência por vários genes ligados ao X.

Quase uma dúzia de genes foi implicada em casos familiares de falência ovariana prematura e em várias formas de disgenesia gonadal de 46,XX.

Distúrbios do Desenvolvimento Sexual Envolvendo Sexo Fenotípico

Os pacientes descritos anteriormente ilustram uma incompatibilidade entre seu sexo cromossômico e seu sexo gonadal, com frequência levando à disgenesia gonadal (Fig. 6-16). Em contrapartida, indivíduos com DDS 46,XX ou 46,XY têm tecido gonadal que corresponde ao seu sexo cromossômico. No entanto, a sua incompatibilidade reside no estabelecimento do sexo fenotípico: aqui, sua genitália interna e/ou externa apresenta características que são contrárias às normalmente esperadas para aqueles daquele dado sexo cromossômico e gonadal (Fig. 6-16). Assim, os pacientes com DDS 46,XX têm um cariótipo 46,XX com tecido ovariano normal, mas com genitália ambígua ou masculina. E aqueles com DDS 46,XY têm um cariótipo 46,XY e tecido testicular, mas com genitália externa incompletamente masculinizada ou feminina. Com base nisto, os pacientes de ambos os tipos foram previamente descritos como tendo “pseudo-hermafroditismo,” um termo não mais usado.

Virilização de Lactentes 46,XX: Hiperplasia Suprarrenal Congênita

Esses pacientes incluem aqueles que têm cariótipos 46,XX com um útero e ovários normais, mas com genitália externa ambígua ou masculina, devido à virilização excessiva. A maioria desses pacientes apresenta **hiperplasia suprarrenal congênita (HSC)**, um distúrbio hereditário decorrente de defeitos específicos em enzimas do córtex suprarrenal necessários para biossíntese de cortisol e que resultam em virilização de lactentes 46,XX. Além de ser uma causa frequente de virilização feminina, a HSC é responsável por aproximadamente metade de todos os casos que apresentam genitália externa ambígua. O desenvolvimento ovariano é normal, mas a produção excessiva de androgênios causa masculinização da genitália externa, com aumento do clítoris e fusão labial formando uma estrutura semelhante ao escroto (Fig. 6-17).

Embora qualquer uma das várias etapas enzimáticas possa ser defeituosa na HSC, de longe, o defeito mais comum é

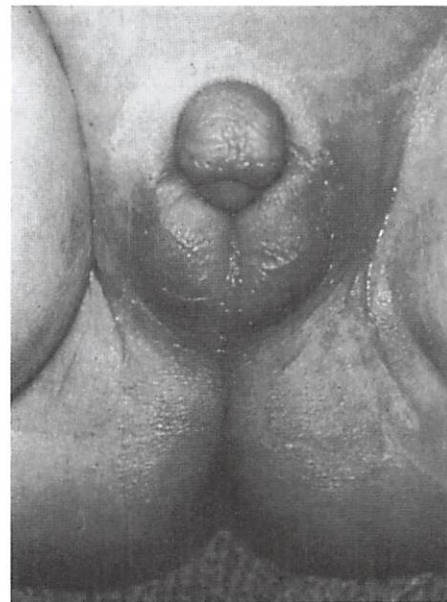


Figura 6-17 Genitália externa masculinizada de um lactente 46,XX provocada por hiperplasia suprarrenal congênita (forma virilizante). Veja texto para discussão. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

a deficiência de 21-hidroxilase, que tem uma incidência de aproximadamente 1 em 12.500 nascimentos. A deficiência de 21-hidroxilase bloqueia a via biossintética normal de glicocorticoides e mineralocorticoides. Isto leva a superprodução dos precursores, que são então desviados para a via de biossíntese de androgênio, causando níveis anormalmente elevados de androgênio tanto em embriões XX como XY. Embora lactentes 46,XX, com deficiência de 21-hidroxilase nasçam com genitália ambígua, os lactentes 46,XY acometidos têm genitália externa normal e podem passar despercebidos na primeira infância. Dos pacientes com deficiência clássica de 21-hidroxilase, 25% têm o tipo virilizante simples e 75% têm um tipo perdedor de sal devido a uma deficiência de mineralocorticoide que é clinicamente mais grave e pode levar à morte neonatal. Um teste de triagem desenvolvido para identificar a condição em recém-nascidos está agora em uso em muitos países (Cap. 16). O manejo clínico, cirúrgico e psicossocial de pacientes com HSC 46,XX está associado a melhores taxas de fertilidade e identidade de gênero feminino normal.

Masculinização Incompleta de Lactentes 46,XY: Síndrome de Insensibilidade Androgênica

Além dos distúrbios de formação do testículo durante o desenvolvimento embriológico, as causas de DDS em indivíduos 46,XY incluem anomalias de gonadotrofinas, doenças hereditárias de biossíntese de testosterona e metabolismo e anomalias das células-alvo androgênicas. Esses distúrbios são heterogêneos tanto geneticamente quanto clinicamente, e em alguns casos, eles podem corresponder a manifestações mais leves da mesma causa subjacentes a DDS ovotesticular. Embora as gônadas sejam exclusivamente testículos na DDS 46,XY, os ductos genitais ou a genitália externa são incompletamente masculinizados (Fig. 6-16).

Existem várias formas de insensibilidade androgênica que resultam em masculinização incompleta de indivíduos 46,XY. Aqui ilustramos os princípios essenciais, considerando a síndrome ligada ao X conhecida como **síndrome de insensibilidade do androgênio** (outrora conhecida como feminização testicular). Como o nome original indica, os testículos estão presentes quer dentro do abdome ou no canal inguinal, onde às vezes são confundidos com hérnias em lactentes que parecem, em outros aspectos, ser mulheres normais. Embora os testículos nestes pacientes secretem androgênio normalmente, a ausência de resposta de órgãos-alvo aos androgênios resulta da ausência de receptores androgênicos nas células-alvo adequadas. A proteína receptora, especificada pelo alelo normal no *locus* do receptor de androgênio (AR) ligado ao X, tem a função de formar um complexo com testosterona e diidrotestosterona. Se houver falha na formação do complexo, o hormônio não estimula a transcrição de genes-alvo necessária para a diferenciação na direção do sexo masculino. O defeito molecular foi determinado em muitas centenas de casos e varia de uma deleção completa do gene *AR* até mutações pontuais nos domínios de ligação ao androgênio ou de ligação ao DNA da proteína do receptor de androgênio.

Os indivíduos acometidos são homens em nível cromossômico (cariótipo 46,XY) que têm genitália externa feminina aparentemente normal, mas têm uma vagina cega e sem útero ou tubas uterinas. A incidência de insensibilidade androgênica é de cerca de 1 em 10.000 a 20.000 nativos, e ambas as formas completas e parciais são conhecidas, dependendo da gravidade do defeito genético. Na forma completa (Fig. 6-18), os pelos axilares e pubianos são esparsos ou ausentes e o desenvolvimento das mamas ocorre na idade apropriada, mas sem menstruação; a amenorreia primária é frequentemente o achado clínico apresentado que leva a um diagnóstico. A atribuição de gênero tipicamente não é um problema e o desenvolvimento psicossocial e a função sexual (exceto para a fertilidade) são a de uma mulher 46,XX típica.

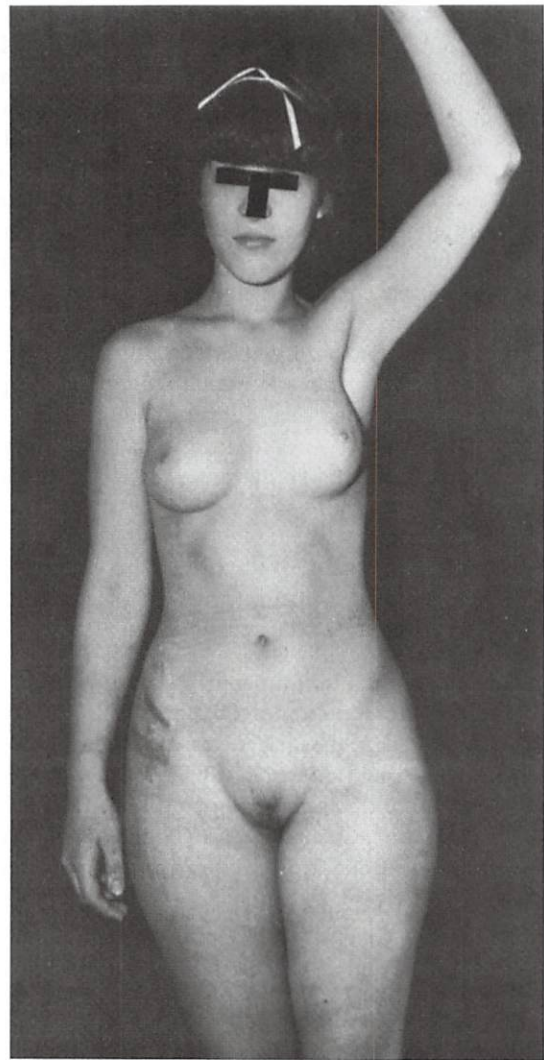


Figura 6-18 Fenótipo de um indivíduo 46,XY com síndrome de insensibilidade androgênica completa. Observe contornos do corpo feminino, desenvolvimento da mama, ausência de pelos axilares e pubianos e cabelos esparsos. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

DISTÚRBIOS DO NEURODESENVOLVIMENTO E DEFICIÊNCIA INTELECTUAL

Por último, consideramos outra classe de distúrbios que assim como os distúrbios do desenvolvimento sexual que acabamos de discutir, com frequência requerem uma vasta gama de abordagens cromossômicas e genômicas para o diagnóstico, manejo e aconselhamento genético. Os distúrbios do desenvolvimento neurológico são altamente heterogêneos, abrangendo deficiências na cognição, comunicação, comportamento e funcionamento motor. Amplamente considerada, a categoria de distúrbios do desenvolvimento neurológico inclui diagnósticos sobrepostos, tais como **deficiência intelectual** (definida como comprometimento de funções cognitivas e adaptativas na infância), **transtornos do espectro autista (TEA)** (Caso 5), e transtorno de hiperatividade e déficit de atenção (TDAH). Esta categoria também pode incluir várias condições neuropsiquiátricas como esquizofrenia e transtorno bipolar, tratamentos complexos deste tipo que são consideradas mais tarde no Capítulo 8.

A incidência global de deficiência intelectual e atraso de crescimento é estimada em pelo menos 2% a 3%, enquanto o TEA acomete até 1%. Determinar a causa genética da deficiência intelectual na maioria dos pacientes é um desafio particular, especialmente na ausência de outros indícios clínicos ou informações sobre o gene ou região específica do genoma responsável. Especialmente em casos esporádicos sem uma história familiar evidente, um diagnóstico preciso pode ser útil para o manejo clínico e aconselhamento genético. Assim, a gama completa de métodos de triagem deve ser considerada, incluindo cariotipagem e microarranjos cromossômicos, bem como sequenciamento de exoma completo e de genoma completo.

Desequilíbrio Genômico em Distúrbios do Neurodesenvolvimento

Em estudos de grande porte comparando o rendimento diagnóstico nesta população de pacientes, a análise

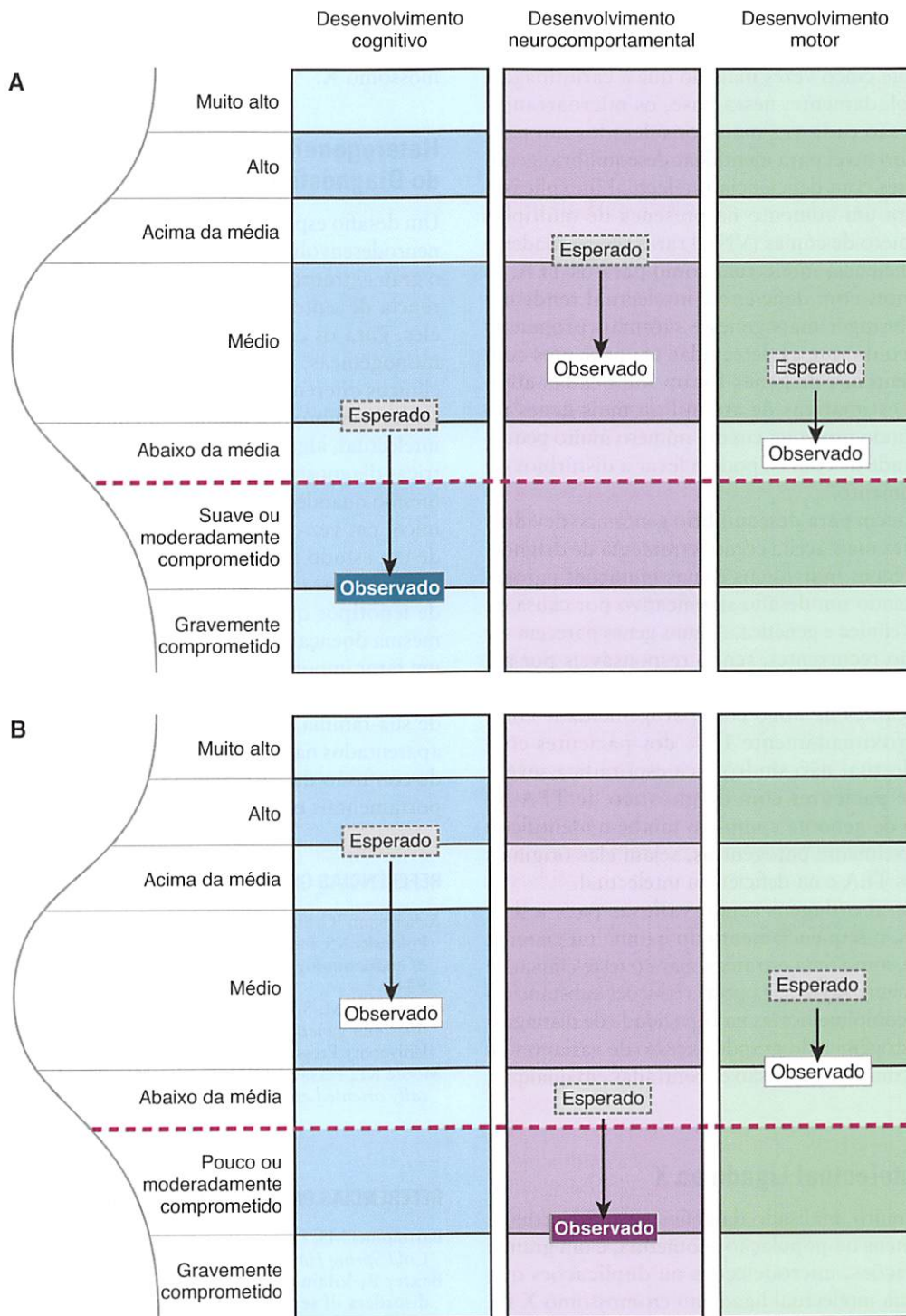


Figura 6-19 Modelo para o impacto de alterações genéticas ou genômicas no desenvolvimento cognitivo, neurocomportamental e de desenvolvimento motor de um indivíduo. Aqui, o perfil observado de habilidades em probandos (*quadros preenchidos*) mostra o efeito deletério de uma variante do número de cópias (VNC) no perfil previsto esperado a partir dos antecedentes familiares (*quadros cinza*). O efeito fenotípico de uma determinada VNC varia entre os três elementos do neurodesenvolvimento. A *linha pontilhada roxa* representa o limiar diagnóstico (2 DP abaixo da média). **A**, Nesta família, o efeito deletério de VNC nos traços cognitivos quantitativos (p.ex., QI) resulta em um diagnóstico de deficiência intelectual, enquanto as características neurocomportamentais e motoras não entram no intervalo clinicamente comprometido. **B**, Em contrapartida, em uma família diferente, por causa das normas familiares diferentes, o efeito deletério dos mesmos VNC conduz ao diagnóstico de um distúrbio neurocomportamental (p.ex., esquizofrenia), mas sem deficiência intelectual ou comprometimento motor. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

cromossômica com microarranjos detecta desequilíbrios genômicos patogênicos em cerca de 12% a 16% dos casos, aproximadamente cinco vezes mais do que a cariotipagem de bandas G isoladamente; nesta base, os microarranjos cromossômicos são cada vez mais considerados um teste clínico de primeiro nível para identificar desequilíbrio genômico em pacientes com deficiência intelectual inexplicável ou TEA. Embora um aumento na presença de múltiplas variantes do número de cópias (VNC) raras seja verdadeiro tanto para a deficiência intelectual como para os TEA, as VNC em pacientes com deficiência intelectual tendem a ser maiores e abranger mais genes e são mais propensas a origem *de novo* do que as detectadas em pacientes com TEA. Muitas centenas de genes foram implicadas até o momento, com estimativas de até mil ou mais genes no genoma que, quando presentes em um número muito pequeno ou muito grande de cópias, podem levar a distúrbios do neurodesenvolvimento.

Embora a triagem para desequilíbrio genômico devido a VNC seja cada vez mais aceita como ferramenta de diagnóstico, identificar genes individuais e suas mutações patogênicas continua sendo um desafio significativo por causa da heterogeneidade clínica e genética. Alguns genes parecem ser alvos de mutação recorrentes, sendo responsáveis por até vários casos; o sequenciamento do exoma pode identificar variantes codificantes *de novo* com patogenicidade comprovada em aproximadamente 15% dos pacientes com deficiência intelectual não sindrômica esporádica severa e em coortes de pacientes com diagnóstico de TEA. O sequenciamento de genoma completo também identificou mutações provavelmente patogênicas, sejam elas originais ou herdadas, nos TEA e na deficiência intelectual.

Embora estas abordagens sejam valiosas para a descoberta de genes, o sequenciamento do exoma ou genoma em grande escala como uma estratégia para o teste clínico de rotina provavelmente vai exigir outras reduções substanciais nos custos, bem como melhorias na capacidade de distinguir uma mutação patogênica do grande excesso de variantes de importância desconhecida que são encontradas em qualquer genoma único.

Deficiência Intelectual Ligada ao X

Um aspecto há muito analisado da deficiência intelectual é o excesso de homens na população acometida, e um grande número de mutações, microdeleções ou duplicações que causam deficiência intelectual ligada ao cromossomo X foi documentado. A incidência coletiva desses defeitos ligados ao X foi estimada como sendo de até 1 em 500 a 1.000 nativos.

A causa mais comum de deficiência mental ligada ao X é a mutação no gene *FMR1* em homens com a **síndrome do X frágil (Caso 17)**. No entanto, cerca de 100 outros genes ligados ao X foram implicados na deficiência intelectual ligada ao X, principalmente com base em estudos de famílias grandes. A análise cromossômica de microarranjos identificou supostas VNCs causadoras e inserção-deleções em outros 10% dessas famílias. Além disso, os esforços de sequenciamento do exoma resumidos na seção anterior para

identificar alterações *de novo* em pacientes com deficiência intelectual revelaram um excesso dessas mutações no cromossomo X.

Heterogeneidade Clínica e Sobreposição do Diagnóstico

Um desafio específico para a compreensão dos distúrbios do neurodesenvolvimento, sua etiologia e sua evolução clínica é o grau extraordinário de heterogeneidade clínica, a co-ocorrência de sintomas e a sobreposição de diagnóstico entre eles. Para os casos decorrentes de VNCs ou de mutações monogênicas, o mesmo defeito pode levar a diagnósticos clínicos diferentes em casos diferentes e até mesmo em diferentes membros da família – alguns com alguma deficiência intelectual, alguns com TEA e alguns com doenças psiquiátricas diagnosticadas. Esta heterogeneidade e sobreposição, mesmo quando categorizadas por diagnóstico genético/genômico, em vez de diagnóstico clínico, sugere a necessidade de um estudo mais aprofundado das correlações genótipo/fenótipo para capturar significativamente a ampla gama de fenótipos que podem surgir entre os indivíduos com a mesma doença genética. Tal como ilustrado na Figura 6-19, um fator importante é analisar o efeito da VNC ou da mutação comparando indivíduos acometidos com os membros de sua família não acometidos (e não com indivíduos não aparentados na população geral), minimizando assim efeitos de confusão da vasta gama de fenótipos cognitivos e comportamentais observados, mesmo na população em geral.

REFERÊNCIAS GERAIS

- Achermann JC, Hughes IA: Disorders of sex development. In Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: *Williams textbook of endocrinology*, ed 12, Philadelphia, 2011, WB Saunders, pp 886-934.
- Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG: *Chromosome abnormalities and genetic counseling*, ed 4, Oxford, England, 2012, Oxford University Press.
- Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG: *The developing human: clinically oriented embryology*, ed 9, Philadelphia, 2013, W.B. Saunders.

REFERÊNCIAS PARA TÓPICOS ESPECÍFICOS

- Bartolomei MS, Ferguson-Smith AC: Mammalian genomic imprinting, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3:a002592, 2011.
- Baxter R, Vilain R: Translational genetics for diagnosis of human disorders of sex development, *Annu Rev Genomics Hum Genet* 14:371-392, 2013.
- Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, et al: Prader-Willi syndrome, *Genet Med* 14:10-26, 2012.
- Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, et al: A copy number variation morbidity map of developmental delay, *Nat Genet* 43:838-846, 2011.
- de Ligt J, Willemsen H, van Bon BWM, et al: Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability, *N Engl J Med* 367:1921-1929, 2012.
- Ellison JW, Rosenfeld JA, Shaffer LG: Genetic basis of intellectual disability, *Ann Rev Med* 64:441-450, 2013.
- Gajekka M, MacKay KL, Shaffer LG: Monosomy 1p36 deletion syndrome, *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 145C:346-356, 2007.
- Higgins AW, Alkuraya FS, Bosco AF, et al: Characterization of apparently balanced chromosomal rearrangements from the Developmental Genome Anatomy Project, *Am J Hum Genet* 82:712-722, 2008.