

# 6

## Citogenética Clínica: A Base Cromossômica das Doenças Humanas

Os dois capítulos anteriores trataram de doenças monogênicas. Passaremos agora para as doenças causadas por alterações cromossômicas que são suficientemente grandes para serem observadas ao microscópio. Tais alterações são chamadas **anomalias cromossômicas**. O estudo dos cromossomos e suas anomalias é chamado de **citogenética**.

As anomalias cromossômicas são responsáveis por uma parte significativa das doenças genéticas, ocorrendo em aproximadamente 1/150 nativos. São as principais causas conhecidas de retardo mental e de perda de gestações. As anomalias cromossômicas são vistas em 50% e 20% dos abortos espontâneos de primeiro e segundo trimestre, respectivamente. Portanto, são uma causa importante de morbidade e mortalidade.

Como em outras áreas da genética médica, os avanços na genética molecular contribuíram para muitos conhecimentos novos no campo da citogenética. Por exemplo, as técnicas moleculares permitiram a identificação de anomalias cromossômicas, como as deleções, que afetam regiões bem pequenas. Em alguns casos, foram destacados genes específicos responsáveis por síndromes citogenéticas. Assim, a diferença entre “anomalias cromossômicas” e “doenças monogênicas” está-se tornando inócua. Além disso, a possibilidade de identificar polimorfismos de DNA nos genitores e na prole permitiu que os pesquisadores especificassem se um cromossomo anormal é derivado da mãe ou do pai. Isto aumentou nossa compreensão da base biológica dos erros meióticos e anomalias cromossômicas.

Neste capítulo discutiremos as anomalias do número e estrutura dos cromossomos. A base cromossômica e genética da determinação do sexo será revista. A função das alterações cromossômicas no câncer será examinado e várias doenças causadas por instabilidade cromossômica serão discutidas. A ênfase será dada a novas contribuições da genética molecular à citogenética.

### TECNOLOGIA E NOMENCLATURA CITOGÊNÉTICA

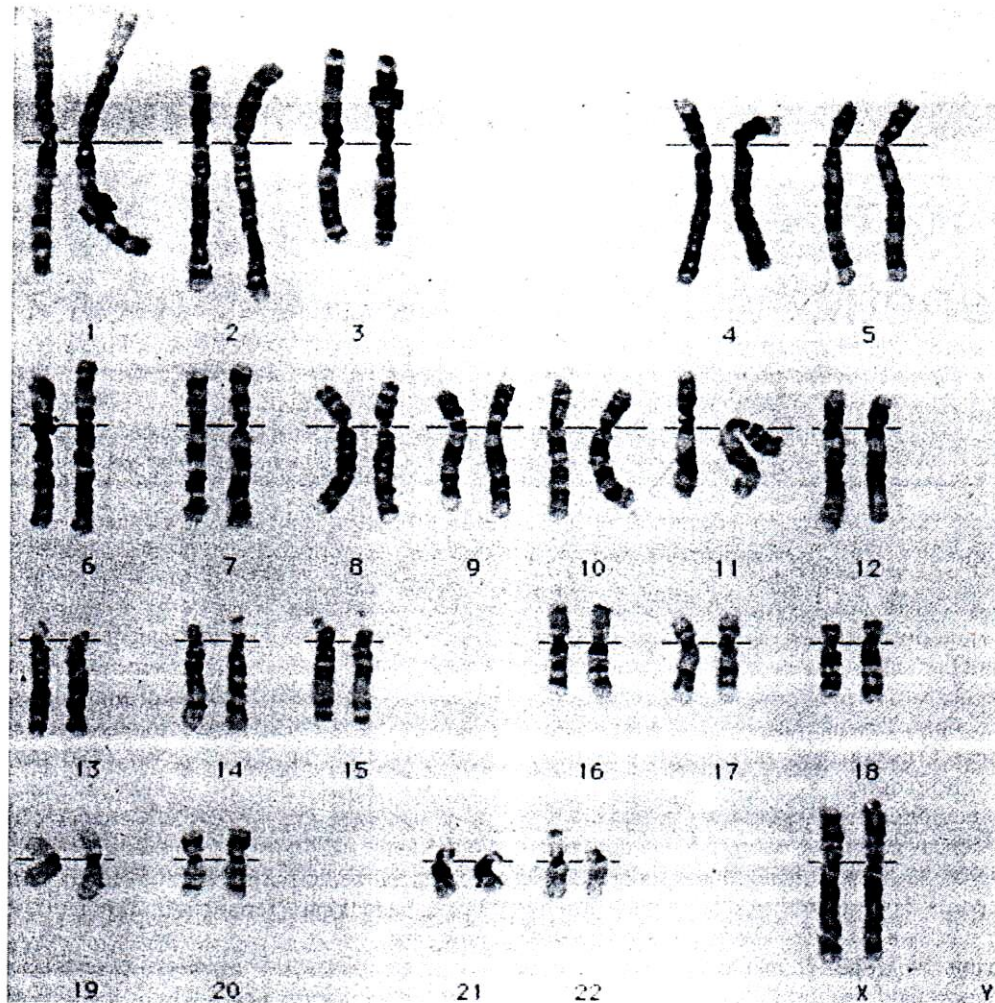
Embora seja possível visualizar os cromossomos ao microscópio desde meados de 1800, era muito difícil observar cromossomos individuais, contá-los em uma célula ou examinar anomalias estruturais. Começando na década de 1950, várias técnicas

foram desenvolvidas, melhorando nossa capacidade de observar os cromossomos: (1) o uso de venenos do fuso, como colchicina e colcemid, que bloqueiam as células somáticas em multiplicação na metáfase, quando os cromossomos estão no máximo da condensação e mais fáceis de ver; (2) o uso de uma solução hipotônica (pouco sal), que causa turgência das células, rompimento da membrana nuclear e melhor separação dos cromossomos individuais; e (3) o uso de materiais corantes que são absorvidos diferencialmente por partes dos cromossomos, produzindo assim as bandas características que ajudam a identificar cada cromossomo.

▼ Nossa capacidade de estudar os cromossomos foi aprimorada pela visualização dos cromossomos na metáfase, por soluções hipotônicas que causam tumefação da célula e por técnicas de coloração que produzem as bandas cromossômicas. ▲

Os cromossomos são estudados coletando-se um tecido vivo (geralmente sangue), cultivando-se o tecido pelo tempo apropriado (em geral de 48 a 72 horas para linfócitos periféricos), adicionando-se colcemid para produzir o bloqueio metafásico, isolando-se as células e colocando-as em uma lâmina, rompendo a membrana nuclear com uma solução salina hipotônica, corando com um corante específico de cromossomos e fotografando as “metáfases” de cromossomos na lâmina. As fotografias são então recortadas e os 22 pares de autossomos são dispostos de acordo com seu tamanho, ficando os cromossomos sexuais à direita. Esta arrumação dos cromossomos é chamada de **cariótipo** (Fig. 6.1). Atualmente, analisadores de imagem computadorizada são usados para arrumar os cromossomos.

Após a separação por tamanho, os cromossomos são ainda classificados de acordo com a posição do centrômero. Quando os centrômeros ocorrem próximo ao meio dos cromossomos, são ditos **metacêntricos** (Fig. 6.2). Um cromossomo **acrocêntrico** tem seu centrômero próximo da ponta e os **submetacêntricos** têm o centrômero entre a metade e a ponta. A ponta de cada cromossomo é chamada de **telômero**. O braço curto de um cromossomo é chamado de *p* (de *petite*) e o braço longo é chamado de *q*. Nos cromossomos metacêntricos, onde os braços são mais ou menos de igual tamanho, os braços *p* e *q* são designados por convenção.



**FIG. 6.1** Um cariótipo bandeado de uma mulher normal. Os cromossomos metafásicos bandeados são dispostos dos maiores até os menores.

▼ Um cariótipo é uma disposição de cromossomos arrumados de acordo com o tamanho. Dependendo da posição do centrômero, um cromossomo pode ser acrocêntrico, submetacêntrico ou metacêntrico. ▲

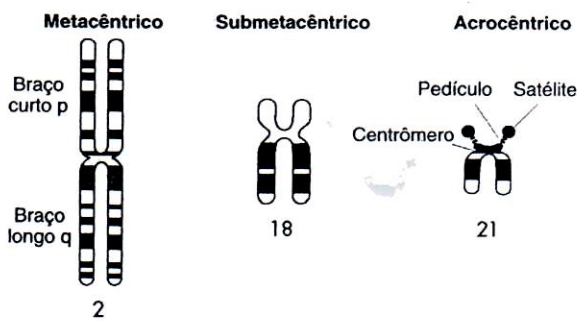
Um cariótipo feminino normal é designado de 46,XX; um cariótipo masculino normal é designado por 46,XY. A nomenclatura

para várias anomalias cromossômicas está resumida no Quadro 6.1, e será indicada para cada condição discutida no capítulo.

### Bandeamento Cromossômico

Os primeiros cariótipos foram úteis para a contagem do número de cromossomos, mas as anomalias estruturais como as deleções cromossômicas geralmente não eram detectadas. Foram desenvolvidas técnicas de coloração na década de 1970 para produzir bandas cromossômicas características dos cariótipos modernos. O bandeamento cromossômico ajuda muito na detecção de deleções, duplicações e outras anomalias estruturais, facilitando a identificação correta dos cromossomos individuais. As principais bandas em cada cromossomo são numeradas (Fig. 6.3). Assim, 14q32 refere-se à segunda banda na terceira região do braço longo do cromossomo 14. As sub-bandas são designadas por pontos decimais seguintes à banda (p. ex., 14q32.3 é a terceira sub-banda da banda 2).

Várias técnicas de bandeamento cromossômico são usadas nos laboratórios de citogenética. O **bandeamento com quinacrina (bandeamento Q)** foi o primeiro método usado para produzir padrões específicos de bandeamento. Este método requer um microscópio de fluorescência e não é tão usado hoje quanto o **bandeamento Giemsa (bandeamento G)**. Para produzir bandas



**FIG. 6.2** Cromossomos metacêntrico, submetacêntrico e acrocêntrico. Note os pedículos e satélites presentes nos braços curtos dos cromossomos acrocêntricos.

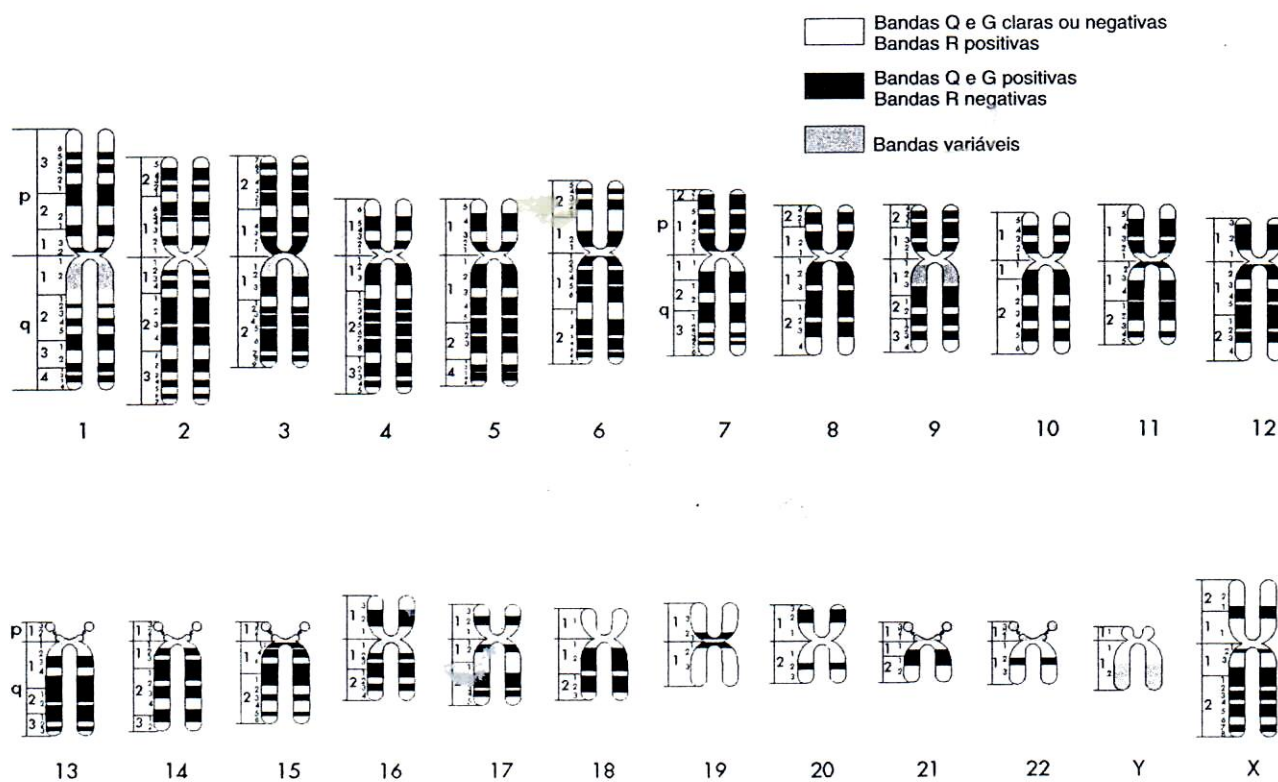
**QUADRO 6.1** Nomenclatura Padrão para Cariótipos Cromossômicos

Cariótipo	Descrição
46,XY	Constituição cromossômica masculina normal
47,XX,+21	Mulher com trissomia do 21, síndrome de Down
47,XY,+21/46,XY	Homem mosaico para trissomia do 21 e células normais
46,XY,del(4)(p14)	Homem com deleção distal do braço curto do cromossomo 4 banda 14
46,XX,dup(5p)	Mulher com uma duplicação do braço curto do cromossomo 5
45,XY,-13,-14,t(13q;14q)	Homem com translocação robertsoniana balanceada dos cromossomos 13 e 14; cariótipo mostra que faltam um 13 normal e um 14 normal
46,XY,t(11;22)(q23;q22)	Homem com translocação recíproca balanceada entre os cromossomos 11 e 22; os pontos de quebra são em 11q23 e 22q22
46,XX,inv(3)(p21;q13)	Uma inversão no cromossomo 3 que se estende de p21 a q13; como inclui o centrômero, esta é uma inversão pericêntrica
46,X,r(X)	Mulher com um cromossomo X normal e um X em anel
46,X,i(Xq)	Mulher com um cromossomo X normal e um isocromossomo do braço longo do X

G, o corante Giemsa é aplicado após as proteínas cromossômicas serem parcialmente digeridas com tripsina. O **bandeamento reverso** (bandeamento R) requer aquecimento pelo calor, e reverte o padrão usual branco e preto que é visto nas fotos de bandas G e bandas Q. Este método é particularmente útil para corar as partes distais dos cromossomos. Outras técnicas de coloração incluem o **bandeamento C** e a **NOR** (região organizadora nucleolar). Estes últimos métodos coram especificamente certas partes do cromossomo. O bandeamento C cora a **heterocromatina constitutiva**, que geralmente fica próxima aos centrô-

meros, e a coloração NOR destaca os satélites e pedículos dos cromossomos acrocêntricos (ver Fig. 6.2).

O **bandeamento de alta resolução** envolve a coloração dos cromossomos durante a prófase ou início de metáfase (prometáfase), antes que eles atinjam a condensação máxima. Como os cromossomos profásicos e prometáfásicos estão mais distendidos que os cromossomos metafásicos, o número de bandas observáveis para todos os cromossomos aumenta cerca de 300 a 450 (como se vê na Fig. 6.3) para até 800. Isto permite a detecção de anomalias menos óbvias, geralmente não vistas com o



**FIG. 6.3** Representação esquemática do padrão de bandeamento de um cariótipo com bandas G. Trezentas bandas são representadas neste ideograma. Os braços longos e curtos dos cromossomos são indicados e os segmentos são numerados de acordo com a nomenclatura padrão adotada na conferência de Paris, em 1971. Nesta ilustração, ambas as cromátides irmãs são mostradas para cada cromossomo.

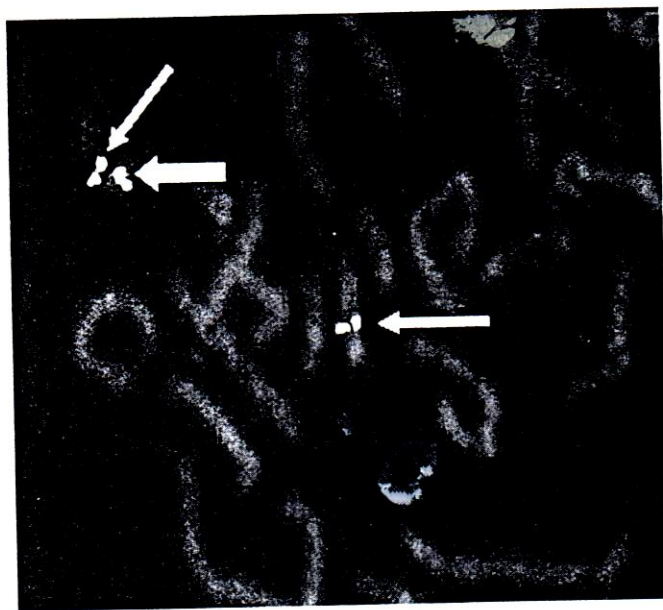
bandeamento convencional. O bandeamento de alta resolução é mais tedioso e demorado, de modo que é em geral usado quando o clínico procura uma anomalia cromossômica pequena e específica. Um exemplo seria a deleção das bandas 15q11-13 vista na síndrome de Prader-Willi. **www**

▼ O bandeamento cromossômico ajuda a identificar cromossomos individuais e anomalias estruturais nos cromossomos. As técnicas de bandeamento incluem quinacrina, Giemsa, reverso, C e bandeamento NOR. O bandeamento de alta resolução, usando cromossomos profásicos ou prometáfásicos, aumenta o número de bandas observáveis. ▲

## Hibridização *in Situ* Fluorescente e Hibridização Genômica Comparativa

A **hibridização *in situ* fluorescente (FISH)** é uma técnica recentemente desenvolvida na qual um segmento especificamente marcado de DNA (sonda) é hibridizado a cromossomos metafásicos, profásicos ou interfásicos, e então observados em um microscópio de fluorescência. Um uso comum da FISH é determinar se uma parte de um cromossomo está deletada em um paciente. Em uma pessoa normal, uma sonda irá se hibridizar em dois locais, refletindo a presença de dois cromossomos homólogos em um núcleo de célula somática. Se a sonda do segmento cromossômico específico em questão se hibridiza a apenas um dos cromossomos do paciente, então o paciente deve ter a deleção em um cromossomo. O excesso de material cromossômico também pode ser detectado por FISH. Neste caso, a sonda se hibridizará a três locais e não dois. As combinações de sondas FISH também podem ser usadas para detectar rearranjos cromossômicos, como translocações (ver discussão adiante).

A Fig. 6.4 ilustra um resultado de FISH para uma criança que não tem um pequeno pedaço do braço curto do cromossomo 17. Embora uma sonda de centrômero se hibridize a ambas as cópias do cromossomo 17, uma sonda correspondente a uma região



**FIG. 6.4** Resultado de uma hibridização *in situ* (FISH) com fluorescência. As setas maiores apontam uma sonda de hibridização com o centrômero do cromossomo 17, e a menor aponta uma sonda que se hibridiza com 17p. Esta última sonda revela apenas um ponto nesta pessoa, que tem uma deleção 17p, produzindo a síndrome de Smith-Magenis. (Cortesia do Dr. Arthur Brothman, University of Utah Health Sciences Center.)

específica de 17p se hibridiza a apenas um cromossomo. Isto demonstra a deleção que causa a síndrome de Smith-Magenis (ver Quadro 6.3). **www**

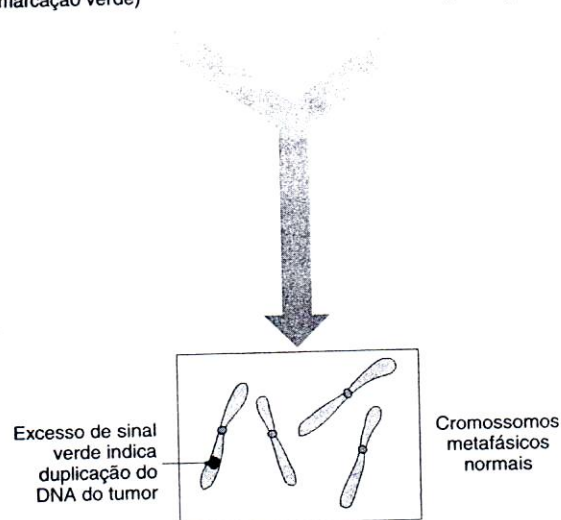
▼ A hibridização *in situ* com fluorescência (FISH) é uma técnica na qual a sonda marcada se hibridiza a cromossomos metafásicos, profásicos ou interfásicos. A FISH pode ser usada para testar material cromossômico inexistente ou adicional, bem como rearranjos cromossômicos. ▲

A técnica FISH foi ampliada usando-se sondas múltiplas, cada uma marcada com uma cor diferente, de modo que várias anomalias numéricas mais comuns podem ser testadas simultaneamente na mesma célula (p. ex., números anormais dos cromossomos 13, 18, 21, X e Y) (ver Prancha em Cores). Além disso, novas técnicas, como a **cariotipagem espectral**, usam combinações variadas de cinco sondas fluorescentes diferentes em conjunto com câmeras especiais e programas de processamento de imagens, de modo que cada cromossomo é corado de modo único ("pintado") para pronta identificação (ver Prancha em Cores 5). Tais imagens são especialmente úteis na identificação de rearranjos cromossômicos (ver Prancha em Cores 6).

Perdas ou duplicações de regiões cromossômicas específicas podem ser detectadas por uma técnica conhecida como **hibridização genômica comparativa**, ou **CGH** (Fig. 6.5). O DNA obtido de uma fonte em teste (p. ex., células tumorais) é marcado com uma substância que apresenta uma cor (p. ex. verde) ao microscópio de fluorescência. O DNA colhido de células normais de controle é marcado com uma segunda cor (p. ex., vermelho). Ambos os conjuntos de DNA são então hibridizados a cromossomos metafásicos normais. Se alguma região cromossômica estiver duplicada na célula tumoral, então

DNA do tumor  
(marcação verde)

DNA normal  
(marcação vermelha)



**FIG. 6.5** Técnica de hibridização genômica comparativa (CGH). O DNA em teste marcado em verde (de uma amostra de tumor neste caso) e o DNA de referência marcado em vermelho (de células normais) são ambos hibridizados a cromossomos metafásicos normais. A proporção entre verde e vermelho nos cromossomos metafásicos hibridizados indica localização das duplicações (excesso de verde) e deleções (excesso vermelho) nos cromossomos tumorais.

esta região do cromossomo metafásico irá se hibridizar em quantidades excessivas ao DNA marcado de verde. Esta região exibirá uma cor verde ao microscópio. Contrariamente, se uma região estiver deletada na célula tumoral, então a região correspondente do cromossomo metafásico irá se hibridizar ao excesso de DNA marcado de vermelho, e a região exibirá uma cor vermelha ao microscópio. A CGH é especialmente útil na triagem para deleções e duplicações de material cromossômico nas células cancerosas, onde a detecção de tais alterações pode ajudar a prever a gravidade do câncer.

▼ A técnica FISH pode ser ampliada com várias cores para detectar várias alterações possíveis do número de cromossomos simultaneamente. Várias sondas podem ser usadas para pintar cada cromossomo com uma única cor, facilitando a detecção de rearranjos estruturais. A técnica de hibridização genômica comparativa (CGH), na qual o DNA marcado diferencialmente de fontes controle e em teste é hibridizado a cromossomos metafásicos normais, permite a detecção de duplicações e deleções cromossômicas. ▲

## ANOMALIAS NUMÉRICAS DE CROMOSSOMOS

### Poliploidia

Uma célula que contenha um múltiplo de 23 cromossomos em seu núcleo é dita **euplóide** (do grego, *eu* = “bom”, *ploid* = “conjunto”). Assim, os gametas haplóides e as células somáticas diplóides são euplóides. A **poliploidia**, presença de um conjunto completo de cromossomos extras em uma célula, é geralmente vista em plantas, e quase sempre melhora seu valor agrícola. A poliploidia também ocorre em seres humanos, embora muito menos frequentemente. As condições de poliploidia que foram observadas em seres humanos são a **triploidia** (69 cromossomos no núcleo de cada célula) e a **tetraploidia** (92 cromossomos em cada núcleo celular). Os cariótipos destas duas condições seriam designados de 69,XXX e 92,XXXX, respectivamente (supondo que todos os cromossomos sexuais fossem X; podem ser vistas outras combinações de cromossomos X e Y). Como o número de cromossomos presentes em cada uma destas condições é um múltiplo de 23, as células são euplóides em cada caso. Entretanto, os cromossomos adicionais codificam grande quantidade de produtos gênicos extras, causando múltiplas anomalias, como os defeitos cardíacos e do sistema nervoso central. A triploidia e tetraploidia são letais. **www**

A triploidia é vista apenas em cerca de 1/10.000 nativos, mas contribui com cerca de 15% das anomalias cromossômicas que ocorrem na concepção. Assim, a grande maioria dos conceitos triploides é espontaneamente abortada. A causa mais comum de triploidia é a fertilização de um ovócito por dois espermatozoides (**dispermia**). O zigoto resultante recebe então 23 cromossomos do ovócito e 23 cromossomos de cada um dos dois espermatozoides. A triploidia também pode ser causada pela fusão de um ovócito e um glóbulo polar, cada um contendo 23 cromossomos, e pela subsequente fertilização por um espermatozoide. A **falha meiótica**, na qual um espermatozoide diplóide ou ovócito é produzido, também pode levar a um zigoto triploide.

A tetraploidia é muito mais rara que a triploidia, tanto na concepção quanto entre nativos. Tem sido registrada entre alguns nativos, e estas crianças sobreviveram por períodos curtos. A tetraploidia pode ser causada por uma falha mitótica no embrião inicial, na qual todos os cromossomos duplicados migram para uma das células filhas. Também pode resultar da fusão de dois zigotos diplóides.

▼ As células que têm um múltiplo de 23 cromossomos são designadas aneuplóides. A triploidia (69 cromossomos) e a tetraploidia (92 cromossomos) são condições poliplóides encontradas em seres humanos. A maioria das condições poliplóides é abortada espontaneamente, e todas são incompatíveis com a sobrevivência a longo prazo. ▲

### Aneuploidias Autossômicas

As células que não contêm um múltiplo de 23 cromossomos são chamadas de **aneuplóides**. Estas células contêm cromossomos ausentes ou adicionais. Em geral apenas um cromossomo é afetado, mas é possível que mais de um cromossomo esteja faltando ou duplicado. As aneuploidias dos autossomos estão entre as anomalias cromossômicas clinicamente importantes. Consistem principalmente em **monossomias** (presença de apenas uma cópia de um cromossomo em uma célula de outro modo diplóide) e em **trissomias** (três cópias de um cromossomo). As monossomias autossômicas são quase sempre incompatíveis com a sobrevivência a termo, de modo que apenas um pequeno número delas tem sido observada entre nativos. Por outro lado, algumas trissomias são vistas com frequências apreciáveis entre os nativos. O fato de que as trissomias produzem conseqüências menos graves que as monossomias ilustra um princípio importante: *o corpo pode tolerar o excesso de material genético mais prontamente do que uma deficiência de material genético*.

A causa mais comum de aneuploidia é a **não-disjunção**, a falha na separação normal dos cromossomos durante a meiose (Fig. 6.6). A não-disjunção pode ocorrer durante a meiose I ou na meiose II. O gameta resultante ou tem falta de um cromossomo ou tem duas cópias dele, produzindo um zigoto monossômico ou trissômico, respectivamente.

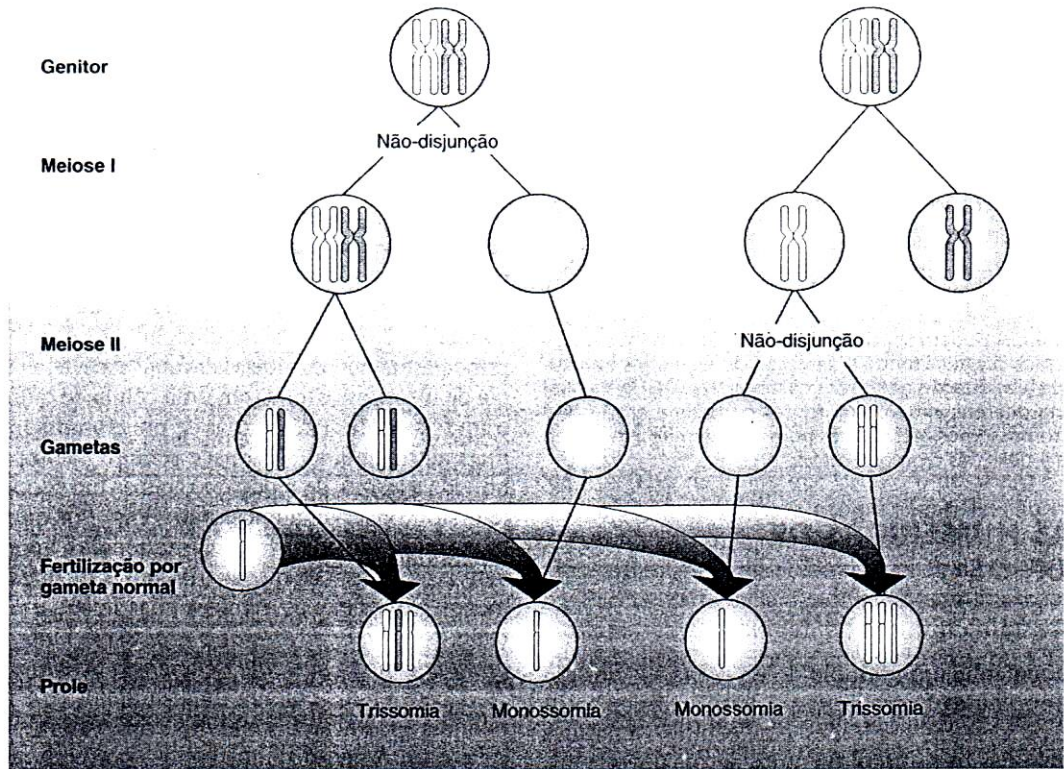
▼ As condições aneuplóides consistem principalmente em monossomias e trissomias. São em geral causadas por não-disjunção. As monossomias autossômicas são virtualmente sempre letais, ao passo que algumas trissomias autossômicas são compatíveis com a sobrevivência. ▲

### Trissomia do 21

A **trissomia do 21** (47,XY,+21 ou 47,XX,+21)\* é vista em aproximadamente 1/800 nativos, tornando-a a condição aneuplóide mais comum compatível com a sobrevivência a termo. Esta trissomia produz a síndrome de Down, um fenótipo originalmente descrito por John Langdon Down em 1866. Quase 100 anos se passaram entre a descrição de Down desta síndrome e a descoberta (em 1959) de que esse distúrbio é causado pela presença de um cromossomo 21 extra.

Embora exista considerável variação no aspecto de pessoas com síndrome de Down, elas apresentam um grupo de características que ajudam o clínico a fazer um diagnóstico. As características faciais incluem uma ponte nasal baixa, fendas palpebrais elevadas, orelhas pequenas e muito dobradas, e maxilar e região malar achatados, dando à face um aspecto característico (Fig. 6.7). Algumas destas características levaram ao uso do termo “mongolismo” na literatura antiga, mas este termo é impróprio. As bochechas são redondas, e os cantos da boca às vezes são inclinados para baixo. O pescoço é curto e a pele é redundante na nuca, especialmente em neonatos. O occipício é achatado, e as mãos e pés tendem a ser largos e curtos. Aproximadamente 50% das pessoas com síndrome de Down têm uma

\*Para abreviar, o restante das designações cariotípicas de anomalias não envolvendo cromossomos sexuais indicará um homem afetado.



**FIG. 6.6** Na não-disjunção meiótica, dois cromossomos homólogos migram para a mesma célula filha, ao invés de se separar normalmente e migram para células filhas diferentes. Isto produz uma prole monossômica e trissômica.



**FIG. 6.7 A**, Uma criança com síndrome de Down, ressaltando-se as características típicas deste distúrbio: fendas palpebrais levantadas, pele redondante no canto interno do olho (prega epicântica), língua grande e ponte nasal baixa. **B**, Mesma menina de **A** 7 anos depois. Note que as características típicas estão presentes mas expressas de forma menos evidente.

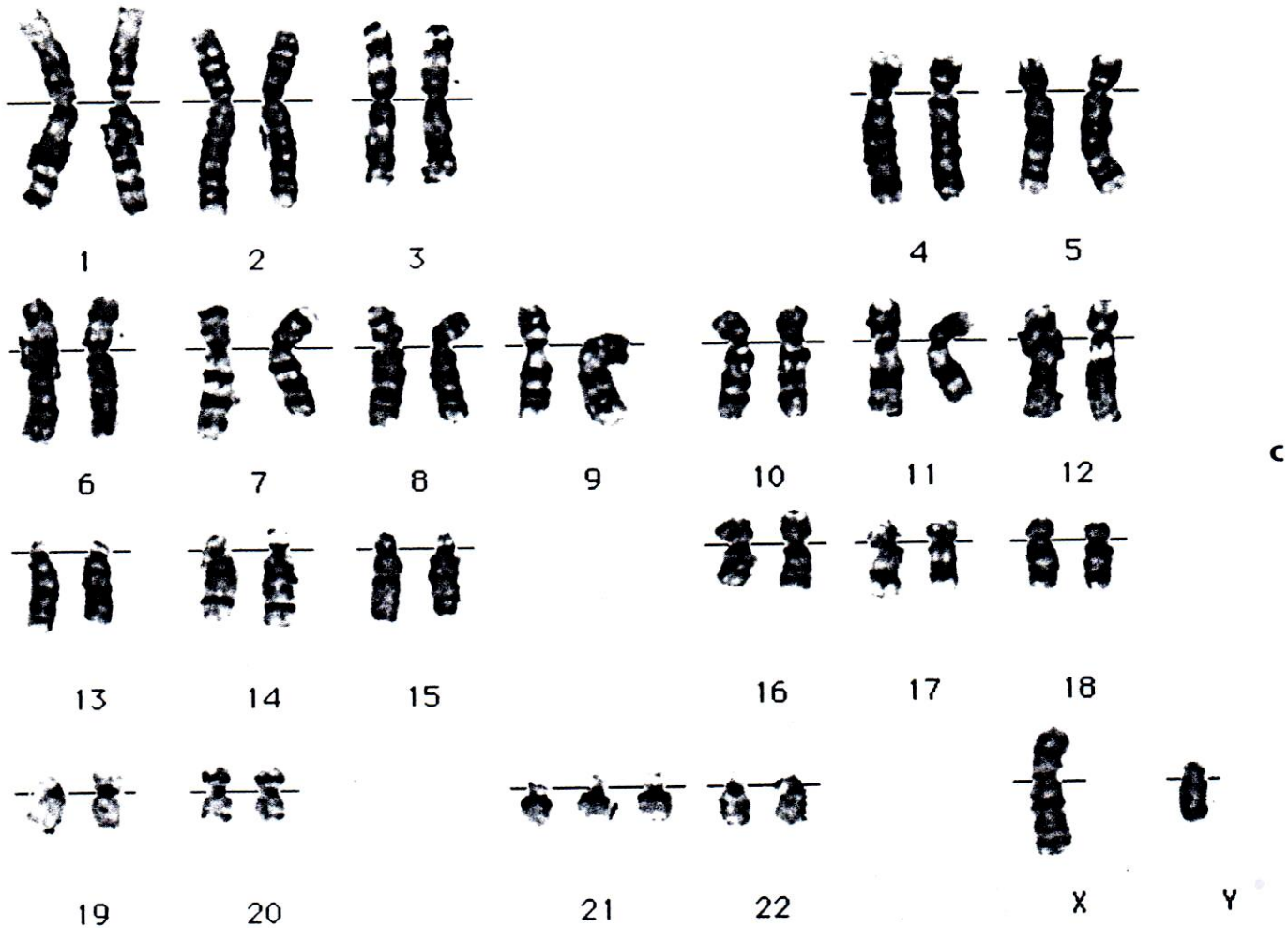


FIG. 6.7, cont. C, Um cariótipo de um homem com a trissomia do 21.

dobra de flexão profunda em suas palmas (chamada de linha simiesca). O tônus muscular diminuído (hipotonia) é uma característica altamente consistente que é útil ao se fazer o diagnóstico. **www**

Vários problemas médicos significativos ocorrem com frequência aumentada entre neonatos e crianças com síndrome de Down. Cerca de 3% destas crianças desenvolverão uma obstrução do duodeno ou uma atresia (fechamento ou ausência) do esôfago, duodeno ou ânus. As infecções respiratórias são muito comuns e o risco de desenvolver leucemia é 15 a 20 vezes maior nos pacientes com síndrome de Down do que na população geral. O problema médico mais significativo é que aproximadamente 40% nascem com defeitos cardíacos estruturais. O mais comum destes é um canal AV (atrioventricular), um defeito no qual os septos interatrial e interventricular não se fundem normalmente durante o desenvolvimento fetal. O resultado é um fluxo de sangue do lado esquerdo do coração para o lado direito, e então para a vasculatura pulmonar, produzindo hipertensão pulmonar. Os defeitos de septo ventricular (VSDs) também são comuns em crianças com síndrome de Down. Um retardo mental moderado a grave (QI variando entre 25 e 60) é visto na maioria das pessoas com síndrome de Down. Esta síndrome isoladamente contribui com 10% de todos os casos de retardo mental nos EUA. **www**

Vários outros problemas médicos ocorrem em neonatos e crianças com síndrome de Down. Perda de audição condutiva e às vezes neural, hipotireoidismo e várias anomalias oculares são as mais importantes e frequentes. O Comentário Clínico 6.1 destaca um plano para os cuidados médicos rotineiros de crianças com síndrome de Down.

Devido aos problemas médicos vistos em crianças com síndrome de Down, suas taxas de sobrevivência são significativamente diminuídas. Os defeitos cardíacos congênitos são a causa isolada mais importante de sobrevivência diminuída. No início da década de 1960, apenas cerca de metade das crianças com este distúrbio sobreviviam até os cinco anos de idade. Como resultado de melhorias na cirurgia corretiva, tratamento com antibióticos e tratamento da leucemia, as taxas de sobrevivência aumentaram consideravelmente nos últimos 30 anos. Atualmente, estima-se que aproximadamente 75 a 80% das crianças com síndrome de Down sobrevivem até os dez anos. Há forte evidência de que um ambiente enriquecido pode produzir significativas melhoras na função intelectual.

Os homens com síndrome de Down são quase sempre estéreis. Foram relatados apenas dois casos nos quais um homem com síndrome de Down se reproduziu. Algumas mulheres com esta condição podem se reproduzir, embora aproximadamente

40% não ovulem. Como a reprodução é tão rara, quase todos os casos de trissomia do 21 podem ser vistos como mutações novas. O risco para uma mulher com síndrome de Down produzir um gameta com duas cópias do cromossomo 21 (que então daria um zigoto trissômico) é de 50%. Entretanto, como aproximadamente 75% dos conceitos com trissomia do 21 são abortados espontaneamente, o risco de as mulheres com síndrome de Down produzirem nativos afetados é consideravelmente menor que 50%.

### COMENTÁRIO CLÍNICO 6.1

#### ORIENTAÇÃO ANTECIPATÓRIA EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DOWN

Nos últimos anos, uma abordagem chamada de "orientação antecipatória" foi desenvolvida nos cuidados e tratamento de pessoas com síndromes genéticas e doenças crônicas. Após metucioso estudo da doença em questão (incluindo ampla revisão da literatura), são estabelecidas orientações básicas para a triagem, avaliação e cuidados de pacientes. Caso seguidas por um clínico geral ou especialista, estas orientações podem ajudar a evitar outras incapacidades ou doenças. Ilustraremos a abordagem da orientação antecipatória com orientações atuais para os cuidados de crianças com síndrome de Down.

- Avaliação de defeitos cardíacos. Como foi mencionado neste trabalho, os canais AV são o defeito cardíaco congênito mais comum em neonatos com síndrome de Down. A correção cirúrgica desta condição é apropriada se for detectada antes de um ano de idade (após esta época, a hipertensão pulmonar terá estado presente por muito tempo para que a cirurgia seja bem-sucedida). Por isso, é hoje recomendado que seja feito um *ecocardiograma* durante o período neonatal.
- Uma vez que os pacientes com síndrome de Down em geral têm estrabismo (desvio do olho de seu eixo visual normal) e outros problemas oculares, eles devem ser examinados regularmente por seu médico. Nas crianças assintomáticas, é recomendado um *exame oftalmológico* antes dos quatro anos de idade para se avaliar a acuidade visual.
- O hipotireoidismo é comum, especialmente durante a adolescência. Assim, os níveis de *hormônio tireoideano* devem ser avaliados anualmente.
- A perda de audição sensorineural e condutiva são vistas em crianças com síndrome de Down. O acompanhamento de rotina deve incluir um *teste de audição* aos seis a oito meses de idade, e sempre que necessário, após esta época.
- A instabilidade da primeira e segunda vértebras levam a danos na coluna vertebral em alguns pacientes maiores com síndrome de Down. Assim, é sugerido que sejam feitos *estudos de imagem* em crianças com sintomas neurológicos ou naqueles que planejam participar de atividades atléticas.
- É apropriado encaminhar crianças com síndrome de Down a programas pré-escolares para uma intervenção quanto às perturbações de desenvolvimento.

Uma série similar de orientações foi desenvolvida para crianças com trissomia do 18 e síndrome de Turner. Em princípio, a abordagem de orientação antecipatória pode ser aplicada a qualquer doença genética para a qual existam conhecimentos suficientes.

Aproximadamente 95% dos casos de síndrome de Down são causados por não-disjunção, sendo a maioria dos casos restantes causada por translocações cromossômicas (ver discussão adiante). Com base em comparações da morfologia cromossômica na prole afetada e seus genitores, há muito que se acredita que cerca de 80% das não-disjunções do cromossomo 21 ocorrem na mãe. Uma avaliação mais precisa está sendo feita, comparando-se os polimorfismos de microssatélite nos cromossomos 21 dos genitores e da prole. Esta abordagem mostra que o cromossomo extra é doado pela mãe em 90 a 95% dos casos de trissomia do 21. Cerca de 75% destas não-disjunções maternas ocorrem durante a meiose I, e o restante durante a meiose II. Como está discutido mais detalhadamente adiante, há forte correlação entre a idade materna e o risco de produzir uma criança com síndrome de Down.

O mosaïcismo é visto em aproximadamente 1 a 3% dos nativos com trissomia do 21. Estas pessoas têm algumas células somáticas normais e algumas com trissomia do 21. Este tipo de mosaïcismo em um homem seria designado por 47,XY,+21/46,XY. O mosaïcismo em geral resulta em uma expressão clínica mais branda da síndrome de Down. A causa mais comum de mosaïcismo para uma trissomia é um conceito trissômico seguido de perda do cromossomo extra em algumas células durante a mitose no embrião.

Dependendo da época e do modo como se originou o mosaïcismo, algumas pessoas podem ser **mosaicos histoespecíficos**. Como o nome sugere, este tipo de mosaïcismo é confinado apenas a alguns tecidos. Isto pode complicar o diagnóstico, pois os cariótipos em geral são feitos em um número limitado de tipos de tecidos (geralmente linfócitos circulantes derivados de uma amostra de sangue, ou, menos comumente, fibroblastos derivados de uma amostra de pele). O mosaïcismo que afeta a linhagem germinativa de um paciente pode levar a recorrências múltiplas de síndrome de Down na prole. Este fator ajuda a contribuir para o fato de que o risco de recorrência para síndrome de Down entre mães com menos de 30 anos de idade é de cerca de 1% (dez vezes mais alto que o risco populacional para este grupo etário).

Devido à prevalência e importância clínica da síndrome de Down, um esforço considerável tem sido feito para definir a parte principal do cromossomo 21 responsável por este distúrbio. Esta região foi reduzida para a parte 21q22 do braço longo distal. As pessoas com uma trissomia de apenas esta parte do cromossomo desenvolvem síndrome de Down. Abordagens moleculares, como a clonagem e o seqüenciamento, estão sendo usadas para identificar genes específicos nesta região que são responsáveis pelo fenótipo de síndrome de Down. Por exemplo, um forte candidato para o retardo mental na síndrome de Down é o *DYRK*, um gene de cinase localizado na região crucial. A hiperexpressão deste gene no camundongo causa defeitos de aprendizagem e memória. Outro gene situado na região principal, o *APP*, codifica a proteína precursora beta amilóide. Uma cópia tripla de *APP* provavelmente contribui para a ocorrência de uma demência do tipo Alzheimer em quase todos os pacientes com síndrome de Down com idade entre 35 e 40 anos. As mutações de *APP* causam uma pequena porcentagem de casos de doença de Alzheimer (ver Cap. 12), e indivíduos com síndrome de Down com trissomias parciais que não incluem o gene *APP* não desenvolvem demência do tipo Alzheimer.

▼ A trissomia do 21, que causa a síndrome de Down, é a aneuploidia autossômica mais comum vista entre nativos. Os problemas mais



significativos incluem retardo mental, obstrução do trato gastrointestinal, defeitos cardíacos congênitos, infecções respiratórias e leucemia. O 21º cromossomo extra é doado pela mãe em aproximadamente 90% dos casos. O mosaïcismo é visto em 1 a 3% dos casos de síndrome de Down, e geralmente acompanha um fenótipo brando. Genes específicos que contribuem para o fenótipo da síndrome de Down estão sendo identificados. ▲

### Trissomia do 18 (47,XY,+18)

Esta trissomia, também conhecida como síndrome de Edwards, é a segunda trissomia autossômica mais comum, com prevalência de cerca de 1/6.000 nativos. Porém é muito mais comum na concepção, e é a anomalia cromossômica mais constante entre natimortos com malformações congênitas. O fenótipo da síndrome de Edwards é tão evidente quanto o da síndrome de Down, mas, por ser menos constante, tem menos probabilidade de ser reconhecido clinicamente. Os pacientes com trissomia do 18 têm uma deficiência de crescimento prénatal (peso baixo para a idade gestacional), aspectos faciais característicos e uma anomalia distinta nas mãos que geralmente permite que o clínico faça o diagnóstico inicial (Fig. 6.8). As anomalias menores de importância diagnóstica incluem orelhas pequenas com hélices pouco distintas, boca pequena em geral difícil de abrir, esterno curto e dedo grande do pé curto. A maioria das crianças com trissomia do 18 tem malformações importantes. Os defeitos cardíacos congênitos, particularmente defeitos de septo ventricular, são os mais comuns. Outras malformações congênitas de significado médico incluem onfalocele (protrusão do intestino no cordão umbilical), hérnia diafragmática e, ocasionalmente, espinha bífida. **www**

Estudos recentes indicaram que cerca de 50% das crianças com trissomia do 18 morrem no primeiro mês, e apenas cerca de 10% ainda estão vivas aos 12 meses de idade. Uma combinação de fatores, incluindo pneumonia de aspiração, predisposição a infecções e apnéia, e (mais importante) defeitos cardíacos congênitos, contribuem para a alta taxa de mortalidade.

As crianças com trissomia do 18 que sobrevivem à lactância têm uma acentuada perturbação de desenvolvimento. O grau de retardo é muito mais significativo que na síndrome de Down, e a maioria das crianças é incapaz de andar. Entretanto, as crianças com trissomia do 18 progredem um pouco em seus marcos, e as maiores aprendem algumas habilidades de comunicação.

Mais de 95% das crianças com síndrome de Edwards têm uma trissomia completa do 18. Uma pequena porcentagem tem mosaïcismo. Como na trissomia do 21, há um significativo efeito de idade materna. A análise molecular indica que, como na trissomia do 21, aproximadamente 90% dos casos de trissomia do 18 resultam de um cromossomo extra doado maternamente.

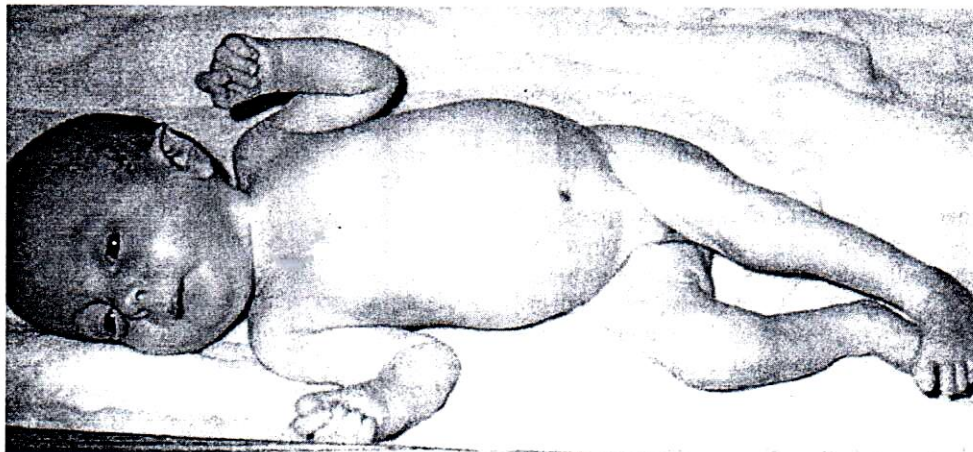
### Trissomia do 13 (47,XY,+13)

Esta condição, também chamada de síndrome de Patau, é vista em cerca de 1/10.000 nascimentos. O padrão malformativo é bem distinto e geralmente permite o reconhecimento clínico. Consiste primariamente de fendas orofaciais, microftalmia (olhos pequenos e malformados) e polidactilia pós-axial (Fig. 6.9). As malformações do sistema nervoso central são freqüentemente vistas, e a aplasia da cútis (um defeito do escalpo no occipício posterior) também pode ser observada.

A taxa de sobrevivência é muito similar à da trissomia do 18, com 90% dos casos de nativos morrendo durante o primeiro ano de vida. Como na trissomia do 18, as crianças que sobrevivem à lactância têm significativo retardo de desenvolvimento, com as habilidades raramente progredindo além das do que pode uma criança de dois anos. No entanto, como na trissomia do 18, as crianças com trissomia do 13 progredem um pouco em seu desenvolvimento e em geral são capazes de se comunicar com seus familiares.

Cerca de 80% dos casos de síndrome de Patau têm trissomia total do 13. A maioria dos casos restantes tem trissomia do braço longo do cromossomo 13 devida a translocação (ver discussão adiante). Como nas trissomias do 18 e do 21, o risco de ter uma criança com esta condição aumenta com o avanço da idade materna. Avalia-se que 95% ou mais dos conceptos com trissomia do 13 e do 18 sejam espontaneamente perdidos durante a gestação. **www**

▼ As trissomias dos cromossomos 13 e 18 às vezes são compatíveis com a sobrevivência a termo, embora 95% ou mais dos fetos afetados sejam abortados espontaneamente. Estas trissomias são muito menos comuns ao nascimento do que a trissomia do 21, e produzem um fenótipo muito mais gravemente afetado, com 90% de mortalidade durante o primeiro ano de vida. Como na trissomia do 21, há um efeito de idade materna, e a mãe contribui com o cromossomo extra em cerca de 90% dos casos. ▲



**FIG. 6.8** Um lactente com trissomia do 18 (síndrome de Edwards), mostrando as características faciais típicas, esterno curto, superposição dos dedos com punhos fechados e pé esquerdo torto.



**FIG. 6.9 A**, Um neonato masculino com trissomia completa do 13 (síndrome de Patau). Esta criança tem palato fendido, defeito de septo atrial, hérnia inguinal e polidactilia pós-axial da mão esquerda. **B**, Um indivíduo com trissomia total do 13 aos 7 anos (a sobrevida após o primeiro ano é rara). Ele tem prejuízos visuais e auditivos significativos. (**B**, Cortesia de Susan Barg.)

### Trissomias, Não-disjunção e Idade Materna

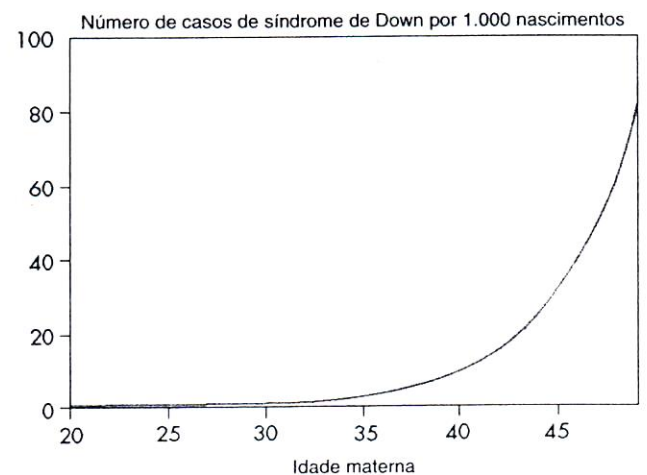
A prevalência da síndrome de Down entre mães de diferentes idades é mostrada na Fig. 6.10. Entre mães com menos de 30 anos, o risco é menor do que 1/1.000. Aumenta para aproximadamente 1/400 entre mulheres com 35 anos, 1/100 aos 40 anos e 1/50 ou mais após os 45 anos. A maioria das outras síndromes, incluindo aquelas nas quais o feto não sobrevive a termo, também aumenta em prevalência à medida que a idade materna aumenta. Este risco é uma das indicações primárias para diagnóstico pré-natal entre mulheres com mais de 35 anos (ver Cap. 13).

Várias hipóteses foram desenvolvidas para explicar este aumento, incluindo a idéia de que mulheres com mais idade são menos prováveis de abortar espontaneamente uma prole trissômica. Os estudos diretos da frequência de anomalias cromossômicas nos espermatozoides e ovócitos indicam que o padrão seja devido a um aumento de não-disjunção entre mães com mais idade. Lembre-se de que todos os ovócitos de uma mulher são formados durante seu desenvolvimento embrionário. Eles ficam suspensos em prófase I até serem liberados durante a ovulação. Assim, um ovócito produzido por uma mulher de 45 anos tem — o próprio ovócito — cerca de 45 anos. Este longo período de suspensão em prófase I pode prejudicar a disjunção normal. No entanto, não foi esclarecida a natureza exata deste mecanismo.

Muitos fatores foram examinados para se determinar se podem afetar a frequência de não-disjunção nas mulheres. Incluem níveis hormonais, fumo de cigarros, doenças auto-imunes tireoidianas, consumo de álcool e radiação (esta última aumenta a não-disjunção quando administrada em doses muito grandes

em animais experimentais). Entretanto, nenhum mostrou correlação consistente com não-disjunção em seres humanos, e a idade materna continua sendo o único fator conhecido.

Embora a idade materna esteja fortemente correlacionada com o risco de síndrome de Down, deve ser destacado que aproxima-



**FIG. 6.10** A prevalência de síndrome de Down entre nativos em relação à idade da mãe. A prevalência aumenta com a idade materna e torna-se especialmente notável aos 35 anos. (Dados de Hook EB, Chambers GM [1977] Birth Defects: Original Articles Series, 23[3A]:123-141.)

damente três quartos das crianças com síndrome de Down nascem de mães com menos de 35 anos. Isto ocorre porque a grande maioria das crianças (> 90%) nasce de mulheres nesta faixa etária.

Vários estudos, incluindo a análise direta de espermatozoides, testaram a hipótese de um efeito de idade paterna para as trissomias. O consenso é que tal efeito, se existir, é pequeno. Isto pode refletir o fato de que os espermatozoides, ao contrário dos ovócitos, são gerados ao longo da vida do homem.

▼ Quase todas as trissomias autossômicas aumentam com a idade materna como resultado de não-disjunção entre mães com mais idade. Existem poucas evidências para um efeito de idade paterna na não-disjunção em homens. ▲

## Aneuploidias de Cromossomos Sexuais

Entre os nativos, cerca de 1/400 homens e 1/650 mulheres têm alguma forma de aneuploidia de cromossomos sexuais. Principalmente devido à inativação do X, as consequências desta classe de aneuploidia são menos graves do que as aneuploidias dos autossomos. À exceção da ausência completa de um cromossomo X, todas as aneuploidias de cromossomos sexuais são compatíveis com a sobrevivência em pelo menos alguns casos.

### Monossomia do Cromossomo X (Síndrome de Turner)

O fenótipo associado a um único cromossomo X (45,X) foi originalmente reconhecido por Henry Turner em 1938. As pessoas com síndrome de Turner são mulheres e geralmente têm um fenótipo característico. Os achados incluem presença variável de (1) estatura baixa proporcional, (2) infantilismo sexual e disgenesia ovariana e (3) um padrão de malformações maiores e menores. As características físicas podem incluir uma face triangular, orelhas giradas posteriormente, e um pescoço largo, "alado" (Fig. 6.11). Além disso, o tórax é largo e em forma de escudo. O linfedema das mãos e pés é observável ao nascimento. Muitos pacientes com síndrome de Turner têm defeitos cardíacos congênitos, mais comumente lesões obstrutivas do lado esquerdo do coração (valva aórtica bicúspide em 50% das pacientes e coartação [estreitamento] da aorta em 15 a 20%). Graves obstruções devem ser reparadas cirurgicamente. Cerca de 50% das pessoas com síndrome de Turner têm defeitos estruturais nos rins, mas geralmente não causam problemas médicos. Existe tipicamente certa diminuição na habilidade de percepção espacial, mas as mulheres com síndrome de Turner não são mentalmente retardadas. **www**

As meninas com síndrome de Turner exibem estatura baixa proporcional e não têm o surto de crescimento adolescente. A administração de hormônio de crescimento produz aumento de estatura nestas meninas. A disgenesia gonadal (falta de ovários) é comumente vista na síndrome de Turner. Em vez de ovários, a maioria das mulheres com síndrome de Turner tem fitas de tecido conjuntivo. Com falta de ovários normais, elas em geral não desenvolvem características sexuais secundárias, e a maioria das mulheres com esta condição são inférteis (cerca de 5 a 10% têm desenvolvimento ovariano suficiente para ter menarca, e um pequeno número tem filhos). As adolescentes com síndrome de Turner são tipicamente tratadas com estrogênio para promover o desenvolvimento de características sexuais secundárias. A dose é continuada em nível reduzido para manter estas características.



**FIG. 6.11** Uma menina com síndrome de Turner (45,X). Note o pescoço "alado", largo, característico. A estatura é reduzida, e um edema (linfedema) é visto nos tornozelos e pulsos.

Freqüentemente o diagnóstico é feito no neonato, especialmente se houver um pescoço muito alado acoplado a defeito cardíaco. As características faciais são mais sutis do que nas anomalias autossômicas descritas previamente, mas o clínico experiente em geral diagnosticará a síndrome de Turner devido a um ou mais dos sinais citados. Se a síndrome de Turner não for diagnosticada na lactância ou infância, geralmente será diagnosticada mais tarde devido a baixa estatura e/ou amenorréia.

As anomalias cromossômicas nas mulheres com síndrome de Turner são bem variáveis. Cerca de 50% destas pacientes têm

um cariótipo 45,X em seus linfócitos periféricos. Cerca de 30 a 40% são mosaicos, mais comumente 45,X/46,XX e menos comumente 45,X/46,XY. Os mosaicos que têm cromossomos Y em algumas células são predispostos a desenvolver malignidades (gonadoblastomas) em suas fitas gonadais. Cerca de 10 a 20% das pacientes com síndrome de Turner têm anomalias estruturais do cromossomo X envolvendo uma deleção de parte ou todo o braço curto. Esta variação de anomalia cromossômica ajuda a explicar a considerável variação fenotípica vista nesta síndrome.

Os estudos moleculares mostraram que aproximadamente 80% dos casos de monossomia do X são causados por erros meióticos no pai (a prole recebe um cromossomo X da mãe, mas nenhum cromossomo sexual do pai). A prevalência do cariótipo 45,X é baixa comparada a de outras anomalias de cromossomos sexuais, com apenas cerca de 1/2.500 a 1/5.000 mulheres nativas tendo o distúrbio. O cariótipo 45,X é muito comum entre os conceptos, contribuindo com 15 a 20% das anomalias cromossômicas vistas entre os abortos espontâneos. Assim, a grande maioria (> 99%) dos conceptos 45,X são perdidos prénatalmente. Entre os que sobrevivem a termo, muitos são mosaicos cromossômicos com o mosaicismismo apenas na placenta (**mosaicismo placentário confinado**) sendo especialmente comum. É provável que a presença de algumas células normais nos fetos mosaicos contribuam para a sobrevivência.

A análise molecular destacou genes específicos envolvidos no fenótipo de síndrome de Turner. Por exemplo, as mutações no gene *SHOX*, que codifica um fator de transcrição, produz baixa estatura. Este gene está situado na parte distal dos braços curtos do X e Y (na região pseudo-autossômica) (ver Comentário Clínico 6.2). Assim, ele está normalmente presente em duas cópias, tanto em homens quanto em mulheres. Nas mulheres com síndrome de Turner, entretanto, este gene estaria presente em apenas uma cópia ativa, e a haploinsuficiência resultante provavelmente contribui para a baixa estatura.

Recentemente foi relatado que as mulheres com síndrome de Turner que recebem o cromossomo X de seu pai têm valores de QI verbal mais altos e melhor cognição social do que as que recebem o cromossomo X de sua mãe. Esta diferença indica a presença de um efeito de *imprinting* genômico em uma região específica do cromossomo X. Curiosamente, um estudo de deleções parciais do cromossomo X mostra que a região imprintada escapa da inativação do X. Uma vez que as mulheres normais herdam cópias ativas desta região de ambos os genitores, enquanto os homens herdam uma cópia apenas de suas mães (a existência de um homólogo no Y ainda não é conhecida), este achado pode ter implicações importantes para as diferenças gerais entre homens e mulheres na cognição social e inteligência verbal.

▼ A síndrome de Turner é mais comumente causada por um cariótipo 45,X. Embora comum na concepção, este distúrbio é relativamente raro entre nativos, refletindo uma taxa muito alta de abortos espontâneos. O mosaicismismo, inclusive o mosaicismismo placentário confinado, parece aumentar a probabilidade de sobrevivência a termo. Vários genes específicos que contribuem para o fenótipo da síndrome de Turner estão sendo identificados. ▲

### Síndrome de Klinefelter

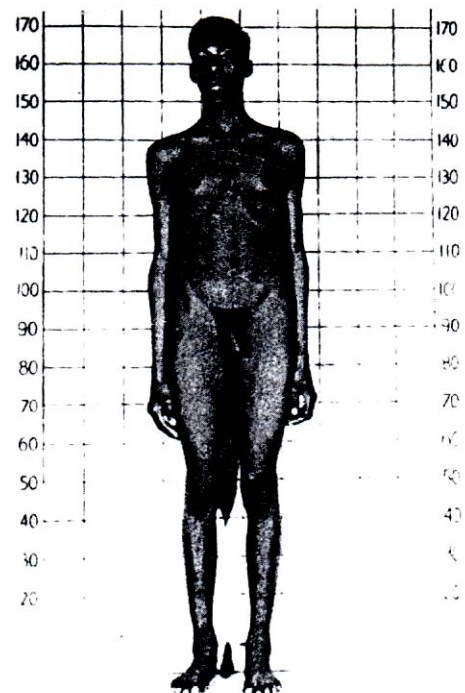
Como as síndromes de Down e de Turner, a síndrome associada ao cariótipo 47,XXY foi descrita muito antes de ser conhecida a anomalia cromossômica subjacente. Descrita em 1942 por Harry Klinefelter, a síndrome que leva seu nome é vista em aproximadamente 1/1.000 nascimentos masculinos. Embora a síndrome de Klinefelter seja uma causa comum de hipogonadismo primário

no homem, o fenótipo é menos marcante do que os das síndromes descritas até agora. Os homens com síndrome de Klinefelter tendem a ser mais altos do que a média, com braços e pernas desproporcionalmente longos (Fig. 6.12). O exame clínico de pacientes pós-puberdade revela testículos pequenos (< 10 ml), e a maioria dos homens com a síndrome de Klinefelter é estéril, como resultado da atrofia de túbulos seminíferos. A ginecomastia (desenvolvimento de mamas) é vista em aproximadamente um terço dos homens afetados, e leva a um aumento do risco de câncer de mama. O risco pode ser reduzido por mastectomia (remoção da mama). Além disso, há uma predisposição para distúrbios de aprendizagem e inteligência abaixo da média. Embora os homens com síndrome de Klinefelter em geral não sejam mentalmente retardados, o QI é em média 10 a 15 pontos abaixo do QI dos irmãos do afetado. Devido à sutileza deste distúrbio, muitos pacientes com síndrome de Klinefelter não são diagnosticados senão depois da puberdade, e a condição é às vezes inicialmente avaliada em clínicas de fertilidade. **www**

O cromossomo X extra é derivado maternamente em cerca de 50% dos casos de Klinefelter, e a síndrome aumenta de incidência com o avanço da idade materna. O mosaicismismo é visto em cerca de 15% dos pacientes. A despeito das características fenotípicas relativamente brandas deste distúrbio, avalia-se que pelo menos metade das concepções 47,XXY são espontaneamente abortadas.

As pessoas com os cariótipos 48,XXXXY e 49,XXXXXY também foram relatadas. Como têm um cromossomo Y, ainda têm um fenótipo masculino, mas o grau de deficiência mental e anormalidade física aumenta a cada cromossomo X adicional.

A terapia com testosterona pode acentuar as características sexuais secundárias nos homens, após a puberdade, com síndrome de Klinefelter. Existem algumas evidências de que este tratamento também melhora o bem-estar geral, mas isso não foi claramente substanciado.



**FIG. 6.12** Um homem com síndrome de Klinefelter (47,XXY). A estatura está aumentada, pode haver ginecomastia e a forma do corpo pode ser um tanto feminina. (De McKusick VA [1960]. *Chron. Dis.* 12:1-202.)

▼ Os homens com síndrome de Klinefelter (47,XXY) são mais altos do que a média, podem ter uma redução de QI e em geral são estérteis. A terapia com testosterona e a mastectomia para a ginecomastia são às vezes recomendadas. ▲

### Trissomia do X

O cariótipo 47,XXX ocorre em aproximadamente 1/1.000 mulheres e geralmente tem conseqüências benignas. As anomalias físicas manifestas raramente são vistas, mas estas mulheres às vezes sofrem de esterilidade, irregularidade menstrual ou retardo mental brando. Como na síndrome de Klinefelter, as mulheres com o cariótipo 47,XXX são, em geral, primeiramente avaliadas em clínicas de fertilidade. A grande maioria dos casos resultam de não-disjunção na mãe, e, como em outras trissomias, a incidência aumenta entre mães com mais idade.

Já foram vistas mulheres com quatro, cinco ou mesmo mais cromossomos X. Cada cromossomo X adicional é acompanhado por um aumento de retardo mental e anomalias físicas.

### Síndrome 47,XYY

A última aneuploidia de cromossomos sexuais a ser discutida é o cariótipo 47,XYY. Os homens com este fenótipo tendem a ser maiores do que a média e têm uma redução de 10 a 15 pontos do QI médio. Esta condição, que causa poucos problemas físicos, teve grande notoriedade quando foi descoberta que sua incidência na população carcerária era tão alta quanto 1/30, em comparação a 1/1.000 na população geral masculina. Isto levou à sugestão de que este cariótipo poderia conferir uma predisposição a um comportamento violento, criminal. Vários estudos abordaram este aspecto e mostraram que os homens XYY não são inclinados a cometer crimes violentos. Existem, entretanto, evidências de pequenos distúrbios de comportamento, como hiperatividade, distúrbio de déficit de atenção e de aprendizagem.

▼ Os cariótipos 47,XXX e 47,XYY são vistos em cerca de 1/1.000 mulheres e homens, respectivamente. Cada um envolve leve grau de redução de QI, mas poucos problemas físicos. ▲

## ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS E PERDA DE GESTAÇÃO

Durante muito tempo foi difícil detectar com certeza os primeiros estágios de gestação. Assim, foi possível a uma mulher ficar grávida mas perder o embrião antes de saber da gravidez. Dosagens urinárias sensíveis dos níveis de gonadotrofina coriônica, que mostram um aumento quando o embrião se implanta na parede uterina, permitiram aos pesquisadores identificar com precisão a ocorrência de uma gestação neste período inicial. O acompanhamento de mulheres nas quais a implantação foi verificada deste modo mostrou que cerca de um terço das gestações são perdidas após a implantação (o número perdido antes da implantação é desconhecido). Assim, a perda espontânea de gestação é comum em seres humanos.

Como já foi mencionado, as anomalias cromossômicas são a principal causa conhecida de perda de gestação. Avalia-se que um mínimo de 10 a 15% das concepções têm uma anomalia cromossômica. Pelo menos 95% destes conceitos cromossomicamente anormais são perdidos antes do nascimento. Os estudos cariotípicos de abortos indicam que cerca de 50% das anomalias cromossômicas são trissomias, 20% são monossomias, 15% são triploides e o

restante consiste em tetraploides e anomalias estruturais. Algumas anomalias cromossômicas comuns na concepção raramente ou nunca sobrevivem a termo. Por exemplo, a trissomia do 16 é considerada a trissomia mais comum na concepção, mas nunca é vista em nativos.

É possível estudar as anomalias cromossômicas diretamente nos espermatozoides e ovócitos. Estes últimos são tipicamente obtidos de material não usado nos estudos de fertilização *in vitro*. Os cariótipos obtidos destas células indicam que 20 a 25% dos ovócitos têm cromossomos em falta ou extras (o que pode ser uma subestimativa porque os cromossomos dos ovócitos são difíceis de se ver e contar). Os espermatozoides humanos podem ser estudados após fusão com ovócitos de hamster, de modo que seu DNA começa uma mitose e se condensa, permitindo melhor visualização. A frequência de aneuploidias nestes espermatozoides é de cerca de 3 a 4%. As anomalias estruturais (ver discussão adiante) são vistas em cerca de 5% dos espermatozoides e em cerca de 1% dos ovócitos (é de se notar que as anomalias estruturais aumentam com o avanço da idade paterna). Indubitavelmente esta alta taxa de anomalias cromossômicas contribui de modo importante para uma posterior perda de gestação.

Estas abordagens, embora informativas, podem ser tendenciosas. Por exemplo, as mães nas quais a fertilização *in vitro* é feita, não são uma amostra representativa da população. Além disso, seus ovócitos foram estimulados artificialmente, e apenas os ovócitos que não puderam ser fertilizados por espermatozoides são estudados. Assim, os próprios ovócitos podem não ser uma amostra representativa. Os espermatozoides estudados em híbridos humano-hamster representam apenas os que são capazes de penetrar no ovócito de hamster, e novamente podem não ser uma amostra representativa.

Recentemente, a FISH foi usada para detectar cromossomos ausentes ou extras em espermatozoides humanos. Esta abordagem pode avaliar milhares de células mais ou menos rapidamente, tendo vantagem importante sobre a técnica humano-hamster. Em geral, os resultados dos estudos com FISH foram similares aos de humano-hamster. Estes estudos também confirmaram uma tendência para frequências elevadas de não-disjunção dos cromossomos sexuais e cromossomo 21 nos espermatozoides.

▼ A perda de gestação é comum nos seres humanos, com aproximadamente um terço das gestações sendo perdidas espontaneamente após a implantação. Anomalias cromossômicas, que foram estudadas em espermatozoides, ovócitos, abortos e natimortos são causa importante de perda de gestação. ▲

## ANOMALIAS ESTRUTURAIS DE CROMOSSOMOS

Além da perda ou ganho de cromossomos inteiros, partes dos cromossomos podem ser perdidas ou duplicadas, à medida que se formam os gametas, e a disposição de partes dos cromossomos pode ser alterada. As anomalias estruturais podem ser **não balanceadas** (o rearranjo causa ganho ou perda de material cromossômico) ou **balanceadas** (o rearranjo não produz perda ou ganho de material cromossômico). Ao contrário da aneuploidia e poliploidia, as anomalias estruturais balanceadas em geral não produzem graves conseqüências para a saúde. Entretanto, as anomalias estruturais de cromossomos, especialmente as não balanceadas, podem produzir graves doenças nas pessoas ou na sua prole.

As alterações estruturais de cromossomos podem ocorrer quando os cromossomos homólogos se pareiam inadequadamente durante a meiose (p. ex., crossing desigual, como foi descrito no Cap. 5). Além disso, pode ocorrer **quebra cromossômica** durante a meiose ou mitose. Existem mecanismos para reparar estas quebras, e geralmente a quebra é reparada perfeitamente, sem dano para as células filhas. Às vezes, entretanto, as quebras persistem, ou são refeitas de um modo que **altera** a estrutura do cromossomo. A possibilidade de quebra do cromossomo pode ser aumentada se houver alguns agentes prejudiciais, chamados **clastogênicos**. Os clastogênicos identificados em sistemas experimentais incluem a radiação ionizante, algumas infecções virais e algumas substâncias químicas. Entretanto, nenhum destes agentes foi conclusivamente demonstrado como causador de quebra cromossômica em seres humanos.

### Translocações

Uma **translocação** é uma troca de material genético entre cromossomos não homólogos. As translocações balanceadas representam uma das anomalias cromossômicas mais comuns em seres humanos, com prevalência de pelo menos 1/500 pessoas (Quadro 6.2). Existem dois tipos básicos de translocações, chamadas de **recíprocas** e **robertsonianas**.

#### Translocações Recíprocas

Estas translocações ocorrem quando há quebras em dois cromossomos diferentes e seu material é mutuamente trocado. Os cromossomos resultantes são chamados de **cromossomos derivativos**. O portador de uma translocação recíproca é geralmente normal, pois tem um complemento normal de materia

**QUADRO 6.2** Prevalência de Anomalias Cromossômicas entre Neonatos

Anomalia	Prevalência ao Nascimento
<b>Síndromes autossômicas</b>	
Trissomia do 21	1/800
Trissomia do 18	1/6.000
Trissomia do 13	1/10.000
Rearranjos não balanceados	1/17.000
Rearranjos balanceados	
Translocações robertsonianas	1/1.000
Translocações recíprocas	1/11.000
<b>Anomalias de cromossomos sexuais</b>	
47,XXY	1/1.000 nascimentos masculinos
47,XYY	1/1.000 nascimentos masculinos
45,X*	1/5.000 nascimentos femininos
47,XXX	1/1.000 nascimentos femininos
<b>Todas as anomalias cromossômicas</b>	
Distúrbios autossômicos e rearranjos não balanceados	1/230
Rearranjos balanceados	1/500†

\*Note que o cariótipo 45,X contribui com cerca de metade dos casos de síndrome de Turner. †Este dado é baseado principalmente em estudos antigos de cromossomos não balanceados. Estudos mais recentes usando preparações bandeadas (Jacobs PA et al. [1992]) mostram que a prevalência de anomalias estruturais balanceadas é de aproximadamente 1/200.

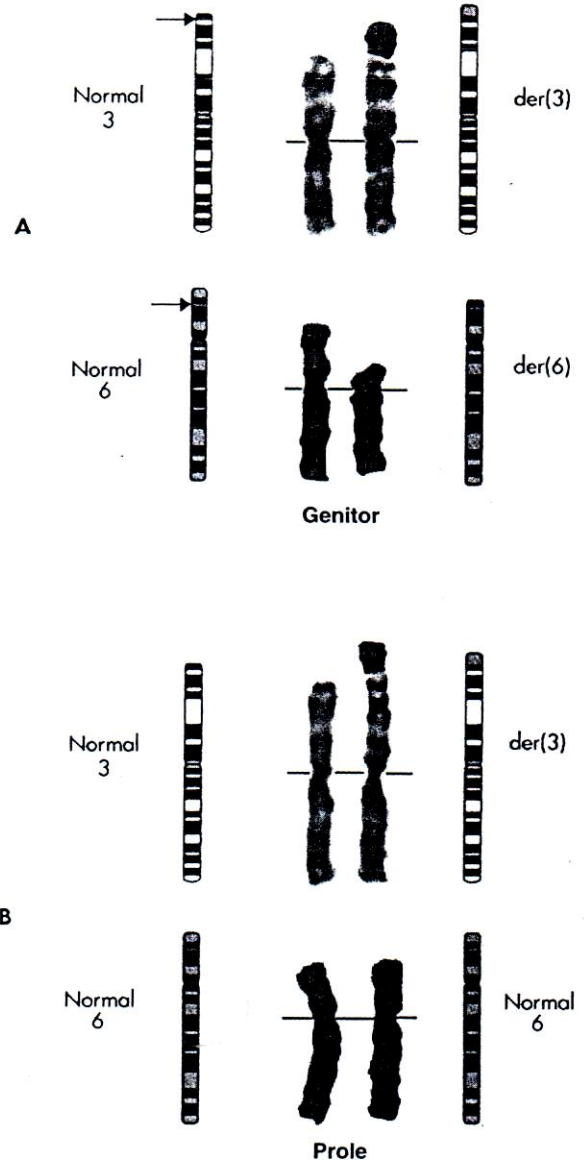
genético. Entretanto, a prole do portador pode ser normal, pode ter a translocação ou pode ter duplicações ou deleções de material genético.

Um exemplo de uma translocação recíproca entre os cromossomos 3 e 6 é mostrado na Fig. 6.14. A metade distal do braço curto do cromossomo 6 é translocada para o braço curto do cromossomo 3, e um pequeno pedaço do cromossomo 3 é translocado para o braço curto do cromossomo 6. O cariótipo é 46,XX,t(3p;6p). A prole desta mulher recebeu o cromossomo derivativo 3 [der(3)] e o 6 normal. Logo, a criança tem uma **trisomia parcial** da porção distal do cromossomo 6 (trisomia 6p). Esta é uma síndrome cromossômica bem estabelecida, mas bastante rara.

▼ As translocações recíprocas são causadas por duas quebras em cromossomos diferentes, com uma troca subsequente de material. Embora os portadores de translocações balanceadas tenham, em geral, fenótipos normais, sua prole pode ter uma trissomia parcial ou uma monossomia parcial, e um fenótipo anormal. ▲

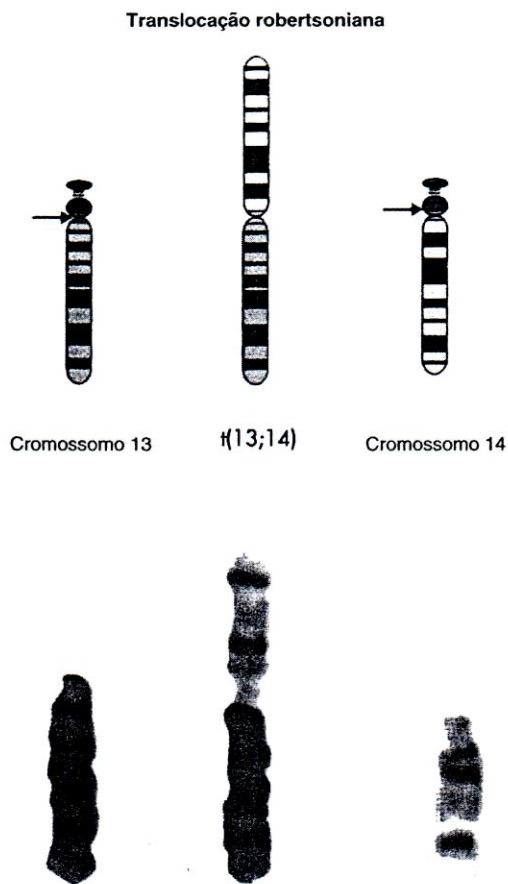
**Translocações Robertsonianas**

Neste tipo de translocação, os braços curtos de dois cromossomos não homólogos são perdidos e os braços longos se fundem no centrômero, formando um só cromossomo (Fig. 6.15). Este tipo de translocação é confinado aos cromossomos 13 a 15, 21 e 22, pois os braços curtos destes cromossomos acrocêntricos são muito pequenos e não contêm material genético essencial. Quando uma translocação robertsoniana ocorre, os braços curtos são geralmente perdidos durante as multiplicações celulares subsequentes. Por não perderem material genético essencial, os portadores de translocações robertsonianas são fenotipicamente normais, mas só têm 45 cromossomos em cada célula. Sua prole, entretanto, pode herdar um braço longo ausente ou extra de um cromossomo acrocêntrico.



**FIG. 6.14 A**, O genitor tem uma translocação recíproca balanceada envolvendo os braços curtos dos cromossomos 6 e 3. O braço curto distal do 6 foi translocado para a ponta distal do 3. Um pequeno trecho do cromossomo 3 está ligado ao 6 derivativo. Esta pessoa teve um filho cujos cromossomos são mostrados em **B**. **B**, A criança recebeu o cromossomo 3 derivativo (com parte do braço curto do 6 ligado) e o 6 normal. A criança recebeu um 3 normal e um 6 normal de um genitor. Logo, a criança tem uma trissomia parcial do braço curto do 6 e supostamente uma pequena deleção do braço curto do 3 (ver o texto).

Uma translocação robertsoniana comum envolve a fusão dos braços longos dos cromossomos 21 e 14. O cariótipo de um portador masculino desta translocação seria 45,XY,-14,-21,+t(14q21q), com -14 e -21 indicando que o portador não tem um 14 normal e um 21 normal. Durante a meiose, o cromossomo translocado ainda se parecia com seus homólogos (Fig. 6.16). A figura ilustra os modos pelos quais estes cromossomos podem se segregar nos gametas formados pelo portador da translocação. Se ocorrer **segregação alternada**, então a prole será ou cromossomicamente normal ou terá uma translocação balanceada com um fenótipo normal. Se ocorrer uma **segrega-**



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

**ção adjacente**, então os gametas não são balanceados e a prole pode ter uma trissomia do 14, monossomia do 14, monossomia do 21 ou trissomia do 21 (note que estas trissomias e monossomias são geneticamente as mesmas das trissomias e monossomias produzidas por não-disjunção, pois só os braços longos destes cromossomos contêm material geneticamente significativo). Os fetos com as primeiras três possibilidades não sobrevivem a termo, enquanto a última translocação resulta em uma criança com três cópias do braço longo do cromossomo 21 e um fenótipo de síndrome de Down. As translocações robertsonianas são responsáveis por aproximadamente 5% dos casos de síndrome de Down.

Espera-se que os três tipos de concepções compatíveis com a sobrevivência ocorram em frequências iguais. Assim, um terço seria completamente normal, um terço levaria à translocação, mas seria fenotipicamente normal, e um terço teria a síndrome de Down. Em parte devido a perda pré-natal, a proporção real de prole nativa com síndrome de Down é menor que um terço (cerca de 10 a 15% para mães portadoras da translocação, e apenas 1 a 2% para os pais que a portam). Este risco de recorrência, entretanto, é maior que o risco para genitores de uma criança que tem o tipo de não-disjunção da síndrome de Down, que é de 1% para mães com menos de 30 anos. Esta diferença

nos riscos de recorrência mostra por que é fundamental para se pedir um estudo cromossômico sempre que se suspeita de síndrome de Down.

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

## Deleções

Uma **deleção** é causada por uma quebra cromossômica e subsequente perda de material genético. Uma única quebra que leva a uma perda que inclua as pontas dos cromossomos é chamada de **deleção terminal**. Quando ocorrem duas quebras e o material entre elas é perdido, ocorre **deleção intersticial**. Por exemplo, um segmento cromossômico com um DNA normal pode ser simbolizado por ABCDEFG. Uma deleção intersticial pode produzir a seqüência ABEFG, enquanto uma deleção terminal produziria ABCDE.

Geralmente, um gameta contendo um cromossomo com uma deleção se une a um gameta normal para formar um zigoto. O zigoto então tem um cromossomo normal e um homólogo com a deleção. As deleções microscopicamente visíveis em geral envolvem vários genes, e as conseqüências da perda deste grande material genético, mesmo de um só dos membros do par cromossômico, podem ser graves.

Depois das três aneuploidias autossômicas descritas, as síndromes de deleções cromossômicas são o grupo mais comum de anomalias clinicamente significativas. Um exemplo bem conhecido de uma síndrome de deleção cromossômica é a síndrome do *cri-du-chat*. Este termo (do francês, “miado de gato”) descreve o choro típico da criança. Este choro torna-se em geral menos evidente à medida que a criança cresce, tornando o diagnóstico clínico mais difícil após os dois anos de idade. A síndrome do *cri-du-chat* é causada por uma deleção do braço curto distal do cromossomo 5 (cariótipo 46,XY,del[5p]). Vista em aproximadamente um em cada 50.000 nativos, é caracterizada por retardo mental (QI médio de cerca de 35), microcefalia (cabeça pequena) e um aspecto facial característico mas não típico. A sobrevivência até a fase adulta tem sido observada mas não é comum.

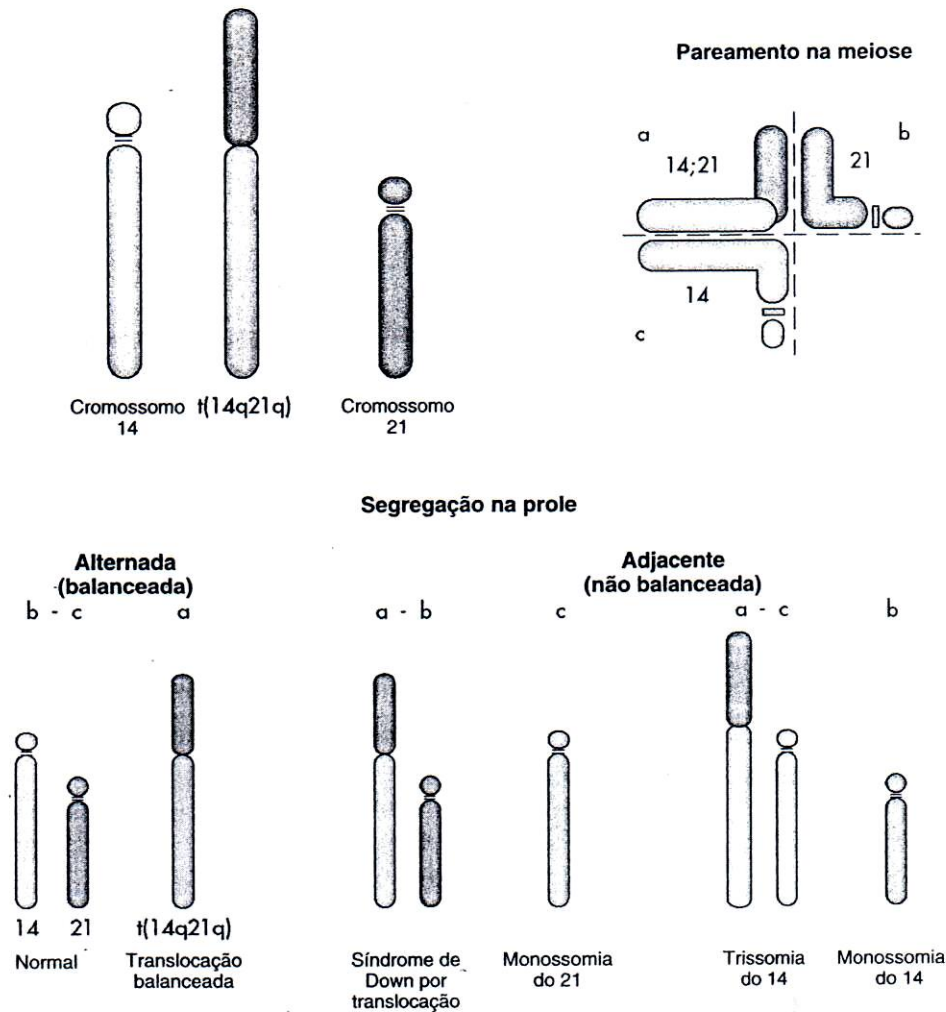
A síndrome de Wolf-Hirschhorn (Fig. 6.17), causada por uma deleção do braço curto distal do cromossomo 4, é outra síndrome de deleção bem caracterizada. Outras deleções bem conhecidas incluem as do 18p, 18q e 13q. À exceção da síndrome de deleção 18p, cada um destes distúrbios é relativamente distinto, e o diagnóstico pode em geral ser feito antes de se obter o cariótipo. As características da síndrome de deleção de 18p são mais sutis, e geralmente as crianças com esta condição são reconhecidas quando a análise cromossômica é feita para avaliação das perturbações de desenvolvimento. **www**

▼ As deleções cromossômicas microscopicamente observáveis, que podem ser terminais ou intersticiais, em geral afetam grande número de genes e produzem síndromes reconhecíveis. ▲

## Síndromes de Microdeleção

As deleções descritas até agora envolvem segmentos relativamente grandes de cromossomos. Cada uma foi descrita antes do desenvolvimento das técnicas de bandeamento cromossômico. Com o advento do bandeamento de alta resolução, tornou-se possível identificar microscopicamente grande número de





**FIG. 6.16** Os possíveis padrões de segregação para os gametas, formados por um portador de uma translocação robertsoniana. A segregação alternada (quadrante A apenas, ou quadrante B com o C) produz ou uma constituição cromossômica normal ou um portador de translocação com um fenótipo normal. A segregação adjacente (quadrante A com C, ou quadrante A com B) produz gametas não balanceados e resultará em conceitos com trissomia do 14, trissomia do 21, monossomia do 14 ou monossomia do 21.

deleções que antes eram muito pequenas para serem detectadas. Além disso, os avanços na genética molecular, particularmente na técnica FISH, e o desenvolvimento de grande número de polimorfismos facilmente identificáveis, permitiu a detecção de deleções em geral muito pequenas para serem observáveis microscopicamente (< 5Mb). Tais deleções podem ser detectadas mostrando que uma série de RFLPs, ou outros polimorfismos em uma região cromossômica definida, produzem bandas únicas relativamente claras, indicando que está faltando uma cópia desta região do cromossomo (Fig. 6.18).

A síndrome de Prader-Willi, um distúrbio discutido no Cap. 4, é um bom exemplo de uma **síndrome de microdeleção**. Embora esta condição tenha sido descrita na década de 1950\*, foi só em 1981 que os avanços nas técnicas de bandeamento detec-

\*Embora Prader seja geralmente reconhecido como o primeiro a fazer uma descrição completa da síndrome de Prader-Willi em 1956, John Langdon Down (da síndrome de Down) publicou uma descrição bem completa do distúrbio em 1887.

taram pequena deleção das bandas cromossômicas 15q11-q13 em cerca de 50% destes pacientes. Por meio de técnicas moleculares, as deleções que eram muito pequenas para serem detectadas citogeneticamente também foram descobertas. No total, cerca de 70% dos casos de Prader-Willi são causadas por microdeleções de 15q. Devido ao imprinting a herança de uma microdeleção do material do cromossomo paterno 15 produz a síndrome de Prader-Willi, enquanto uma microdeleção do cromossomo 15 maternamente derivado produz a síndrome fenotípica e geneticamente distinta de Angelman (ver Cap. 4).

As técnicas de bandeamento de alta resolução e de genética molecular em geral levam a uma especificação mais precisa da região cromossômica essencial que deve ser deletada para causar uma determinada síndrome. A síndrome de Wolf-Hirschhorn, por exemplo, pode ser produzida pela deleção de apenas um pequeno segmento telomérico de 4p. Em alguns casos, genes específicos responsáveis por síndromes de anomalias cromossômicas podem ser identificados. Por exemplo, pessoas com uma deleção de 11p podem apresentar uma série

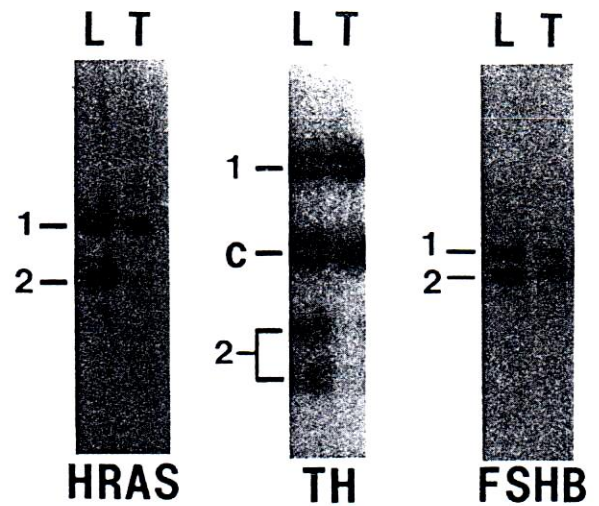


**FIG. 6.17** Uma criança com síndrome de Wolf-Hirschhorn (46,XY, del[4p]). Note o espaçamento entre os olhos e a fenda labial reparada.

de características, incluindo tumor de *Wilms* (um tumor renal), *aniridia* (ausência da íris), anomalias genitourinárias\* e retardo mental (às vezes chamada de síndrome WAGR). Os genes responsáveis por tumores renais e aniridia foram identificados e clonados. Como a síndrome WAGR envolve a deleção de uma série de genes adjacentes, às vezes é considerada um exemplo de **síndrome de genes contíguos**. Além de microdeleções, as microduplicações também podem produzir síndromes de genes contíguos. **www**

A síndrome de Williams, que é caracterizada por retardo mental, estenose aórtica supra-avalvar (SVAS), estenoses arteriais pulmonares periféricas múltiplas, características faciais típicas, malformações dentárias e hipercalcemia, é um outro exemplo de uma síndrome de microdeleção (Fig. 6.19; ver Prancha em Cores 7). Uma série de análises moleculares identificaram alguns genes individuais responsáveis pelo fenótipo da síndrome de Williams. O gene de *elastina*, por exemplo, está situado na região fundamental da síndrome de Williams, e se expressa nos vasos sanguíneos. A elastina é um componente importante da parede aórtica (microfibrilas, que foram descritas no Cap. 4 no contexto da síndrome de Marfan, são outro componente). As mutações ou deleções no DNA de *elastina* apenas resultam em SVAS isolada, sem as outras características da síndrome de Williams. Deleções maiores, englobando genes adicionais, produzem o fenótipo completo

\*Como as pessoas com síndrome WAGR também têm gonadoblastomas (tumores gonádicos), algumas autoridades acham que o G deve ser para gonadoblastoma e não para anomalias genitourinárias.



**FIG. 6.18** A perda de heterozigose, em RFLP, demonstra uma microdeleção em células tumorais. São mostrados auto-radiogramas para três RFLPs na ponta do braço curto do cromossomo 11. Em cada auto-radiograma, a coluna marcada com "L" contém DNA obtido dos linfócitos de um paciente, enquanto a coluna marcada com "T" contém DNA obtido de um astrocitoma maligno do paciente. Como uma pequena parte de 11p foi deletada nas células tumorais, o DNA do tumor é homocigoto para os RFLPs HRA e TH, enquanto o DNA do linfócito é heterocigoto para estes marcadores. O marcador FSHB fica fora da região da deleção, sendo assim heterocigoto tanto no DNA do tumor quanto do linfócito. (Cortesia do Dr. Dan Fults, University of Utah Health Sciences Center.)

da síndrome de Williams. Um segundo gene na região crucial, *LIMK1*, codifica uma cinase expressa no cérebro que provavelmente está envolvida nos defeitos de cognição visual-espacial observados nos pacientes com síndrome de Williams. Isto é apoiado pela observação de pacientes com deleções parciais da região crítica que afetam apenas os genes de *elastina* e *LIMK1*. Estas pessoas têm SVAS e deficiência cognitiva visual-espacial, mas não as outras características da síndrome de Williams. **www**

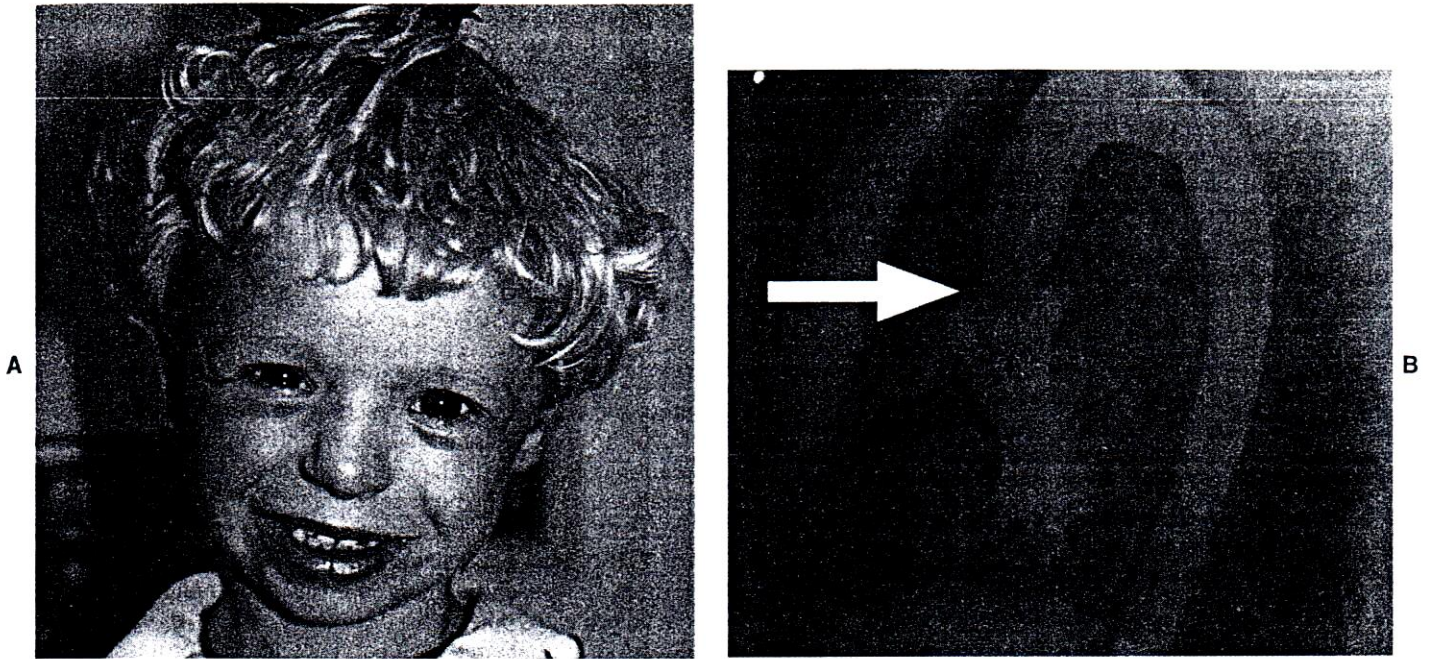
Algumas síndromes de microdeleção, como as síndromes de Prader-Willi e Williams, em geral manifestam deleções de uma parte consistente de um cromossomo. Estudos recentes mostram que isto é causado pela presença de várias seqüências repetidas (como os elementos *Alu* [Cap. 2]) nos limites da deleção. Parece que estas seqüências repetidas promovem um crossing desigual (ver Cap. 5), que então promove duplicações e deleções da região delimitada pelos elementos repetidos.

Vários exemplos adicionais de microdeleções são dados no Quadro 6.3. Muitas destas condições, incluindo as síndromes de Prader-Willi, Miller-Dieker, Williams e velo-cárdio-facial (Comentário Clínico 6.3), são hoje diagnosticadas pela técnica FISH.

▼ As microdeleções são um subtipo de deleção cromossômica que podem ser observadas apenas em cromossomos bandeados ou, em alguns casos, por abordagens moleculares. Como estas anomalias em geral envolvem a deleção de uma série de genes adjacentes, também são chamadas de síndromes de genes contíguos. ▲

## Dissomia Uniparental

Como já foi mencionado, cerca de 70% dos casos de Prader-Willi são causados por microdeleções. A maioria dos casos restantes tem **dissomia uniparental** (di = dois), uma condição na qual



**FIG. 6.19 A**, Uma menina com síndrome de Williams, ressaltando-se características faciais típicas: testa larga, fendas palpebrais pequenas, ponte nasal baixa, nostrilos antevertidos, filtro longo, bochechas cheias e boca relativamente grande com lábios cheios. **B**, Um angiograma ilustrando estenose aórtica supravalvar (estreitamento da aorta ascendente). (Cortesia do Dr. Mark Keating, University of Utah Health Sciences Center.)

um genitor contribuiu com duas cópias de um cromossomo e o outro não contribuiu com nenhuma. Se o genitor tiver contribuído com duas cópias de um dos homólogos, a condição é dita **isodissomia**. Se o genitor tiver contribuído com uma cópia de cada homólogo, é chamada de **heterodissomia**. Este fenômeno, só recentemente descoberto em seres humanos, pode surgir por vários modos. Por exemplo, uma concepção trissômica pode perder um dos cromossomos extras, resultando em um embrião que tem duas cópias do cromossomo doado por um genitor. A dissomia também pode surgir de uma concepção monossômica seguida de não-disjunção mitótica, produzindo células com duas cópias do cromossomo monossômico. A dissomia uniparental, embora um tanto rara, foi observada em várias condições além das síndromes de Prader-Willi e de Angelman. Incluem a fibrose cística (ver Cap. 4) e a síndrome de Beckwith-Wiedemann (ver Caps. 4 e 14).

## Duplicações

Uma trissomia parcial, ou uma **duplicação**, de material genético pode ser vista na prole de pessoas portadoras de uma translocação recíproca. As duplicações também podem ser causadas por crossing desigual durante a meiose, como está descrito para os loci de visão em cores ligados ao X (ver Cap. 5) e para a doença de Charcot-Marie-Tooth (ver Cap. 3). As duplicações tendem a produzir conseqüências menos graves que as deleções, novamente ilustrando o princípio de que uma perda de material genético é mais grave que um excesso de material genético.

▼ As duplicações podem surgir de crossing desigual ou podem ocorrer entre a prole de portadores de translocações recíprocas. As duplicações em geral produzem conseqüências menos graves que as deleções. ▲

### QUADRO 6.3 Síndromes de Microdeleção

Síndrome	Características Clínicas	Deleção Cromossômica
Prader-Willi	Retardo mental, baixa estatura, obesidade, hipotonia, face característica, pés pequenos	15q11-13
Langer-Giedion	Face característica, cabelos esparsos, exostose, retardo mental variável	8q24
Miller-Dieker	Lissencefalia, face característica	17p13,3
Anomalia velo-cárdio-facial de DiGeorge	Anomalia de DiGeorge/face característica, fenda palatina, defeito cardíaco	22q11
Smith-Magenis	Retardo mental, hiperatividade, características dismórficas, comportamento autodestrutivo	17p11,2
Williams	Distúrbio de desenvolvimento, face característica, estenose aórtica supravalvar	7q1
Aniridia/tumor de Wilms	Retardo mental, aniridia, predisposição a tumor de Wilms, defeitos genitais	11p13

## Cromossomos em Anel

As deleções às vezes ocorrem em ambas as pontas de um cromossomo. As partes restantes do cromossomo podem-se fundir e formar um **cromossomo em anel** (Fig. 6.20). O cariótipo de uma mulher com um cromossomo X em anel seria 46,X,r(X). Se o cromossomo em anel incluir um centrômero, poderá participar da multiplicação celular, mas sua estrutura pode criar dificuldades. Os cromossomos em anel são em geral perdidos, resultando em monossomia para o cromossomo em

pelos menos algumas células (pode ser visto o mosaicismos pelo menos o cromossomo em anel). Os cromossomos em anel fora descritos em pelo menos um caso para cada um dos autossomos humanos.

## Inversões

Uma **inversão** é o resultado de duas quebras em um cromossomo, seguida de reinserção do fragmento ausente em seu local original, mas em posição invertida. Assim, um cromossomo representado por ABCDEFG pode se tornar ABEDCFG após uma inversão. Quando a inversão inclui o centrômero, é chamada **inversão pericêntrica**. As inversões não envolvendo o centrômero são chamadas de **inversões paracêntricas**.

Assim como as translocações recíprocas, as inversões são um rearranjo estrutural balanceado. Conseqüentemente, raramente produzem doença no portador da inversão (lembre-se do Capítulo VIII produz grave hemofilia A). As inversões podem interferir na meiose, entretanto, produzindo anomalias cromossômicas na prole dos portadores de inversão. Como os cromossomos devem se alinhar em perfeita ordem durante a prófase I, um cromossomo com uma inversão deve formar uma alça para se parear com seu homólogo normal (Fig. 6.21). O crossing dentro desta alça pode resultar em duplicações ou deleções nos cromossomos das células filhas. Assim, a prole de pessoas portadoras de inversões têm em geral deleções cromossômicas ou duplicações. Avalia-se que cerca de uma por 1.000 pessoas seja portadora de

### COMENTÁRIO CLÍNICO 6.3

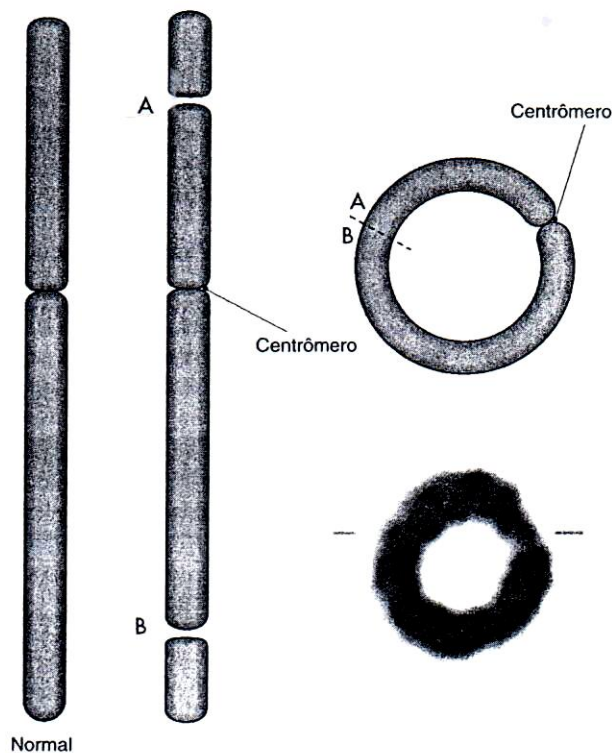
#### A ANOMALIA DIGEORGE, A SÍNDROME VELO-CÁRDIO-FACIAL E MICRODELEÇÕES DO CROMOSSOMO 22

A anomalia DiGeorge consiste em um padrão de defeitos estruturais e funcionais do timo, hipoparatiroidismo (função paratiroidiana reduzida), hipocalcemia secundária (cálcio sérico diminuído) e defeitos cardíacos conotrunciais. Este padrão é um complexo malformativo provavelmente causado por uma alteração da migração embrionária das células da crista neural para as estruturas em desenvolvimento do pescoço. Na década de 1980 foi descoberto que algumas crianças com a anomalia DiGeorge tinham uma deleção de parte do braço longo do cromossomo 22, em geral relacionada a uma translocação não balanceada entre este e outro cromossomo. Isto levou à hipótese de que genes no cromossomo 22 eram responsáveis pela anomalia DiGeorge. [www](http://www)

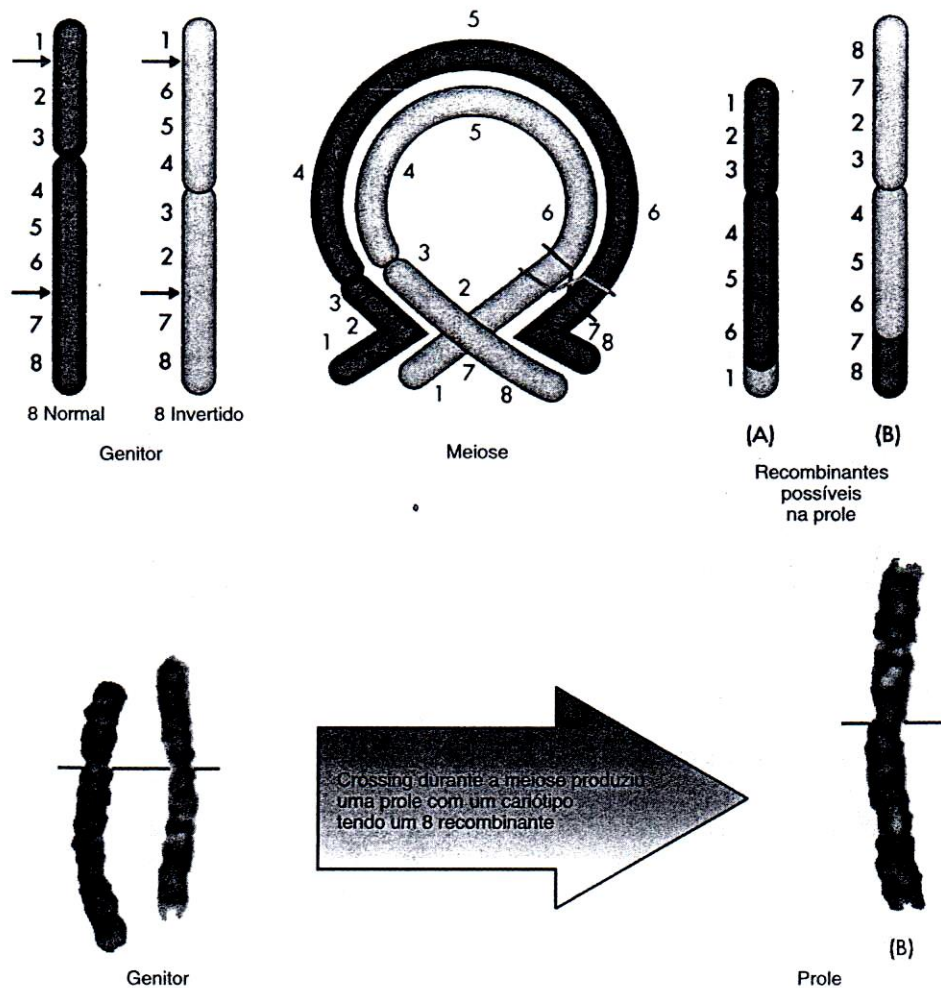
Independentemente deste trabalho, uma condição chamada síndrome velo-cárdio-facial (VCF), ou síndrome de Shprintzen, foi descrita no final da década de 1970. Esta síndrome autossômica dominante envolve anomalias do palato (velum), incluindo fendas, um aspecto facial característico, e, em alguns casos, doença cardíaca. Além disso, estes pacientes têm distúrbios de aprendizagem e retardo do desenvolvimento. Mais tarde foi descoberto que algumas pessoas com VCF tinham células T disfuncionais (estas células amadurecem no timo), e algumas tinham todas as características da anomalia DiGeorge. Isto sugere que a anomalia DiGeorge estava de algum modo relacionada à VCF.

A semelhança entre a anomalia DiGeorge e a VCF levou à hipótese de que ambas as condições eram causadas por anomalias do cromossomo 22. Os estudos de alta resolução de cromossomos, incluindo FISH, de pacientes com a anomalia DiGeorge e pacientes com VCF, revelaram pequenas deleções do cromossomo 22 em ambos os grupos. Esta análise também ajudou a reduzir a região crítica causadora de ambas as condições. Aproximadamente 90% das crianças com anomalia DiGeorge têm uma microdeleção da região 22q11.2, e cerca de 70% dos pacientes VCF têm a mesma microdeleção. Além disso, 15% das pessoas com defeitos conotrunciais isolados exibem esta deleção. Foi postulado que as alterações em um gene ou genes nesta região podem produzir um fenótipo variável, indo desde a anomalia DiGeorge até a síndrome VCF completa. É possível que a síndrome VCF seja uma síndrome de genes contíguos, e o gene ou genes causadores da anomalia DiGeorge sejam um subgrupo dos que causam a VCF.

Este exemplo ilustra como os estudos citogenéticos podem demonstrar potenciais relações biológicas entre síndromes genéticas. Novos estudos estão sendo feitos para identificar os genes individuais que causam a anomalia DiGeorge e a VCF.



**FIG. 6.20** Ambas as pontas de um cromossomo podem ser perdidas deixando pontas adesivas que se unem, formando um cromossomo em anel. É mostrado um cromossomo 12 em anel.



**FIG. 6.21** Uma inversão pericêntrica do cromossomo 8 causa a formação de uma alça durante o pareamento dos cromossomos homólogos na meiose. O crossing dentro desta alça pode produzir duplicações ou deleções de material cromossômico no gameta resultante. A prole, na parte inferior da figura, recebeu o cromossomo 8 recombinante de seu genitor.

uma inversão, e portanto corra risco de produzir gametas com duplicações ou deleções.

A Fig. 6.21 mostra um exemplo de uma inversão pericêntrica que ocorreu no cromossomo 8 (46,XX,inv[8]). Cerca de 5% da prole dos portadores desta inversão receberão uma deleção ou duplicação da parte distal de 8q. Esta combinação resulta na síndrome do 8 recombinante, relativamente bem descrita. [www](#)

▼ As inversões cromossômicas são uma anomalia estrutural relativamente comum, e podem ser ou pericêntricas (incluindo o centrômero) ou paracêntricas (não incluindo o centrômero). Os genitores com inversões são em geral fenotipicamente normais, mas podem ter uma prole com deleções ou duplicações. ▲

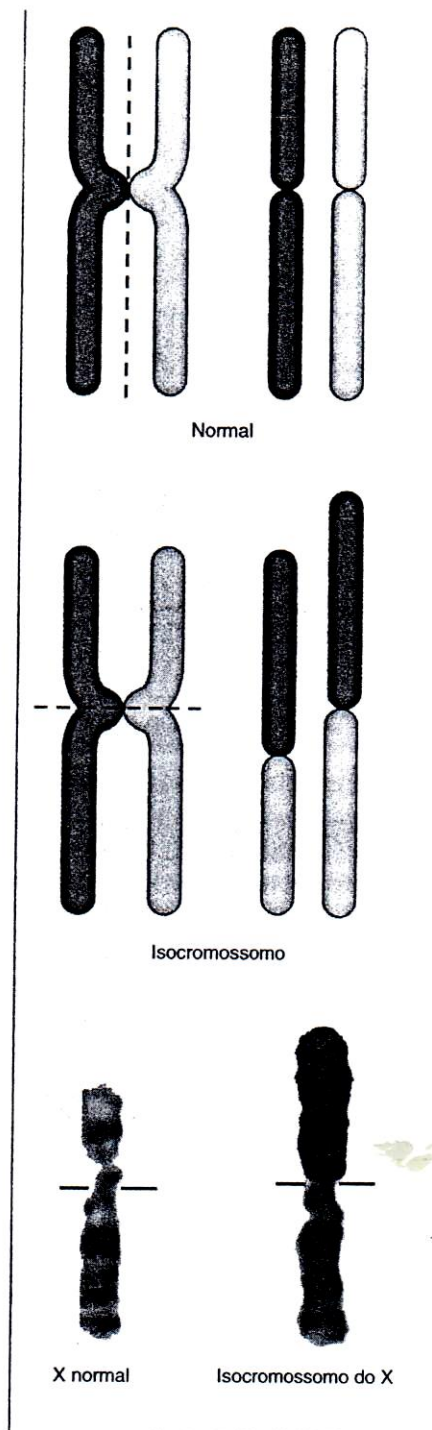
### Isocromossomos

Às vezes um cromossomo se divide em um eixo perpendicular a seu eixo usual de divisão (Fig. 6.22). O resultado é um **isocromossomo**, um cromossomo que tem duas cópias de um braço e nenhuma do outro. Como o material genético está substancialmente alterado, os isocromossomos da maioria dos autossomos são letais. A maioria dos isocromossomos observados em

nativos envolve o cromossomo X, e crianças com o isocromossomo Xq (46,X,i[Xq]) em geral têm características da síndrome de Turner. O isocromossomo de 18q, produzindo uma cópia extra do braço longo do cromossomo 18, foi observado em crianças com a síndrome de Edwards. Embora a maioria dos isocromossomos pareça ser formada por divisões erradas, eles também podem ser criados por translocações robertsonianas de cromossomos homólogos acrocêntricos.

### ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS E FENÓTIPOS CLÍNICOS

Como vimos, a maioria das anomalias autossômicas induz padrões consistentes de malformações múltiplas, pequenas anomalias e variações fenotípicas com graus diferentes de retardo de desenvolvimento. Embora as características individuais sejam em geral inespecíficas (p. ex., linhas simiescas podem ser vistas tanto na síndrome de Down quanto na trissomia do 18), o padrão geral de características é geralmente distinto o suficiente para permitir o diagnóstico clínico. Isto é especialmente verdadeiro nas síndromes cromossômicas bem conhecidas: de Down, de Edwards, de



**FIG. 6.22** Um isocromossomo se forma quando um cromossomo se parte em um eixo perpendicular a seu eixo usual de divisão. Isto produz um cromossomo apenas com os braços curtos e outro apenas com os braços longos. Um cromossomo X normal é comparado com um isocromossomo de Xq.

Patau e de Turner. Entretanto, há uma considerável variabilidade fenotípica mesmo dentro destas síndromes. Nenhum paciente tem todas as características. A maioria das malformações congênitas (p. ex., defeitos cardíacos) é vista em apenas algumas pessoas afetadas. Esta variabilidade fenotípica, e seu potencial diagnóstico errado, destaca a necessidade de se pedir um cariótipo sempre que as características sugerem uma anomalia cromossômica.

Geralmente, a base biológica desta variabilidade fenotípica é desconhecida, embora mecanismos como o mosaïcismo, que leva a uma expressão mais branda, estejam sendo descobertos. A base da expressão variável das síndromes cromossômicas será melhor compreendida à medida que os genes individuais envolvidos nestas anomalias forem identificados e caracterizados.

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

1. A maioria das anomalias cromossômicas (especialmente as que envolvem os autossomos) está associada a retardo de desenvolvimento nas crianças e retardo mental nas pessoas maiores. Isto reflete o fato de que um grande número de genes, talvez 30.000 ou mais, participem do desenvolvimento do sistema nervoso central. Assim, uma anomalia cromossômica, que tipicamente pode afetar centenas ou milhares de genes, muito provavelmente envolve genes que afetam o desenvolvimento do sistema nervoso.
2. As síndromes mais comuns envolvem alterações na morfogênese da face, as quais produzem características faciais específicas. Por este motivo os pacientes em geral se parecem mais entre si do que com os membros de sua família. Em geral as características faciais e pequenas anomalias da cabeça e pescoço são os melhores sinais para auxiliar no diagnóstico (ver Cap. 14).
3. O retardo de crescimento (baixa estatura e/ou pouco ganho de peso na lactância) é comumente visto nas síndromes autossômicas.
4. As malformações congênitas, especialmente os defeitos cardíacos congênitos, ocorrem com aumento de frequência na maioria dos distúrbios cromossômicos autossômicos. Estes defeitos ocorrem em padrões específicos. Por exemplo, enquanto os defeitos de canais AV e de septo ventricular são comuns em crianças com síndrome de Down, outros defeitos cardíacos congênitos, como coarctação aórtica ou hipoplasia (subdesenvolvimento) do ventrículo esquerdo, raramente são vistos nestas crianças, mas podem ser vistos nas que sofrem de síndrome de Turner.

As indicações clínicas mais comuns para uma análise cromossômica são as de um neonato com múltiplas malformações congênitas, ou uma criança com retardo de desenvolvimento. Um resumo das situações clínicas nas quais deve ser considerada uma avaliação cromossômica é dado no Boxe 6.1.

As anomalias cromossômicas resultam tipicamente em retardo de desenvolvimento, retardo mental, características faciais específicas e vários tipos de malformações congênitas. A despeito de alguma superposição de características fenotípicas, muitas anomalias cromossômicas podem ser diagnosticadas pelo exame clínico.

**BOXE 6.1****INDICAÇÕES PARA SE FAZER UMA ANÁLISE DE CROMOSSOMOS**

Pessoas com suspeita de síndrome cromossômica reconhecível  
(p. ex., síndrome de Down)

Padrão não reconhecível de duas ou mais malformações primárias

Genitália ambígua

Retardo mental ou atraso de desenvolvimento em crianças  
dismórficas ou com múltiplas anomalias físicas

Genitores e filhos de pessoas com:

Translocações

Deleções

Duplicações

Natimortos com:

Malformações

Sem motivo reconhecível para morte fetal

Mulheres com:

Baixa estatura proporcional e amenorréia primária

Homens com:

Testículos pequenos ou ginecomastia significativa

Suspeita de síndrome do X frágil