

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

**JESSIKA R. MASCENA**

**Estudos citogenéticos realizados no Hospital  
Universitário da UFSC no período de 2003 a 2008**

Este trabalho está de acordo com as normas do Comitê Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos. Aprovado pelo protocolo 159/09 do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC.

**FLORIANÓPOLIS - SC**

**2009**



JESSIKA R. MASCENA

Estudos citogenéticos realizados no Hospital  
Universitário da UFSC no período de 2003 a 2008

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Curso de Graduação em Ciências Biológicas  
da Universidade Federal de Santa Catarina.

Área de concentração: Citogenética Clínica.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Eliana Ternes Pereira.

Curso de Ciências Biológicas - UFSC

FLORIANÓPOLIS - SC

2009

À Deus, não por me guiar pelos melhores caminhos, mas por me guiar pelos caminhos que me dessem maior aprendizado.

Ao meu pai, por dedicar sua vida na educação e amor às suas filhas, e por financiar todas as minhas escolhas, mesmo sem apoiar algumas.

À minha mãe, por me ensinar que o esforço do trabalho é gratificante e por apoiar minhas escolhas, mesmo sem financiar algumas.

À minha irmã Chelly, por me ensinar a ser paciente com as pessoas, e me ajudar a entender que cada um tem seu tempo.

À minha bisavó (*in memoriam.*), que com simplicidade e amor ensinou-me a sinceridade e a encarar a realidade da vida.

À Jesus (Gustavo), por seu carinho e parceria.

## AGRADECIMENTOS

Para ajudar alguém, não basta querer... É necessário ter o que esse alguém necessita para ser ajudado e se disponibilizar a ajudá-lo. À todos que me ajudaram.

À Dra. Eliana Ternes Pereira, pela sua confiança, estímulo, disponibilidade e ensinamentos.

Aos pacientes e familiares, que foram o objetivo da realização do presente estudo.

Aos meus familiares e professores que me incentivaram nessa trajetória.

Aos familiares que eu pude escolher (amigos), pelo apoio, incentivo e diversão.

Aos técnicos de laboratório, Márcio Bello Cordeiro e José Luiz Eloi Almeida pela ajuda atenciosa.

Obrigada!

“Todo o interesse pela doença e pela morte nada mais é do que outra forma de expressão do interesse pela vida.”

Thomas Mann (1875 – 1955)

---

## RESUMO

Mascena, J. R. *Estudos citogenéticos realizados no Hospital Universitário da UFSC no período de 2003 a 2008*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. Florianópolis: Curso de Graduação de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina. 2009. 46p.

Neste trabalho apresento os resultados obtidos no período de seis anos referentes aos estudos citogenéticos realizados pelo Núcleo de Genética Clínica (NGC) do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC). Determinar a frequência de anomalias cromossômicas entre os pacientes atendidos no NGC do Hospital Universitário da UFSC no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2008, caracterizando as principais alterações cromossômicas encontradas neste período.

Análise retrospectiva dos registros referentes aos exames de cariótipos de 302 pacientes atendidos pelo Núcleo de Genética Clínica do Hospital Universitário da UFSC no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2008.

As anomalias cromossômicas foram identificadas em 27,18% dos pacientes analisados no NGC que obtiveram sucesso no crescimento da cultura, sendo as anomalias numéricas as mais freqüentes (65,4%). Com relação às anormalidades cromossômicas, as autossômicas que causam síndromes específicas foram as mais freqüentes, caracterizadas pelas trissomias dos cromossomos 21 (33,2%), 18 (9%) e 13 (3,9%) e monossomia 5p (2,6%). Das anormalidades sexuais que caracterizam síndromes específicas a mais freqüente foi a síndrome de Turner (17,7%), seguido pela síndrome de Klinefelter (7,7%), um caso de Duplo Y (1,3%) e um Homem XX (1,3%). As anormalidades cromossômicas estruturais que caracterizam síndromes inespecíficas ocorreram somente nos cromossomos autossômicos sendo os casos mais freqüentes de translocações (15,6%), e de inversões (5,1%). Foram identificados ainda um caso de isocromossomo 12p (1,3%) e um caso de deleção 9p (1,3%). Frequência de anomalias cromossômicas encontradas no presente trabalho enfatiza a importância dos exames citogenéticos, significantes na investigação de síndromes específicas e inespecíficas encontradas em pacientes atendidos nos serviços de genética, promovendo aconselhamento genético adequado aos pacientes e familiares.

Descritores: Anomalias cromossômicas. Citogenética. Genética Clínica.

---

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1:</b> Distribuição anual dos resultados de cariótipos dos 287 pacientes realizados no período de 2003 a 2008 .....	32
<b>Gráfico 2:</b> Freqüência das anomalias cromossômicas encontradas em 78 pacientes no período de 2003 a 2008 .....	33
<b>Gráfico 3:</b> Freqüência das síndromes encontradas em 78/287 pacientes no período de 2003 a 2008 .....	35
<b>Gráfico 4:</b> Número de indicações clínicas dos 18 pacientes portadores de síndromes inespecíficas no período de 2003 a 2008 .....	42
<b>Gráfico 5:</b> Freqüência dos encaminhamentos para realização do exame de cariótipo referente aos 78 pacientes com anomalias cromossômicas .....	43
<b>Gráfico 6:</b> Relação de 40/78 pacientes com anomalias cromossômicas e suas respectivas regiões residenciais .....	45

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Estudos citogenéticos das anomalias autossômicas que caracterizam síndromes específicas encontradas em 38 pacientes no período de 2003 a 2008 .....	36
<b>Tabela 2:</b> Estudos citogenéticos das anomalias sexuais que caracterizam síndromes específicas encontradas em 22 pacientes no período de 2003 a 2008 .....	38
<b>Tabela 3:</b> Estudos citogenéticos das anomalias estruturais autossômicas que caracterizam que anomalias inespecíficas encontradas em 18 pacientes no período de 2003 a 2008 .....	41
<b>Tabela 4:</b> Distribuição dos 78 pacientes com anomalias cromossômicas em relação as classes etárias .....	44

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Distribuição geográfica das residências dos 40 pacientes atendidos pelo NGC no período 2003 a 2008 .....	45
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	1
<b>1.1. Histórico</b>	1
<b>1.2. Métodos de estudo dos cromossomos</b>	2
<b>1.3. Classificação cromossômica</b>	3
<b>1.4. Heteromorfismos cromossômicos</b>	4
I. Polimorfismos	4
II. Sítios frágeis	5
<b>1.5. Anomalias cromossômicas</b>	6
I. Anomalias cromossômicas numéricas	7
II. Anomalias cromossômicas estruturais	9
III. Complementos cromossômicos	11
<b>1.6. Principais anomalias causadas por desequilíbrio dos cromossomos</b>	11
I. Trissomia do cromossomo 21 ou Síndrome de Down	12
II. Trissomia do cromossomo 18 ou Síndrome de Edwards	13
III. Trissomia do cromossomo 13 ou Síndrome de Patau	15
IV. Monossomia X ou síndrome de Turner	17
V. Síndrome de Klinefelter	18
VII. Síndrome XYY	20
VIII. Homens 46, XX	21
IX. Síndrome do X frágil	21



X. Monossomia 5p ou síndrome do <i>Cri-du-chat</i>	23
1.7. Núcleo de Genética Clínica da UFSC	24
2. JUSTIFICATIVA	25
3. OBJETIVOS	27
3.1. Objetivo principal	27
3.2. Objetivos secundários	27
4. MÉTODOS	28
4.1. Casuística	28
4.2. Obtenção de metáfases	29
4.3. Estudo citogenético	29
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
5.1. Freqüência das anomalias cromossômicas encontradas no NGC	31
5.2. Anomalias cromossômicas observadas no NGC	33
5.3. Anomalias autossômicas que caracterizam síndromes específicas	35
5.4. Anomalias dos cromossomos sexuais que caracterizam síndromes específicas	38
5.5. Anomalias estruturais autossômicas que caracterizam síndromes inespecíficas	40
5.6. Aspectos gerais da população acometida por anomalias cromossômicas atendidos pelo NGC	43
5.7. Importância do NGC à população catarinense	46
6. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES	47
7 REFERÊNCIAS CITADAS	50

# **1. INTRODUÇÃO**

## **1.1. Histórico**

A Citogenética é uma ciência aplicada que tem suas raízes na biologia e que sobrepõe os conhecimentos da biologia celular e da genética, estudando a estrutura e mecanismos celulares através da constituição genética da célula (os cromossomos).

O enfoque citológico da genética constitui-se principalmente de estudos microscópicos dos cromossomos (GRIFFITHS *et al.*, 2006), de seu comportamento e das anormalidades cromossômicas (PASTERNAK, 2002). O estudo dos cromossomos revela informações valiosas sobre a constituição genética de uma pessoa, porque cada cromossomo normal tem uma morfologia e um tamanho muito constante (SOLARI, 1999). As primeiras idéias sobre cromossomos surgiram no fim do século XIX, quando os primeiros estudos sobre mitose foram realizados (KAVALCO, 2009). O primeiro cientista, entretanto, a descrever o processo da divisão celular mitótica de forma clara foi o zoólogo alemão Anton Schneider, em 1873 (KAVALCO, 2009).

No desenvolver histórico da citogenética cabe destacar dois períodos. O primeiro período – Citogenética Clássica - começou em 1902, com a hipótese de que os fatores responsáveis pela transmissão de características estavam localizados nos cromossomos, formulada por Boveri e Sutton (LACADENA, 1996). A citogenética humana teve seu maior desenvolvimento nos anos posteriores à Segunda Guerra Mundial (LACADENA, 1996).

Até 1956 acreditava-se que seres humanos possuíam 48 cromossomos, inferido a partir da determinação anterior e exata da existência de 48 cromossomos nos chimpanzés (MICKLOS & FREYER, 2005). Nesta data, Tjio e Levan demonstraram a presença de 46 cromossomos na célula somática humana (LACADENA, 1996).

A partir de 1950, a Citogenética Clássica foi caracterizada por inúmeras elaborações de técnicas, algumas utilizadas até hoje. Com a incorporação de técnicas e metodologias moleculares, iniciou-se um segundo período: o da

Citogenética Molecular que por sua vez, aumentou a resolução das análises cromossômicas e a especificidade do diagnóstico (LACADENA, 1996).

## **1.2. Métodos de estudo dos cromossomos**

A análise citogenética é realizada a partir do estudo do cariótipo: descrição de um conjunto de cromossomos, incluindo a contagem do número total e as características morfológicas distintivas dos mesmos (PASTERNAK, 2002).

É possível realizar análises cromossômicas com uma variedade de tecidos, porém a preferência é o cultivo de linfócitos de sangue periférico. Este método é rápido, econômico e fornece o número adequado de células em divisão (SOLARI, 1999).

Após a cultura de linfócitos, as células em metáfase passam pelo processo de bandeamento (técnica de coloração de cromossomos em padrão característico de bandas transversais) (THOMPSON & THOMPSON, 2002).

O bandeamento com quinacrina (bandeamento Q) foi o primeiro método a ser utilizado para produzir padrões específicos de bandeamento, porém, nos dias de hoje este método é pouco utilizado em comparação com o bandeamento Giemsa (bandeamento G), que produz o mesmo padrão de banda do bandeamento Q (JORDE, *et al.*, 2000).

O bandeamento reverso (bandeamento R) resulta em bandas claras e escuras, inversamente proporcional ao padrão visto nos bandeamentos Q e G, sendo este método particularmente útil para corar as partes distais dos cromossomos. <sup>(8)</sup> O bandeamento T identifica um subgrupo de bandas R que se concentram especialmente nos telômeros (STRACHAN & READ, 2002).

Bandeamento C (centrômero) cora a heterocromatina constitutiva, que geralmente fica próxima aos centrômeros e a coloração NOR (região organizadora do nucléolo) destaca os satélites e pedículos dos cromossomos acrocêntricos (JORDE, *et al.*, 2000).

O bandeamento G de alta resolução é utilizado quando há necessidade de identificar anomalias cromossômicas muito pequenas e específicas e envolve a coloração dos cromossomos durante a prófase ou início de metáfase (prometáfase), antes que eles atinjam a condensação máxima, o que resulta em cromossomos mais distendidos (JORDE, *et al.*, 2000).

O progresso mais importante nos últimos anos foi o desenvolvimento da tecnologia da Hibridização *in situ* por Fluorescência – FISH (BORGES OSÓRIO & ROBINSON, 2001). A técnica FISH não deve ser confundida com uma técnica de coloração: se trata de uma técnica de detecção específica de seqüências de bases de DNA (ou RNA) (SOLARI, 1999), onde, a sonda marcada se hibridiza a cromossomos metafásicos, profásicos ou interfásicos (JORDE, *et al.*, 2000).

Na Hibridização Genômica Comparativa (CGH), o DNA é marcado diferencialmente de fontes controle e posteriormente é hibridizado a cromossomos metafásicos normais (JORDE, *et al.*, 2000).

A Citometria de Fluxo se baseia na ligação diferencial de corantes fluorescentes a seqüências específicas de DNA (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001). Através da citometria de fluxo é possível separar os cromossomos ou as células ativadas por fluorescência, resultando no cariótipo de fluxo (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001).

Através da aplicação dos conhecimentos da Citogenética (Clássica e/ou Molecular) é possível diagnosticar fenótipos específicos, manifestações clínicas inespecíficas e prevenir doenças resultantes de alterações cromossômicas de um modo mais eficaz.

### **1.3. Classificação cromossômica**

Em condições normais, existem 46 estruturas (23 pares) microscópicas semelhantes a um filamento, denominadas de cromossomos, no núcleo do zigoto. Os autossomos humanos metafásicos são enumerados de 1 a 22 em ordem decrescente de comprimento (com exceção dos cromossomos 21 e 22). Para complementar os 22 pares, somam-se a estes, os cromossomos sexuais. Nas mulheres os cromossomos sexuais são morfologicamente idênticos, e são designados como cromossomos X. Nos homens, os cromossomos sexuais consistem de um cromossomo X e um cromossomo específico do sexo masculino, denominado Y (PASTERNAK, 2002).

Até a década de 70 os cromossomos eram identificados com base no seu tamanho e na posição do centrômero. Isso permitia classificar os cromossomos em grupos, mas não permitia identificar pequenas alterações estruturais. As técnicas de bandeamento cromossômico possibilitaram a classificação individual de todos os 23

pares de cromossomos, o que facilitou as avaliações impedindo ambigüidades (STRACHAN & READ, 2002).

O Sistema Internacional para Nomenclatura em Citogenética Humana (ISCN) é estabelecido pelo Comitê Permanente de Nomenclatura em Citogenética Humana. A terminologia para cromossomos bandeados foi decidida em um encontro em Paris, em 1971, e é frequentemente mencionada como a nomenclatura de Paris (STRACHAN & READ, 2002).

O sistema de numeração das bandas foi inicialmente criado quando existiam aproximadamente quatrocentas bandas para todo um conjunto cromossômico haplóide humano. Características morfológicas e distintas (marcos) foram utilizadas para designar cada região cromossômica. Na medida em que o número de bandas identificáveis com precisão pelos métodos de coloração aumentou de 400 para 500 e finalmente para 850, constatou-se que várias das bandas originais constituíam-se de mais de uma banda (PASTERNAK, 2002)

#### **1.4. Heteromorfismos cromossômicos**

A variação individual no conteúdo do DNA (que é herdável) é chamada de heteromorfismos e são exemplos de polimorfismos genéticos (CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993; STRACHAN & READ, 2002)

##### **I. Polimorfismos**

As variações cromossômicas relacionadas com as regiões heterocromáticas já eram conhecidas antes do advento das técnicas de bandas, mas no final da década de sessenta, e início da década de setenta, diversas técnicas de bandas conduziram a um interesse crescente nos polimorfismos relacionados com a heterocromatina constitutiva. Sendo assim foi possível determinar com segurança toda a sua variabilidade (ALMEIDA, 1990). As regiões polimórficas são caracterizadas principalmente por apresentarem DNA repetitivo e serem herdadas de forma mendeliana (MOREIRA & FERRARI, 1986).

Os polimorfismos são observados na população geral, sendo responsáveis pela diversidade humana, produzindo diferentes fenótipos (como o sistema ABO), e podendo influenciar diretamente sobre os fatores de risco associados a doenças,

como câncer, imunodeficiências e alguns tipos de retardo mental (ROCHA *et al.* 2007; ALMEIDA, 1990; MOREIRA & FERRARI, 1986; BIEGUELMAN, 2008b). Alguns autores acreditam que se os polimorfismos cromossômicos têm alguma influência no processo reprodutivo, este não está associado na produção de espermatozoides, mas, eventualmente, a outros níveis como a formação aneuplóide de gametas por interferência na separação anafásica dos cromossomos (ALMEIDA, 1990).

As variações morfológicas das zonas constituídas por heterocromatina constitutiva são freqüentes nas regiões de heterocromatina centromérica dos cromossomos 1, 9 e 16, na região distal do braço longo do cromossomo Y, e na região dos satélites, de cromossomos acrocêntricos (THOMPSON & THOMPSON, 2002; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993; ALMEIDA, 1990).

O polimorfismo mais comum está relacionado ao comprimento do braço longo do cromossomo Y. Cerca de 10% dos homens têm um cromossomo Y maior ou menor que o comum (CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993).

Os cromossomos acrocêntricos são altamente polimórficos (ALMEIDA, 1990; MOREIRA & FERRARI, 1986) quanto ao tamanho dos braços curtos, número e tamanho dos satélites e das regiões organizadoras do nucléolo (com maior freqüência na região 15p, associada a retardo mental) (MOREIRA & FERRARI, 1986).

## II. Sítios Frágeis

Constricções secundárias, não centroméricas, podem ser particularmente suscetíveis a quebras cromatídicas. Estas regiões são denominadas sítios frágeis. Existem aproximadamente 20 sítios frágeis comuns que podem ser induzidos em qualquer cromossomo sob certas condições de cultura celular; destes, apenas um não é autossômico (CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993).

Os sítios frágeis podem ser vistos através de preparações citológicas não coradas e distendidas dos cromossomos (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001).

<sup>(10)</sup> A tendência de quebra nessas regiões pode estar associada a patologias, como na Síndrome do X-frágil (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001).

### 1.5. Anomalias cromossômicas

A estabilidade do número e da morfologia dos cromossomos em qualquer organismo é considerada um dos principais fatores para o seu desenvolvimento harmonioso, que resulta em um indivíduo física e psicologicamente normal (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001).

Estima-se que as anomalias cromossômicas sejam responsáveis por mais de 60 síndromes identificáveis, ocorrendo com mais frequência que todos os distúrbios monogênicos juntos (MORAES, *et al.*, 2005). As doenças genéticas cromossômicas são causa significativa de malformações congênitas, retardo físico e mental, entre outras características biológicas humanas anormais (VASCONCELOS, 2007).

As análises cromossômicas de populações definidas têm permitido detectar as causas de muitos defeitos, em fetos e abortos espontâneos (VASCONCELOS, 2007).

Estima-se que cerca de 0,7 a 1% dos nativos são afetados por anomalias cromossômicas (VASCONCELOS, 2007; MORAES, *et al.*, 2005). Além de acometer 8,1% de todas as gestações reconhecidas clinicamente (VASCONCELOS, 2007), 2% das gestações em mulheres com mais de 35 anos, <sup>(16)</sup> e representar uma frequência aproximada de 6% de natimortos (VASCONCELOS, 2007), as anomalias cromossômicas são uma das principais causas de letalidade no primeiro trimestre do desenvolvimento fetal que leva ao aborto espontâneo em aproximadamente 50% dos casos (VASCONCELOS, 2007; MORAES, *et al.*, 2005).

As anomalias cromossômicas podem ser numéricas ou estruturais, atingir um ou mais autossomos, cromossomos sexuais ou ambos simultaneamente (THOMPSON & THOMPSON, 2002).

Uma anomalia cromossômica pode estar presente em todas as células do corpo (anomalia constitucional) ou em apenas algumas células ou tecidos (anomalia somática). As anomalias constitucionais devem estar presentes muito cedo no desenvolvimento, sendo muito provavelmente, o resultado de um espermatozóide ou de um óvulo anormal, uma fertilização anormal ou de um evento anormal na fase embrionária inicial. Um indivíduo com anomalia cromossômica somática geralmente apresenta mosaicismo, contendo diferentes constituições cromossômicas celulares, provenientes do mesmo zigoto (STRACHAN & READ, 2002). O ciclo de divisão

celular é responsável pela distribuição adequada de todo o complemento cromossômico e consiste em uma série de eventos coordenados, denominados de fases G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub> e Mitose. A Meiose (M) é o evento responsável pela formação dos gametas com um membro de cada par cromossômico (PASTERNAK, 2002).

As anomalias cromossômicas numéricas durante a fase de divisão celular ou no processo meiótico podem produzir células com ausência de um cromossomo ou com cromossomos extras. As células somáticas tendem a não subsistir com essas anomalias, embora possam, em alguns casos, dar origem a indivíduos com aneuploidias cromossômicas ou ocorrerem em células cancerosas na vida pós natal. Além das anomalias numéricas, segmentos dos cromossomos podem ser alterados por fatores diversos, como deleção, inversões e translocação, entre outros (PASTERNAK, 2002; THOMPSON & THOMPSON, 2002).

### I. Anomalias cromossômicas numéricas

Há três classes de anomalias cromossômicas numéricas distintas: as mixploidias, as poliploidias e as aneuploidias.

A **mixploidia** inclui o mosaicismo, onde um indivíduo possui duas ou mais linhagens celulares geneticamente diferentes, todas derivadas de um único zigoto; e o quimerismo, onde o indivíduo tem duas ou mais linhagens diferentes, derivadas de diferentes zigotos. <sup>(9, 17)</sup> Anomalias que seriam letais na forma constitucional, em mosaicos podem ser compatíveis com a vida (STRACHAN & READ, 2002).

**Poliploidia** é a presença de um conjunto completo de cromossomos extras em uma célula. As condições de poliploidia observadas em humanos são a triploidia (69 cromossomos no núcleo de cada célula) e a tetraploidia (92 cromossomos em cada núcleo celular) (JORDE *et al.*, 2000). Nas gestações humanas cerca de 1 a 3% são triplóides, frequentemente causado por dispermia (quando dois espermatozoides fertilizam o mesmo óvulo), outras vezes a causa é um gameta diplóide (por falha meiótica) (STRACHAN & READ, 2002), ou pela fusão de um ovócito e um glóbulo polar, e pela subsequente fertilização. (JORDE *et al.*, 2000). Devido às múltiplas anomalias causadas pela triploidia a grande maioria dos conceptos é abortada espontaneamente, sendo vista apenas em cerca de 1/10.000 nativos (STRACHAN & READ, 2002; JORDE *et al.*, 2000). A tetraploidia é mais rara e sempre letal, geralmente, é ocasionada por um erro na primeira divisão.



Embora a poliploidia constitucional seja rara e letal, todas as pessoas normais têm algumas células poliplóides (STRACHAN & READ, 2002).

O mosaicismo diplóide/triplóide é uma condição mais rara e menos grave que a triploidia pura, onde as distribuições das linhagens ocorrem em graus variados, na qual o afetado pode sobreviver além do período neonatal. A poliploidia pode ser caracterizada pelos seguintes fenótipos: retardo mental, retardo do crescimento pré e pós-natal, sindactilia de dedos e artelhos, hipotonia e obesidade, dismorfismos craniofaciais com fissuras palpebrais para baixo, fronte proeminente, micrognatia e depressão da ponte nasal. Outras características fenotípicas podem ser apresentadas como genitália ambígua, dependendo do complemento do sexo cromossômico das duas células presentes (VASCONCELOS, 2007).

**Aneuploidia** é a presença de ou mais cromossomos individuais excedentes ou ausentes em um conjunto cromossômico. Consistem principalmente em monossomias (ausência de uma cópia de um determinado cromossomo) e em trissomias (presença de três cópias de um dado cromossomo) (STRACHAN & READ, 2002). Podem acometer os cromossomos autossômicos ou os sexuais (STRACHAN & READ, 2002; JORDE *et al.*, 2000). As aneuploidias são as anomalias numéricas mais freqüentes e clinicamente significativas encontradas nos seres humanos (VASCONCELOS, 2007). As células cancerosas frequentemente apresentam alto grau de aneuploidias, com múltiplas anormalidades cromossômicas.

As células aneuplóides podem se originar por três processos etiológicos: não-disjunção, mosaicismo e translocações.

A causa mais comum de aneuploidia é a não-disjunção meiótica (JORDE *et al.*, 2000). A não-disjunção consiste na falha em separar cromossomos pareados na anáfase da meiose I (MI), ou falha de separar cromátides-irmãs na meiose II (MII) ou na mitose (STRACHAN & READ, 2002; JORDE *et al.*, 2000). A não-disjunção materna ocorre com maior freqüência geralmente durante a MI. A não-disjunção paterna é menos comum; com raras exceções nos casos de homens 47, XXY, em que a origem materna e paterna está dividida igualmente (VASCONCELOS, 2007). O resultado da não-disjunção são as trissomias livres dos autossomos (geralmente as mais freqüentes), monossomia X, trissomia X, duplo Y e síndrome de Klinefelter.

Na meiose a não disjunção produz gametas com 22 ou 24 cromossomos, que após a fertilização resultam em zigotos monossômicos ou trissômicos, respectivamente. Na mitose a não-disjunção produz um mosaico (STRACHAN &

READ, 2002), que consiste em uma linhagem celular com trissomia e uma diplóide, originada de um conceito trissômico seguido de perda do cromossomo extra em algumas células durante a mitose do embrião (JORDE *et al.*, 2000; SOLARI, 1999; THERMAN E SUSMAN, 1996).

As trocas durante a recombinação, que ocorrem muito perto do centrômero ou dos telômeros, e um aumento na frequência de recombinação na região pericentrométrica do cromossomo parecem estar mais suscetíveis ao erro de não-disjunção (VASCONCELOS, 2007). Na anáfase tardia, um cromossomo ou uma cromátide deixa de ser incorporado em um núcleo filho, na divisão celular, por ter movimentação tardia durante a anáfase. Os cromossomos que não ingressam no núcleo de uma célula-filha são perdidos (STRACHAN & READ, 2002). As translocações são ocasionadas devido à fecundação de uma célula germinal que carrega uma translocação balanceada e um dos homólogos (THOMPSON & THOMPSON, 2002; SOLARI, 1999; LACADENA, 1996).

## II. Anomalias cromossômicas estruturais

Além da perda e ganho de cromossomos inteiros, à medida que se formam os gametas, partes dos cromossomos podem ser duplicadas, deletadas, ou a disposição de partes de cromossomos podem ser alteradas (JORDE *et al.*, 2000). As anomalias cromossômicas estruturais resultam de erros de reparação de quebras cromossômicas ou do mau funcionamento do sistema de recombinação. <sup>(9)</sup> Os rearranjos estruturais podem envolver um ou mais cromossomos; quando o rearranjo ocorre no mesmo cromossomo, é classificado como intracromossomal, e, quando ocorre entre os cromossomos, como intercromossomal (VASCONCELOS, 2007).

As anomalias estruturais podem ser denominadas em balanceadas (quando o rearranjo não produz perda ou ganho de material cromossômico) ou não-balanceadas (quando o rearranjo causa ganho ou perda de material cromossômico) (JORDE *et al.*, 2000).

De uma forma geral, as anomalias cromossômicas balanceadas não produzem graves conseqüências para a saúde. As anomalias cromossômicas não-balanceadas, entretanto, podem produzir condições graves, e algumas letais (JORDE *et al.*, 2000). Cromossomos com um único centrômero podem propagar-se com estabilidade em sucessivas divisões mitóticas mesmo que sejam

estruturalmente anormais. A recombinação meiótica entre cromossomos com pareamento errado é causa comum de translocações, especialmente na espermatogênese (STRACHAN & READ, 2002).

Os cromossomos podem ser alterados por deleção, duplicação, inversão, translocação, isocromossomos e quebras (normalmente associadas a sítios frágeis).

Estudos recentes mostram que as microdeleções são causadas por várias seqüências repetidas, e que estas poderiam estar causando um *crossing* desigual, o que promoveria duplicações e deleções da região delimitada pelos elementos repetidos (THOMPSON & THOMPSON, 2002). A deleção é causada por uma ou duas quebras cromossômicas, e subsequente perda de determinado segmento de material genético (JORDE *et al.*, 2000). Duplicação é a presença a mais de um mesmo segmento de um cromossomo, estas são mais comuns e menos prejudiciais que as deleções (JORDE *et al.*, 2000).

As inversões podem ser pericêntricas (quando inclui o centrômero) ou paracêntricas (quando não envolvem o centrômero) e são resultado de duas quebras em um cromossomo, seguida de reinserção do fragmento em seu local original, mas em posição invertida (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001)

Nos seres humanos as translocações balanceadas representam uma das anomalias mais comuns, com prevalência de pelo menos 1/500 pessoas. As translocações ocorrem por troca de material genético entre cromossomos não homólogos (JORDE *et al.*, 2000). Existem dois tipos básicos de translocações: recíprocas (quando há quebra em dois cromossomos diferentes e seu material é mutuamente trocado), robertsonianas (quando há perda dos braços curtos de dois cromossomos não homólogos, e os braços longos se fundem no centrômero formando um só cromossomo) (JORDE *et al.*, 2000) e um tipo raro de translocação não-recíproca, denominado inserção (que envolve três quebras cromossômicas, com um segmento sendo removido de um cromossomo e, depois sendo inserido em uma região de ruptura de um cromossomo não homólogo) (THOMPSON & THOMPSON, 2002).

Os isocromossomos são resultados de um cromossomo que se divide em um eixo perpendicular a seu eixo de divisão usual, acarretando em um cromossomo que tem duas cópias de um braço e nenhuma do outro (JORDE *et al.*, 2000).

### III. Complementos cromossômicos

Além do número cromossômico e estrutura correta, os cromossomos necessitam ter origem parental correta. A diploidia uniparental (genomas originados do mesmo genitor) e a dissomia uniparental (cromossomos homólogos originados do mesmo genitor) podem ser patogênicos se tiverem origem parental errada (STRACHAN & READ, 2002).

Na dissomia uniparental, se o genitor contribuir com duas cópias de um dos homólogos, a condição é dita isodissomia, se o genitor tiver contribuído com uma cópia de cada homólogo é denominada de heterodissomia. A dissomia uniparental pode surgir, por exemplo, através de uma concepção trissômica, onde se perdeu um dos cromossomos extras, resultando em um embrião que tem duas cópias do cromossomo doado por um genitor ou através de uma concepção monossômica seguida de não disjunção mitótica, produzindo células com duas cópias do cromossomo monossômico (JORDE *et al.*, 2000).

#### **1.6. Principais anomalias causadas por desequilíbrio dos cromossomos**

Nenhuma anomalia fenotípica é exclusiva de uma determinada síndrome, porém, quase todas as anomalias cromossômicas, tanto numéricas quanto estruturais, incluem o retardo mental em seus quadros clínicos, associado com outros fenótipos anômalos que permitem a caracterização de determinada síndrome (THERMAN & SUSMAN, 1996).

Algumas anomalias cromossômicas podem gerar síndromes específicas, com fenótipo distinguível e característico, ou síndromes inespecíficas, com fenótipos pouco distinguíveis devido a individualização destas anomalias e conseqüentemente baixa freqüência. As síndromes específicas ou inespecíficas podem ser confirmadas através do exame de cariótipo.

Para a descrição geral e melhor compreensão das síndromes foram selecionadas as anomalias cromossômicas suspeitadas ou encontradas pelo NGC, e que também são as mais comuns e freqüentemente abordadas na literatura.

## I. Trissomia do cromossomo 21 ou síndrome de Down

O fenótipo da síndrome foi descrito pela primeira vez em 1866 por Langdon Down, mas foi somente em 1959 que Lejeune e colaboradores identificaram a causa citogenética da doença (SOLARI, 1999). A síndrome é descrita como a menos agressiva dentre as trissomias autossômicas, pois, apesar das manifestações clínicas, os pacientes com a síndrome alcançam certa independência (THERMAN & SUSMAN, 1999).

### Incidência e etiologia

Na citogenética pode ser caracterizada através de: trissomia livre do cromossomo 21, translocação, e mosaicismo (envolvendo o cromossomo 21).

Em média, 95% dos casos de síndrome de Down são decorrentes de trissomia livre do cromossomo 21 (cariótipo 47 XX ou XY + 21) e 75 a 80% dos casos ocorrem devido a não-disjunção na meiose materna (JORDE *et al.*, 2000).

Em mulheres onde a idade materna é de 20 a 24 anos a incidência para trissomia livre é de 1/1.550, (THOMPSON & THOMPSON, 2002), porém, o risco aumenta com a idade materna ou/e paterna; para mulheres com 35 anos o risco de recorrência é de 1/350; para mulheres com mais de 45 o risco sobe para 1/25 (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001). O risco de recorrência é de 1% (não importando a idade materna) (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001).

As translocações acometem de 4 a 5% dos casos, e são geralmente do tipo robertsonianas, sendo as mais freqüentes as que envolvem um cromossomo acrocêntrico grande e o cromossomo 21, e as que afetam dois cromossomos acrocêntricos pequenos (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; SOLARI, 1999).

A maioria das translocações determinantes de síndrome de Down ocorre esporadicamente, ou seja, não é transmitida por intermédio de genitores com uma translocação equilibrada (BEIGUELMAN, 1982a), apenas 4% dos casos herdam a cópia extra do cromossomo 21 de um dos genitores que é portador de uma translocação balanceada envolvendo o cromossomo 21 (CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993). Entre pacientes com translocação t(21<sub>q</sub>G<sub>q</sub>) 96% são casos esporádicos (BEIGUELMAN, 1982a).

O mosaicismos pode ser observado em cerca de 1 a 3% dos nativos com trissomia 21, e consiste em uma linha celular com trissomia e uma diplóide, originada de um conceito trissômico seguido de perda do cromossomo extra em algumas células durante a mitose do embrião (JORDE *et al.*, 2000).

A incidência à concepção é muito maior que a incidência geral de nascimentos de trissomia 21 (um por 700 nativos), no entanto, mais de 60% são abortados espontaneamente e cerca de 20% são natimortos (CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993). Estima-se que aproximadamente 75 a 80% das crianças com síndrome de Down sobrevivem até os dez anos (JORDE *et al.*, 2000).

### Características clínicas

Os aspectos clínicos mais freqüentes envolvem deficiência mental de grau variável, fendas palpebrais achatadas, hipotonia, ocapício e faces achatadas, mãos e pés tendem a ser largos e curtos, baixa estatura, genitais externos pouco desenvolvidos, língua protusa e manchas de Brushfield na íris (STRACHAN & READ, 2002; BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; JORDE *et al.*, 2000; SOLARI, 1999).

Manifestações clínicas como risco aumentado de desenvolver leucemia aguda (20 vezes que a população normal) (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001) e atresia do esôfago, duodeno ou ânus, podem ser observadas (JORDE *et al.*, 2000; SOLARI, 1999). As infecções respiratórias são comuns e pelo menos 40% deles nascem com defeitos cardíacos estruturais (JORDE *et al.*, 2000).

Do ponto de vista psicológico são alegres, obedientes, podem ter sentido musical e não são agressivos (SOLARI, 1999). Estudos apontam forte evidência de que um ambiente enriquecido pode produzir significativas melhoras na função intelectual (JORDE *et al.*, 2000).

## II. Trissomia do cromossomo 18 ou síndrome de Edwards

A trissomia 18 é a segunda trissomia autossômica mais comum (THOMPSON & THOMPSON, 2002), foi descrita pela primeira vez em 1960, por Edwards e colaboradores (JORDE *et al.*, 2000).

Incidência e etiologia

Os exames citogenéticos caracterizam a síndrome de Edwards através da trissomia livre do cromossomo 18, translocação e mosaicismo (envolvendo o cromossomo 18, ou partes dele) (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001). Aproximadamente 80 a 94% dos pacientes com síndrome de Edwards apresentam trissomia livre do cromossomo 18 (devido a uma não-disjunção parental) (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993; WINK *et al.*, 2001). Destes, 90% dos casos, o cromossomo 18 extra foi herdado matematicamente. O risco de ocorrência aumenta com a idade materna (1/200 para mulheres acima de 35 anos), e o risco de recorrência é de 1% independente da idade (CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993).

Entre os restantes, cerca de 5 a 10% é constituído por casos de mosaicismo e 10% ocorre esporadicamente devido uma translocação parental equilibrada (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993; BEIGUELMAN, 1982a).

A síndrome de Edwards é mais comum na concepção entre os humanos, e é a mais constante entre os natimortos com malformação congênita (JORDE *et al.*, 2000). Acredita-se que 95% dos conceptos são abortados espontaneamente (JORDE *et al.*, 2000; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993; THOMPSON & THOMPSON, 2002), e que 1/3000 a 1/8000 nativos são acometidos pela trissomia 18 (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; JORDE *et al.*, 2000; SOLARI, 1999; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993; KOIFFMANN & GONZALEZ, 1992), prevalecendo no sexo feminino (1,8 F: 1 M) (KOIFFMANN & GONZALEZ, 1992). Em estudos citogenéticos de abortos espontâneos, a trissomia 18 é menos comum que a trissomia 21. Entretanto, se considerarmos apenas os fetos cariotipados, após diagnóstico por ultrassom, de malformações ou crescimento retardado, a trissomia 18 é a alteração citogenética mais comum, ocorrendo cerca de 50% mais freqüentemente que a trissomia 21 (WINK *et al.*, 2001).

Cerca de 30 (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993) a 50% (JORDE *et al.*, 2000) das crianças com trissomia 18 morrem no primeiro mês. A mortalidade pós-natal é elevada, onde 55 a 65% dos recém-nascidos morrem ao redor dos 6 meses de idade (WINK *et al.*, 2001) e

apenas cerca de 5 a 10% sobrevivem ao primeiro ano (WINK, *et al.* 2001; JORDE *et al.*, 2000).

### Características clínicas

As manifestações clínicas mais comuns envolvem baixo peso para a idade gestacional, deficiência mental, hipertonia e retardo de crescimento (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; WINK *et al.*, 2001). Apresentam anomalias cranianas como: occipúcio proeminente, orelhas dismórficas e de baixa implantação (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; WINK *et al.*, 2001), fissuras palpebrais pequenas, micrognatia; arco do palato curto e microstomia (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; WINK *et al.*, 2001). Apresentam ainda aspectos clínicos como mãos cerradas, com sobreposição do 2º dedo sobre o 3º e do 5º sobre o 4º dedo, hálux curto e freqüentemente dorsifletido, calcâneos proeminentes e convexidade da planta do pé (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; WINK *et al.*, 2001; SOLARI, 1999; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993). Outras características clínicas observadas são as malformações congênitas cardíacas, renais e pulmonares (em geral, responsável pela morte) (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; WINK *et al.*, 2001; SOLARI, 1999; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993; KOIFFMANN & GONZALEZ, 1992; THOMPSON & THOMPSON, 2002).

### III. Trissomia do cromossomo 13 ou síndrome de Patau

A trissomia 13 foi descrita pela primeira vez por Patau e colaboradores em 1960 os quais denominaram trissomia do cromossomo D (BIEGUELMAN, 1982a). A síndrome de Patau é a menos comum das trissomias autossômicas, devido a sua alta taxa de mortalidade intrauterina. A incidência desta síndrome varia em diferentes estudos, desde 1/4000 a 1/25.000 nascimentos (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; JORDE *et al.*, 2000; MANICA *et al.*, 2000; SUGAYAMA *et al.*, 2000; BIEGUELMAN, 1982a; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993).



### Incidência e etiologia

A síndrome de Patau é caracterizada pela citogenética através da trissomia livre do cromossomo 13, translocação e mosaicismo (envolvendo o cromossomo 13) (JORDE *et al.*, 2000; SOLARI, 1999; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993).

Aproximadamente 75-80% dos casos de síndrome de Patau são causados pela trissomia livre do cromossomo 13, devido a uma não-disjunção na primeira ou na segunda divisão meiótica em qualquer um dos genitores; 20% dos casos, um dos genitores é portador de uma translocação (geralmente em associação com o cromossomo 14) e em cerca de 5% dos pacientes, está presente um mosaicismo (SUGAYAMA *et al.*, 2000; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993; RAMOS *et al.*, 1983).

A incidência desta síndrome varia em diferentes estudos, em média 1/14500 nascimentos, aumentando com a idade materna, 1/720 (para mulheres com mais de 35 anos) (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; MANICA *et al.*, 2000; RAMOS *et al.*, 1983). Verifica-se que 63% dos fetos portadores de trissomias são de mães com idade acima de 35 anos (RAMOS *et al.*, 1983). Apenas 2,5% dos conceptos com trissomia 13 nascem vivos (RAMOS *et al.*, 1983) e estes tem uma expectativa de vida muito baixa. Cerca de 45% dos portadores da síndrome de Patau morrem antes de 1 mês de vida; dos 55% que sobrevivem ao primeiro mês de vida, 90% falecem antes dos 6 meses e cerca de 5% antes dos 3 anos; excepcionalmente os mosaicos podem sobreviver (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001).

### Características clínicas

As anomalias freqüentemente encontradas na síndrome de Patau envolvem malformações congênitas do trato urogenital, sistema cardiovascular, craniofacial e do sistema nervoso central (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001). Estão presentes atraso de crescimento e grave retardo mental (THOMPSON & THOMPSON, 2002; MANICA *et al.*, 2000; RAMOS *et al.*, 1983). Os portadores da síndrome apresentam fenótipos faciais como: lábio e palato fendido e anormalidades oculares, como microftalmia (SOLARI, 1999; RAMOS *et al.*, 1983). Outras características clínicas como baixa implantação das orelhas, calcanhar proeminente, pés arqueados, mãos fechadas e polidactilia (THOMPSON & THOMPSON, 2002;

BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; RAMOS *et al.*, 1983). Observou-se que essas anomalias podem ser devidas a uma super expressão de importantes genes localizados no cromossomo 13 (MANICA *et al.*, 2000).

#### IV. Monossomia do cromossomo X ou síndrome de Turner

O fenótipo associado a um único cromossomo X foi originalmente descrito pela primeira vez em uma paciente de 8 anos de idade por Otto Ullrich (1930), e depois por Henry Turner (1938) (ARAÚJO, A., *et al.*, 2007; JORDE *et al.*, 2000). Mas somente em 1959 que Ford e colaboradores constataram a citogenética da síndrome caracterizando-a principalmente pelo cariótipo 45, X (havendo variantes) (ARAÚJO, A., *et al.*, 2007; THOMPSON & THOMPSON, 2002).

#### Incidência e etiologia

A monossomia X pode surgir de não-disjunção em qualquer um dos genitores (CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993), porém, ao contrário das trissomias autossômicas, não apresenta relação com a idade, pelo contrário, as evidências mostram que a maioria dos casos, 75 a 77% se origina de um acidente na meiose paterna (SOLARI, 1999; BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001) e apenas 23% por disjunção materna ou divisões pós zigóticas (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993).

Aproximadamente de 50 a 60% dos pacientes possui cariótipo 45, X (THOMPSON & THOMPSON, 2002; BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993), e cerca de 24% são mosaicos (46,XX/45, X), 17% são isocromossomos (46, X, i(Xq)), 7% tem X em anel (46, X, r(X)), e apenas 2% tem deleção do braço curto do X (46, XXp<sup>-</sup>) (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993).

A investigação de seqüências Y-específicas em pacientes com síndrome de Turner tem papel fundamental na abordagem terapêutica de pacientes cariótipo 45, X ou mosaico, pois devido a relação entre a presença de fragmentos do cromossomo Y o risco de gonadoblastoma é maior em relação a outras pacientes com a síndrome de Turner (ARAÚJO, C., 2008).

A incidência geral de síndrome de Turner é de 1/2.500 a 1/6000 recém nascidos do sexo feminino (independente da idade materna) (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; GUIMARÃES *et al.*, 2001), no entanto, a frequência à concepção é muito mais alta (1/50 gestações), mas 99% são espontaneamente abortados (ARAÚJO, A., *et al.*, 2007; SOLARI, 1999; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993).

#### Características clínicas

As manifestações clínicas dos afetados pela síndrome de Turner incluem: presença variável de estatura baixa proporcional, infantilismo sexual e disgenesia de ovariana (THOMPSON & THOMPSON, 2002; JORDE *et al.*, 2000). As características físicas podem incluir face triangular, orelhas giradas posteriormente e pescoço alado, além de tórax largo e em forma de escudo (JORDE *et al.*, 2000). Fenótipos como linfodemas do dorso das mãos e pés, e *Cubitus valgus* podem ser observados na infância (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001). Malformação congênita renal e cardíaca (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001), podendo apresentar amenorréia primária ou secundária e ausência de características sexuais secundárias (JORDE *et al.*, 2000, GONZALEZ, 1991). As portadoras da síndrome podem apresentar ainda deficiência de percepção espacial e visual, além de dificuldades em entender mapas, desenhar figuras, e dificuldades em geometria e aritmética (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001). A personalidade é caracterizada por docilidade, imaturidade, comportamento infantil, não-agressivo, pensamento concreto e falta de originalidade (GONZALEZ, 1991).

#### V. Síndrome de Klinefelter

Foi descrita em 1942 por Harry Klinefelter e colaboradores com base no quadro clínico (FIGUEIREDO *et al.*, 2007). A partir de 1959, Jacobs e Strong descreveram que o quadro clínico descrito por Klinefelter estava geralmente associado com o cariótipo 47, XXY (que se encontra em 80% dos casos) (FIGUEIREDO *et al.*, 2007; SOLARI, 1999).

### Incidência e etiologia

Cerca de 60% dos casos originam-se através de erros por não-disjunção na meiose materna ou nas divisões pós zigóticas, 40% por não disjunção meiótica paterna e apenas 15% dos casos apresentam mosaicismo (THOMPSON & THOMPSON, 2002; BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; JORDE *et al.*, 2000; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993).

A incidência geral de nascimento 47, XXY é de 1/500-1000, e risco de incidência aumenta com o avanço da idade materna (GODINHO *et al.*, 2000; JORDE *et al.*, 2000; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993). Um entre cada 300 abortos espontâneos são afetados pela síndrome de Klinefelter, e somente 40% dos conceptos afetados sobrevivem ao período fetal (GODINHO *et al.*, 2000; JORDE *et al.*, 2000). Em pessoas com retardo mental a prevalência é de 5 a 20 vezes maior (GODINHO *et al.*, 2000), e entre os homens inférteis a freqüência da síndrome é de 1/10 (CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993), sendo a doença genética que mais ocasiona infertilidade masculina na nossa espécie, responsável por 3% de todos os casos (BIELANSKA *et al.*, 2000; MROZ *et al.*, 1998).

### Características clínicas

A síndrome de Klinefelter é a causa mais comum de hipogonadismo e infertilidade masculina (CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993, JORDE *et al.*, 2000), porém, os pacientes só apresentam os primeiros sintomas na puberdade, isto porque o fenótipo é menos marcante do que os das demais síndromes (JORDE *et al.*, 2000).

Outras características fenotípicas incluem: estatura alta, membros alongados, ausência de barba e pelos no corpo, aspecto eunucóide, azoospermia ou oligospermia, e em 25% dos casos, ginecomastia (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001).

Os afetados podem apresentar manifestações clínicas como: escoliose, enfisema, diabetes mellitus, osteoporose (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993) e a freqüência de câncer de mama são similares à de mulheres (CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993; JORDE *et al.*, 2000).

## VII. Síndrome Duplo Y ou síndrome XYY

A síndrome foi inicialmente relatada por Sandberg e colaboradores em 1961. Os homens com um segundo cromossomo Y despertaram interesse, desde que se encontrou grande freqüência da condição entre os homens em uma prisão de segurança máxima, em 1965, por Jacobs (THOMPSON & THOMPSON, 2002).

### Incidência e etiologia

A origem do cariótipo XYY é a não disjunção paterna na segunda divisão meiótica, que produz espermatozoides YY (THOMPSON & THOMPSON, 2002; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993) ou por não-disjunção do Y após a fertilização. (CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993). As variantes XXYY e XXXYY, que tem ao mesmo tempo as características XYY e de Klinefelter, provavelmente tem origem paterna, por uma seqüência de eventos de não-disjunção (THOMPSON & THOMPSON, 2002).

A incidência da síndrome 47, XYY é de 1/500-1.000 nascimentos masculinos (PALANDUZ *et al.*, 1998; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993), sem nenhum efeito aparente de idade dos pais (CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993). A freqüência é aumentada em instituições penais para pessoas mentalmente anormais (20/1.000) e em homens adultos com deficiência mental (CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993).

### Características clínicas

De modo geral, esta síndrome é assintomática, embora possam ocorrer distúrbios comportamentais. Os pacientes tendem a ser altos, mas com proporções corpóreas normais (CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993). Há relatos de casos associando o cromossomo Y extra a Leucemia Mielóide Aguda (PALANDUZ *et al.*, 1998). Estes pacientes podem apresentar dificuldades educacionais (THOMPSON & THOMPSON, 2002), deficiência de atenção e hiperatividade (JORDE *et al.*, 2000).

Estudos psicológicos revelam infantilismo, falta de controle emocional, aumento da impulsividade após estímulo emocional. Em geral são férteis, mas pode ocorrer subfertilidade ou até esterilidade (JORDE *et al.*, 2000).

### VIII. Homens 46, XX

O responsável pela diferenciação sexual é um fragmento do cromossomo Y (gene SRY). Quando este fragmento é translocado para um cromossomo X, poderemos ter um indivíduo que, apesar de ser cromossomicamente XX, apresentará fenótipo masculino, pois, dispõe do fragmento translocado (CANELLA, 2003).

A condição de homens 46, XX criou muito interesse porque parecem estar em contradição com a regra de que um cromossomo Y seja essencial para a diferenciação da gônada primitiva em testículo (THOMPSON & THOMPSON, 2002).

#### Incidência e etiologia

Cerca de 1 a cada 15.000-20.000 homens tem cariótipo feminino normal (THOMPSON & THOMPSON, 2002; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993). Estudos de bandeamento revelaram que em 80% dos casos houve transferência de Yp11.2 para Xp (CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993), durante a meiose paterna (THOMPSON & THOMPSON, 2002).

#### Características clínicas

Os pacientes são estéreis e têm características endócrinas de síndrome de Klinefelter, incluindo testículos pequenos. No entanto não há desproporções esqueléticas, e a inteligência é geralmente normal (CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993). Cerca de 60% dos casos de hermafroditismo verdadeiro apresentam cariótipo 46, XX (GUERRA-JUNIOR & DAMIANI, 2004).

### IX. Síndrome do X frágil

Esta síndrome foi descrita inicialmente por Martin e Bell, em 1943, que observaram a presença de retardo mental em crianças do sexo masculino e em duas gerações de uma família, sendo todas as mães normais (fato que os fez suspeitar de síndrome ligada à herança materna) (MODESTO *et al.*, 1997). Em 1980 foi proposto por Kaiser-McCaw e colaboradores, a descrição sobre o descobrimento

citológico (o cromossomo X frágil), o modo de herança (ligado ao cromossomo X) e o aspecto clínico (retardo mental) (LACADENA, 1996). Na banda do braço longo do cromossomo X, Xq27.3, situa-se o sítio frágil da que caracteriza tal síndrome (SOLARI, 1999).

A síndrome do X frágil consiste em uma herança ligada ao cromossomo X, que acomete pacientes de ambos os sexos, porém, mais marcadamente aqueles do sexo masculino (MODESTO *et al.*, 1997).

#### Incidência e etiologia

A incidência da síndrome do X frágil é de 1 a cada 1.000-1.250 recém nascidos do sexo masculino (SOLARI, 1999; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993) e de 1 a cada 2.500 recém nascidos do sexo feminino (SOLARI, 1999). Essa síndrome ocorre devido à mutações que afetam região Xq27.3 (que corresponde ao gene FMR-1) (SOLARI, 1999; MODESTO *et al.*, 1997), herdada através de gerações, sobretudo matematicamente (MODESTO *et al.*, 1997). As pré-mutações são transmitidas pelos homens para suas filhas sem que haja novas mutações, enquanto que, quando transmitidas por mulheres, têm grandes chances de se converterem em mutações completas (MODESTO *et al.*, 1997). Na população a frequência de indivíduos com a mutação completa é de aproximadamente 1/2.500 (NASCIMENTO *et al.*, 2009).

O gene FMR-1 contém na sua porção inicial (região 5') um conjunto de trincas de nucleotídeos do tipo CGG (Citosina, Guanina e Guanina) (NASCIMENTO *et al.*, 2009; SOLARI, 1999), e que na síndrome do X frágil a ampliação do trinucleotídeo CGG, está associado a uma metilação anormal da ilha CpG, o que impede sua transcrição e conseqüente tradução (NASCIMENTO *et al.*, 2009; MODESTO *et al.*, 1997; LACADENA, 1996). A proteína sintetizada por esse gene, a FMRP (*Fragile X Mental Retardation Protein*), tem importante papel no controle de tradução de diversos mRNAs, inclusive do seu próprio transcrito, e a ausência da FMRP leva ao quadro de deficiência mental (NASCIMENTO *et al.*, 2009).

Em um cromossomo X normal o número de repetições CGG no gene FMR é baixo (até 50 repetições), porém em um aumento superior a 90 CGGs o risco de expansão a uma mutação total para X frágil (de 500 a 5000 pb) é de 100% (LACADENA, 1996). Entre 50 e 200 repetições, caracterizam-se estado de pré-mutação, não havendo metilação anormal e sendo o paciente portador assintomático

(NASCIMENTO *et al.*, 2009; MODESTO *et al.*, 1997). Um número maior do que 200 repetições confere ao paciente o estado de portador sintomático em 100% dos homens e em 50 a 70% das mulheres (MODESTO *et al.*, 1997).

#### Características clínicas

A síndrome do X frágil é a causa mais importante de retardo mental hereditária (NASCIMENTO *et al.*, 2009; SOLARI, 1999). As manifestações clínicas dos afetados pela síndrome incluem: orelhas proeminentes, macrorquidia, hiperextensibilidade articular (SOLARI, 1999; MODESTO *et al.*, 1997; LACADENA, 1996), reflexos de membros inferiores exaltados e cutaneoplantares em extensão, deficiências auditivas e visuais (MODESTO *et al.*, 1997), além de particularidades faciais e do tecido conjuntivo (SOLARI, 1999). Outras características fenotípicas são alterações no comportamento e linguagem, prolapso de válvula mitral e otites (MODESTO *et al.*, 1997).

#### X. Monossomia do cromossomo 5p ou síndrome do *Cri-du-chat*

A síndrome do *Cri-du-chat* (miado de gato) foi descrita por Jérôme Lejeune e colaboradores em 1963 (ANTONELI *et al.*, 2007; LACADENA, 1996; BIEGUELMAN, 1982a), que recebeu esse nome por causa do choro característico dos pacientes afetados, o qual lembra o miado dos gatos durante o cio (BIEGUELMAN, 1982a). Na citogenética a síndrome é caracterizada pela deleção da metade do braço curto do cromossomo 5 (5p<sup>-</sup>) (JORDE *et al.*, 2000; LACADENA, 1996).

#### Incidência e etiologia

A monossomia 5p acomete cerca de 1 a cada 50.000 nativos, com maior predominância no sexo feminino (2F:1M) (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; JORDE *et al.*, 2000), e 1% dos indivíduos com retardo mental (ANTONELI *et al.*, 2007). A anomalia provém de uma defeito estrutural derivado da perda do braço curto do cromossomo 5 (cariótipo: 46, XX ou 46, XY, del (5p) ou 46 XX ou 46, XY, 5p<sup>-</sup>) (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; JORDE *et al.*, 2000; LACADENA, 1996). A maioria dos casos são esporádicos (THOMPSON & THOMPSON, 2002)



sendo apenas 10 - 20% dos casos de origem hereditária, devido a uma translocação equilibrada de um dos pais (ANTONELI *et al.*, 2007; THOMPSON & THOMPSON, 2002).

### Características clínicas

Além do choro característico, outras manifestações clínicas podem ser observadas: deficiência mental grave, hipotonia nas crianças e microcefalia (VASCONCELOS, 2007; THOMPSON & THOMPSON, 2002; BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; JORDE *et al.*, 2000). São descritos fenótipos como crescimento lento, deficiência neuromotora, hipertonia no adulto, epicanto, estrabismo, ponte nasal baixa, retro e micrognatia (VASCONCELOS, 2007). Os afetados apresentam ainda cardiopatias congênitas em 30% dos casos, membros mal-formados, com zinodactilia, zigodactilia e sindactilia (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001).

### 1.7. Núcleo de Genética Clínica da UFSC

Há 28 anos o Núcleo de Genética Clínica (NGC) do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), atende pacientes encaminhados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Oferecendo à comunidade atendimento médico especializado na área de Genética Médica, através de análises clínicas e aconselhamento genético (PEREIRA *et al.*, 2004).

O estudo citogenético é uma importante ferramenta que complementa a análise clínica, através dos exames de cariótipos, dos casos que necessitam de confirmação diagnóstica. A partir de 1984 também se iniciou a realização de estudo citogenético na área médica, criando o primeiro Laboratório de Citogenética Clínica do Estado de Santa Catarina.

Atualmente o atendimento clínico, conta com o apoio de médicos e estagiários do curso de medicina da UFSC. O laboratório de citogenética realiza em média 60 análises de cariótipos por ano e dispõe do auxílio de estagiários voluntários do curso de Ciências Biológicas da UFSC, para a análise de cariótipos. Todas as atividades do NGC são supervisionadas pela Dra. Eliana Ternes Pereira.

## **2. Justificativa**

Além do interesse intrínseco, a análise cromossômica é importante em vários casos como: diagnóstico clínico (especialmente em pacientes com malformações congênitas que comprometem o sistema orgânico, retardo mental, crescimento deficiente ou alterações no desenvolvimento sexual), mapeamento gênico (atribuição de genes específicos humanos à seus grupos de ligação e posição no cromossomo), estudo dos polimorfismos (através da ocorrência de dois ou mais fenótipos alternativos e determinados em uma população, cada um com uma frequência específica), estudo das neoplasias (através de determinadas aberrações cromossômicas presentes na maioria das neoplasias) (THOMPSON & THOMPSON, 2002).

As análises cromossômicas de pacientes têm permitido detectar as causas de muitos defeitos ao nascimento, abortos espontâneos (THERMAN & SUSMAN, 1996) e de infertilidade. Cerca de 50% dos embriões abortados espontaneamente no primeiro trimestre têm uma alteração cromossômica, e praticamente 1 a cada 200 nascidos vivos tem malformações congênitas múltiplas. Aproximadamente 1% da população possui anomalias cromossômicas equilibradas que não tem efeito sobre sua saúde, mas as coloca em alto risco de abortos ou prole com anomalias cromossômicas (READ & DONNAI, 2008).

O impacto dos defeitos congênitos no Brasil vem aumentando. Na década de 80 as malformações congênitas eram classificadas como a quinta causa de mortalidade infantil e em 2000 subiu para a segunda causa. Isto devido à melhores tratamentos de doenças infecciosas e maiores possibilidades diagnósticas das doenças em geral assim como das malformações congênitas. Apontando para a necessidade de estratégias específicas na política de saúde, pois, apesar da íntima ligação da genética clínica com a atenção aos defeitos congênitos, menos de 30% da demanda vem sendo absorvida pelos serviços do país (HOROVITZ *et al.*, 2006).

Apesar da indiscutível importância dos estudos referentes às anomalias cromossômicas para a saúde pública, apenas catorze serviços de saúde brasileiros dispõem desta avaliação, dentre os vinte e cinco Estados do país e do Distrito Federal (HOROVITZ *et al.*, 2006). Estes centros, na maioria das vezes estão associados às Universidades, onde verificamos a importância da genética clínica

aliada ao estudo citogenético na integração do ensino e da pesquisa à favor da profissionalização dos acadêmicos e da saúde da população.

Os serviços de genética oferecidos pelo NGC à população são muito importantes, pois, este é único centro de genética público do Estado de Santa Catarina. Isto demonstra a carência dos serviços de genética à população e também dos dados referentes ao atendimento dos pacientes com alterações cromossômicas, gerando uma visão parcial da situação real do país.

Percebendo a importância de obter a frequência de anomalias cromossômicas na população, este trabalho visa contribuir com estes dados. Ao obter maiores informações sobre a frequência de anomalias cromossômicas na população atendida, estes dados podem ser utilizados por profissionais da área de saúde como uma ferramenta de estudo, e também em programas de saúde pública que beneficiarão a população.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo principal**

Determinar a frequência de anomalias cromossômicas entre os pacientes atendidos no Núcleo de Genética Clínica do Hospital Universitário da UFSC no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2008.

Caracterizar as alterações cromossômicas encontradas neste período.

#### **3.2. Objetivos secundários**

Correlacionar os resultados gerais dos cariótipos com as síndromes específicas.

Delinear a frequência das indicações clínicas.

Caracterizar a área residencial e a faixa etária dos pacientes atendidos pelo NGC.

Avaliar a razão e procedência dos encaminhamentos.

## **4. MÉTODOS**

A pesquisa utilizou a análise retrospectiva dos resultados dos exames de cariótipos de 302 pacientes, realizados no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2008, mediante a análise dos registros dos pacientes atendidos pelo Núcleo de Genética Clínica (NGC), no ambulatório do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, sob supervisão da Dr<sup>a</sup> Eliana Ternes Pereira.

Os dados dos resultados dos cariótipos e das descrições fenotípicas consultados estão arquivados em pastas de registro médico e de pesquisa, e para a realização do presente estudo, os dados foram tabulados em planilhas do programa Excel (Microsoft Corporation). Os dados clínicos coletados para nortear a análise laboratorial foram transcritos em uma ficha no laboratório constando o número do paciente, faixa etária, indicação e encaminhamento. Estas fichas não apresentaram padronização, e por tanto, algumas constavam de dados incompletos dos pacientes, limitando os resultados em uma visão parcial dos dados reais.

Estes dados foram utilizados para a obtenção das freqüências das anomalias cromossômicas, assim como posterior correlação dos cariótipos com as síndromes específicas ou inespecíficas dos pacientes e delineamento dos aspectos gerais da população acometida pelas anomalias cromossômicas.

### **4.1. Casuística**

Foram submetidos ao exame citogenético, todos os pacientes com indicações clínicas encaminhados ao Núcleo de Genética Clínica do Hospital Universitário da UFSC, provenientes do ambulatório de genética (AG), ginecologia e obstetrícia (GO), neonatologia (NE), pediatria (P) e endocrinologia (E), setores do próprio hospital e também da Maternidade Carmela Dutra (MDC) e Hospital Infantil (HI).

As indicações clínicas incluíam: pacientes com síndromes cromossômicas específicas e reconhecíveis (p. ex. síndrome de Down), retardo mental, malformações congênitas múltiplas, atraso no desenvolvimento, genitália ambígua, casos de infertilidade; genitores e filhos de pessoas com anomalias cromossômicas; natimortos com malformações ou sem motivo reconhecível para a morte fetal;

pacientes com síndromes inespecíficas e não identificáveis; mulheres com baixa estatura proporcional e amenorréia primária ou secundária; homens com hipoplasia testicular e ginecomastia ou síndrome do X frágil. Foram utilizadas lâminas com coloração convencional e bandeamento GTG, CBG e NOR.

#### **4.2. Obtenção de Metáfases**

Foram coletadas amostras de aproximadamente 5 ml de sangue, com heparina, por punção venosa. Nos natimortos e fetos mortos, foi colhido sangue do cordão umbilical ou realizada punção intracardíaca.

Para obtenção das metáfases os 5 ml de sangue periférico foram implantados em 5 ml de meio de cultura RPMI, suplementado com 1 ml de soro fetal bovino e 0,1 ml de fitohemaglutinina. Após a implantação, a cultura permaneceu na estufa a 37 °C por 48 horas sendo adicionado 0,1 ml de colchicina 1 hora e meia antes de completar o tempo de incubação. Ao término desse período é realizado a centrifugação da cultura por 10 minutos a 1500 rpm. O sobrenadante é descartado e são adicionados 13 ml de solução hipotônica de KCL (0,075M), que são homogeneizados levemente. O material volta à estufa onde permanece por mais 12 minutos. Após completado o período de estufa, novamente o material é centrifugado e descartado o sobrenadante, onde são adicionados 0,5 ml de solução fixadora (3 partes de metanol : 1 parte de ácido acético), para bloquear a ação da solução hipotônica. Após a homogeneização o material é centrifugado, e descartado o sobrenadante. São adicionados ao material 5 ml de solução fixadora; homogeneizado, centrifugado e retirado o sobrenadante. Este procedimento é repetido por mais duas vezes. As lâminas são preparadas com duas a três gotas da solução celular obtida e envelhecidas de 7 a 15 dias na geladeira, para posterior coloração.

#### **4.3. Estudo Citogenético**

Nas culturas que apresentaram crescimento, o cariótipo foi determinado através da análise ao microscópio óptico, onde as metáfases foram coradas principalmente pela técnica de bandeamento GTG.

Para o bandeamento GTG, as lâminas são tratadas com solução de tripsina (50 mg de tripsina; 100 ml de tampão Dubelco, pH 6,8) de 3 a 5 segundos, e logo em seguida lavadas com água destilada. Após esse procedimento, as lâminas são coradas por aproximadamente 10 minutos em solução Giemsa (40 ml de tampão fosfato, pH 6,8; 60 ml de água destilada; 2 ml de Giemsa), lavadas com água destilada e secadas à temperatura ambiente. Outras técnicas complementares como coloração convencional e as técnicas de bandeamento CBG e NOR foram utilizadas.

Devido à equivalência dos exames repetidos foram excluídas as duplicatas, sendo descrito o resultado do exame citogenético por paciente e não por número de cariótipos realizados pelo laboratório de citogenética do NGC.

Foram analisadas em média 15 células de cada paciente, ampliando-se esta análise, quando necessário. Após a conclusão do estudo citogenético, os resultados foram entregues aos pacientes ou familiares durante consulta médica no ambulatório de genética do HU-UFSC, ocasião em que os mesmos foram esclarecidos do diagnóstico e receberam aconselhamento genético.

## **5. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **5.1. Freqüência das anomalias cromossômicas encontradas no NGC**

No período de janeiro de 2003 a dezembro de 2008 foram solicitados ao laboratório de citogenética do Núcleo de Genética Clínica do HU-UFSC exames de cariótipo de 302 pacientes, sendo a freqüência geral dos resultados de cada síndrome comparada a outros estudos. Com relação às referências consultadas, cada estudo abrangeu amostragens e períodos diferentes, assim como populações culturalmente distintas. Fato que pode explicar as flutuações entre as freqüências encontradas.

Dentre os 302 casos, 10 pacientes (3,31%) repetiram o exame para a confirmação do resultado, devido ao insucesso de obtenção de metáfases ou reavaliação com outro método. Os exames repetidos mostraram equivalência nos resultados, ou seja, todos os pacientes que repetiram o exame apresentaram apenas um resultado de cariótipo.

Dos 302 encaminhamentos para a realização do exame, obteve-se sucesso quanto ao crescimento da cultura em 287 pacientes (95%).

Entre os 287 pacientes que obtiveram sucesso no crescimento da cultura, verificou-se nos resultados dos exames que 209 casos possuíam cariótipos normais (72,82%). Destes, 4 casos (1,9%) apresentaram polimorfismos pericentroméricos, sendo que, dois apresentaram cariótipo 46, XX, 16qh+ e dois 46, XX, 9qh+ confirmados com bandeamento CBG. Estas são variantes comuns, observadas em trabalhos anteriores (SOUZA *et al.* 2005; THOMPSON & THOMPSON, 2002; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993; ALMEIDA, 1990) . Outros 4 pacientes (1,9%) foram encaminhados com suspeita de síndrome do X frágil. Os resultados destes exames de cariótipos foram negativos.

As anomalias cromossômicas foram encontradas em 78 pacientes (27,18%), revelando uma alta freqüência nos pacientes atendidos no NGC, se comparados a média entre os nativos (0,6%) (THERMAN & SUSMAN, 1996). Entre os diversos centros de genética brasileiros a média da freqüência encontrada também foi elevada (24,5%) (GALERA *et al.*, 2009; VASCONCELOS, 2007; DUARTE *et al.*,

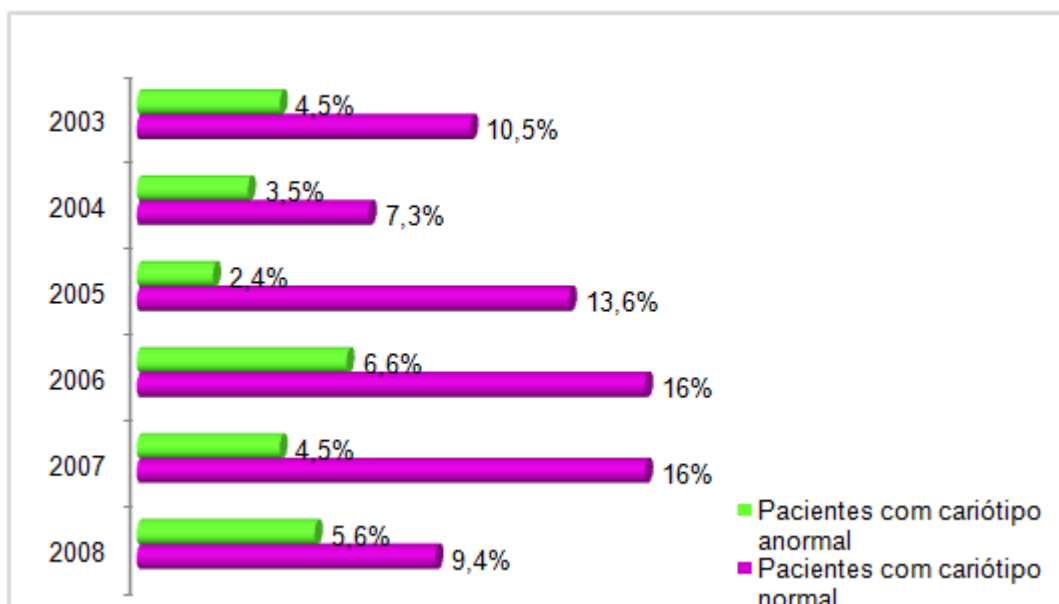


2004; BASEI *et al.*, 2004; ALBANO, 2000). Quanto à literatura internacional a média situa-se em 29% (GOUD *et al.*, 2005; SANTOS *et al.*, 2000; MOKHTAR, 1997).

Esses dados demonstram que há uma elevada frequência de anomalias na população atendida pelos centros de genética, assim como o esperado, já que estes pacientes são previamente analisados na consulta com o especialista em genética. E demonstra que os serviços oferecidos são de igual qualidade se comparado aos outros centros de genética.

O Gráfico 1 apresenta a distribuição anual dos resultados de cariótipos realizados.

**Gráfico 1. Distribuição anual dos resultados de cariótipos dos 287 pacientes realizados no período de 2003 a 2008.**



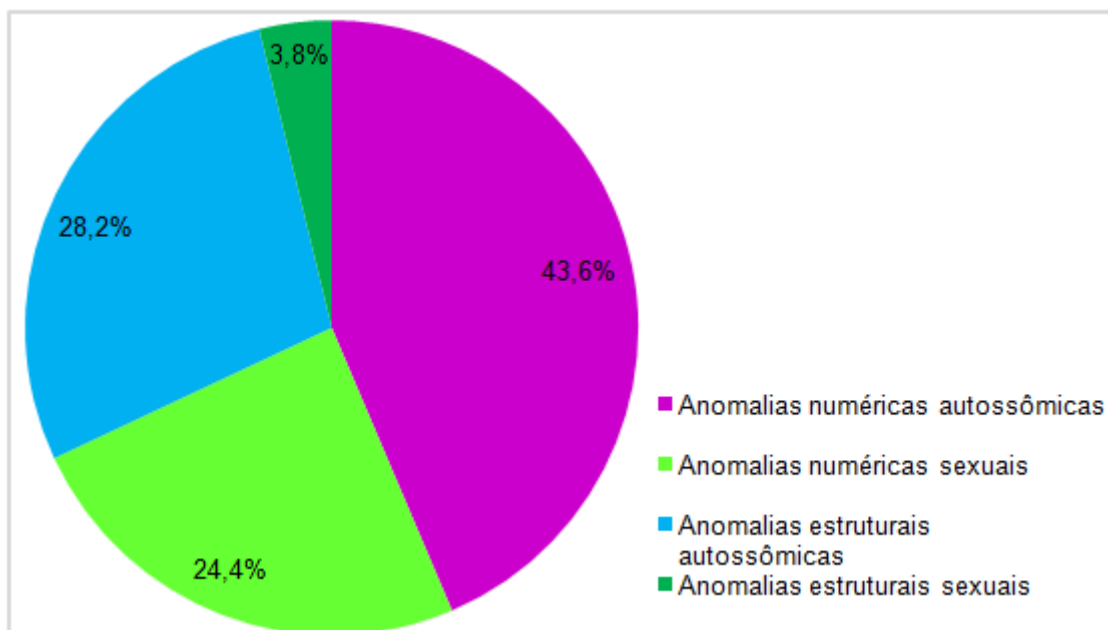
A inconstância do número de pacientes atendidos no período remete-se a quantidade e eficiência dos profissionais que estão atuando no NGC em cada ano. No NGC a entrada de novos casos é freqüente. Esta freqüência é observada através da grande variação entre a freqüência dos pacientes com cariótipos normais e anormais.

A maioria dos pacientes encaminhados possui alguma alteração fenotípica proveniente de diversas síndromes genéticas, porém, muitas destas doenças não são detectadas pelo exame citogenético, o que justifica o fato da maioria dos pacientes não apresentarem anomalias cromossômicas, mesmo sendo portador de alguma doença genética.

## 5.2. Anomalias cromossômicas observadas no NGC

Dentre os 78 pacientes que apresentaram cariótipos anômalos, em 56 pacientes as anomalias ocorreram em cromossomos autossomos (71,8%) e em 22 pacientes nos cromossomos sexuais (28,2%). Em 51 casos ocorreram alterações numéricas e 27 alterações estruturais. Assim como esperado, nesse estudo foi observado predomínio de alterações numéricas em relação às estruturais, reforçando o fato das aneuploidias serem o distúrbio cromossômico mais freqüente na espécie humana (GOUD *et al.*, 2005; SANTOS *et al.*, 2000). O Gráfico 2 representa o tipo de anomalia cromossômica encontrada nos 78/287 pacientes e sua freqüência.

**Gráfico 2. Freqüência das anomalias cromossômicas encontradas em 78 pacientes no período de 2003 a 2008.**



Para as anomalias autossômicas e estruturais, a média encontrada por outros autores foi de 83,5% e 14,5%, respectivamente (GALERA *et al.*, 2009; VASCONCELOS, 2007; GOUD *et al.*, 2005; DUARTE *et al.*, 2004; SANTOS *et al.*, 2000). Apesar das freqüências encontradas neste trabalho serem diferentes da freqüência encontrada em estudos similares, estes valores atinge o esperado, pois a freqüência de anomalias nos cromossomos autossômicos encontrada foi maior que nos cromossomos sexuais. Isto porque 99% das concepções com alterações

numéricas ou estruturais no cromossomo X são abortadas espontaneamente (ARAÚJO, A., *et al.*, 2007; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993).

Na descrição de outros trabalhos, as anomalias numéricas também tiveram maior índice (56,3% a 89,5%) do que as anomalias estruturais (10,5% a 43,7%) (GALERA *et al.*, 2009; VASCONCELOS, 2007; SOUZA *et al.*, 2005; DUARTE *et al.*, 2004; BASEI *et al.*, 2002; SANTOS *et al.*, 2000).

Dentre as anomalias, a trissomia 21 e a monossomia X tiveram maior frequência. Em todos os outros trabalhos similares consultados estas síndromes também tiveram maior frequência (GALERA *et al.*, 2009; VASCONCELOS, 2007; GOUD *et al.*, 2005; SOUZA *et al.*, 2005; BASEI *et al.*, 2004; DUARTE *et al.*, 2004; ALBANO, 2000; SANTOS *et al.*, 2000; MOKHTAR, 1997).

Este fato pode ser explicado devido ao fato de que estas anomalias cromossômicas são menos agressivas e o índice de sobrevivência nestes pacientes são frequentemente maiores que das outras síndromes descritas. (THERMAN & SUSMAN, 1996). Devido ao fenótipo muito característico, nestes pacientes a clínica é na maioria das vezes suficiente para o diagnóstico, e o exame citogenético nestes casos é utilizado como uma ferramenta complementar.

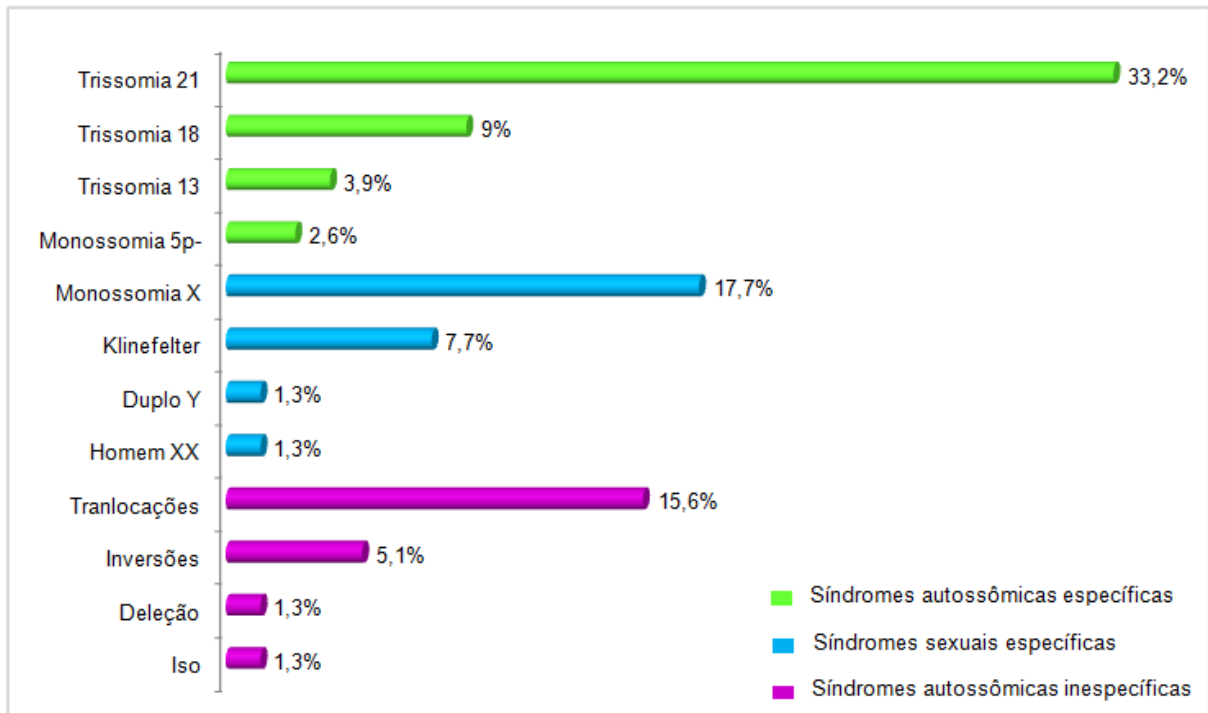
As trissomias do cromossomo 18 e 13, os riscos de recorrência são inferiores a 1%, sendo que a maioria dos afetados é abortada espontaneamente no primeiro trimestre (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993; NAZER *et al.*, 2003)

As síndromes como duplo Y e homem 46, XX são mais raras e em geral assintomáticas com fenótipos pouco característicos (CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993), o que dificulta o reconhecimento imediato destas síndromes, que normalmente não são diagnosticadas sem o exame citogenético.

Desta forma, percebemos que os fenótipos mais característicos podem influenciar na procura dos serviços de genética, explicando porque todos os centros de genética apesar de alguma flutuação entre as frequências, estas se mantêm próximas, gerando uma amostra viciada.

O Gráfico 3 indica a frequência de síndromes averiguadas em 27,18% dos 287 pacientes com anomalia cromossômica atendidos pelo NGC.

**Gráfico 3. Frequência das síndromes encontradas em 78/287 pacientes no período de 2003 a 2008.**



### 5.3. Anomalias autossômicas que caracterizam síndromes específicas

Segundo NAZER *et al.* (2003), aproximadamente 15% das crianças que apresentam alguma anormalidade no desenvolvimento possuem algum tipo de alteração cromossômica, sendo que em 70% dos casos estas anomalias são representadas por trissomias dos cromossomos autossomos (21, 18 e 13).

No presente trabalho as anomalias cromossômicas causadas por trissomias dos autossomos 21, 18 e 13 corresponderam a 34 dos pacientes em idade abaixo dos 10 anos (43,5%) e 2 pacientes adultos (2,6%). A frequência geral encontrada para as trissomias dos autossomos 21, 18 e 13 (46,1%) também foi observado em outros estudos (GALERA *et al.*, 2009; VASCONCELOS, 2007). A monossomia 5p foi observada em 2 pacientes recém-nascidos (2,6%), valor próximo a média encontrada em trabalhos similares (GALERA *et al.*, 2009; VASCONCELOS, 2007; SOUZA *et al.*, 2005; ALBANO, 2000). A Tabela 1 apresenta a análise das anomalias autossômicas que caracterizam síndromes específicas observadas em 38 pacientes (48,7%), seus respectivos cariótipos e frequência.

**Tabela 1. Estudos citogenéticos das anomalias autossômicas que caracterizam síndromes específicas encontradas em 38 pacientes no período de 2003 a 2008.**

Anomalias autossômicas de síndromes específicas	Cariótipo	Número de casos	Total	%*
Trissomia 21	47, XX, +21 ou 47, XY, +21	22	26	28
	47, XX, +21 / 46, XX	2		2,6
	46, XY, t(14p;21p)	1		1,3
	46, XX, t(21q1;21p1)	1		1,3
Trissomia 18	47, XX, +18 ou 47, XY, +18	5	7	6,4
	47, XX, +18 / 46, XX	2		2,6
Trissomia 13	47, XX, +13	2	3	2,6
	46, XY / 47, XY, +13	1		1,3
Monossomia 5p-	46, XX, (5p-) del(5qter → 5p 13.2) ou	2	2	2,6
	46, XY, (5p-) del(5qter → 5p 13.2)			
<b>Total</b>		<b>38</b>	<b>38</b>	<b>48,7</b>

\* : percentual em relação aos 78 pacientes com anomalias cromossômicas

A alteração cromossômica autossômica mais freqüente foi a trissomia 21, encontrada em 26 casos (33,2%). Dentre os 26 pacientes, 22 pacientes apresentaram trissomia livre (84,6%) e 2 casos, mosaicismo de trissomia do cromossomo 21 (7,7%). As translocação do tipo balanceada envolvendo o cromossomo 21 ocorreram em 2 casos (7,7%). Os valores encontrados para a freqüência geral (33,2%) são concordantes com a média encontrada por outros autores (32,1%) (GALERA *et al.*, 2009; VASCONCELOS, 2007; SOUZA *et al.*, 2005; ALBANO, 2000).

Com exceção dos pacientes adultos com translocações balanceadas que foram atendidos pelo serviço de aconselhamento genético, por ser constatado abortos recorrentes, todas as indicações para o exame referiam-se a características clínicas sugestivas para a síndrome de Down ou malformação congênita. Os dados sobre as indicações para estes pacientes são concordantes com a literatura (THOMPSON & THOMPSON, 2002; BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; JORDE *et al.*, 2000; SOLARI, 1999; LACADENA, 1996; THERMAN & SUSMAN, 1996).

Apenas um cariótipo (47, XY,+21), não condizia na relação entre cariótipo e fenótipo, pois, além das características sugestivas para a síndrome de Down, este paciente possuía genitália feminina. Não foi possível melhor análise deste caso, pois o NGC não possui exame molecular, necessário para verificar se o gene SRY foi perdido, explicação mais plausível para o caso.

A segunda alteração cromossômica mais freqüente foi a trissomia 18, observada em 7 casos (9%), sendo que destes, 5 pacientes apresentavam trissomia livre do cromossomo 18 (71,4%), e apenas 2 mosaicismo envolvendo tal cromossomo (28,6%). A freqüência geral para a trissomia 18 observada no presente estudo (9%) está acima da média se comparada a outros autores com trabalhos similares (2%) (VASCONCELOS, 2007; SOUZA *et al.*, 2005). A indicação para o exame nestes pacientes referia-se a características sugestivas para a síndrome de Edwards ou malformação congênita, dados concordantes com a literatura (THOMPSON & THOMPSON, 2002; BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; WINK *et al.*, 2001; SOLARI, 1999; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993; KOIFFMANN & GONZALEZ, 1992).

A terceira alteração mais freqüente observada foi a trissomia 13, em 3 casos (3,9%). Entre estes, 2 apresentavam trissomia livre (66,7%) e 1 mosaicismo (33,3%) envolvendo o cromossomo 13. A indicação para o exame nestes pacientes referia-se a características sugestivas de síndrome de Patau ou malformações congênitas. Os dados da freqüência geral para a trissomia 13 encontrados estão concordantes com a média dos dados obtidos por outros autores, (VASCONCELOS, 2007; ALBANO, 2000) assim como os fenótipos apresentados por esses pacientes (THOMPSON & THOMPSON, 2002; MANICA *et al.*, 2000; SUGAYAMA *et al.* 1999).

A quarta e última anomalia cromossômica observada em 2/78 casos foi a Monossomia do 5p (2,6%), valor próximo a média encontrada (0,8 – 3,6%) se comparada a outros centros de estudos genéticos (GALERA *et al.*, 2009; VASCONCELOS, 2007). As solicitações dos exames foram devido às malformações congênitas múltiplas, que acometem os portadores de tal síndrome, fenótipo bem conhecido e identificado na literatura (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; VASCONCELOS, 2007).

Com a exceção do paciente 47, XY, +21, em todos os outros pacientes portadores de anomalias cromossômicas autossômicas que caracterizam síndromes

específicas pode-se confirmar que havia correlação dos resultados gerais dos cariótipos dos pacientes com os fenótipos de cada síndrome.

#### 5.4. Anomalias dos cromossomos sexuais que caracterizam síndromes específicas

As anormalidades dos cromossomos sexuais têm uma incidência de 1/400 dos nascidos vivos. Entre estes pacientes podem ser observadas dificuldades no aprendizado e na linguagem, desvios de comportamento, alteração hormonal e nos caracteres sexuais secundários (LINDEN & BENDER, 2002).

As anomalias cromossômicas sexuais corresponderam a 22 pacientes (28%). Em trabalhos semelhantes, as anomalias sexuais tiveram freqüência média abaixo da encontrada no presente estudo (15,25%) (SOUZA *et al.*, 2005; ALBANO, 2000). A análise dos exames de 22 pacientes portadores de anomalias sexuais que caracterizam síndromes específicas, seus respectivos cariótipos e freqüência estão representados na Tabela 2.

**Tabela 2. Estudos citogenéticos das anomalias sexuais que caracterizam síndromes específicas encontradas em 22 pacientes no período de 2003 a 2008.**

Anomalias sexuais de síndromes específicas	Cariótipo	Número de casos	Total	%*
<b>Monossomia X</b>	45, X	8		10
	45, X / 46, XX	1		1,3
	45, X / 46, X, Xq- (Xpter → Xq22)	1	14	1,3
	45, X / 46, X t(X;X) (Xqter → Xqter) (Xpter → Xcen → Xq27 → Xcen :: Xq27 → Xpter)	1		1,3
	46, X, i (Xq)	3		3,8
<b>Síndrome de Klinefelter</b>	47, XXY	4		5,1
	46, XX / 47, XXY	1	6	1,3
	48, XXXY / 49, XXXXY	1		1,3
<b>Duplo Y</b>	47, XYY	1	1	1,3
<b>Homem 46, XX</b>	46, XX	1	1	1,3
<b>Total</b>		<b>22</b>	<b>22</b>	<b>28</b>

\* : percentual em relação aos 78 pacientes com anomalias cromossômicas

A alteração cromossômica sexual mais freqüente foi a monossomia do cromossomo X, encontrada em 14 casos (17,7%), onde, em 8 destes apresentaram monossomia completa do cromossomo X (57,2%); 3 pacientes (21,4%) apresentaram mosaïcismo envolvendo monossomia do X, sendo, 1 paciente (7,14%) envolvendo a monossomia completa do cromossomo X e 2 apresentando monossomia parcial do cromossomo X (14,2%); 3 pacientes apresentaram Isocromossomo do X (21,4%). Os valores encontrados para a freqüência média (17,7%) ficam acima da média encontrada por outros autores (12%) (GALERA *et al.*, 2009; VASCONCELOS, 2007; SOUZA *et al.*, 2005; ALBANO, 2000). Dentre as pacientes, a indicação para o exame foi devido a características sugestivas a síndrome de Turner. Entre estas, a amenorréia primária e baixa estatura, que estão de acordo com as referências na literatura (THOMPSON & THOMPSON, 2002; JORDE *et al.*, 2000).

A segunda alteração mais freqüente foi a síndrome de Klinefelter, caracterizada pela presença de pelo menos dois cromossomos X e um Y, esta, foi observada em 6 pacientes (7,7%), valor acima da freqüência encontrada por outros autores (2,5 – 2,8%) (GALERA *et al.*, 2009; ALBANO, 2000). Dentre os pacientes com síndrome de Klinefelter, em 4 foram observados (66,7%) cariótipos clássicos referentes à síndrome de Klinefelter (47, XXY) e 2 pacientes na condição de mosaico (33,3%).

Com relação a indicação dos pacientes para a realização do exame, todos os pacientes com cariótipos clássicos referiam-se a infertilidade. O paciente que apresentou o cariótipo 48, XXXY / 49, XXXXY tinha retardo do desenvolvimento na infância. A relação entre cariótipo e fenótipo dos pacientes citados acima, portadores da síndrome de Klinefelter, foi concordante com o relato de outros autores (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; JORDE *et al.*, 2000; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993) . A paciente que apresentou o cariótipo 46, XX / 47, XXY, era do sexo feminino e não apresentava os caracteres da síndrome de Klinefelter. Nesta paciente, a indicação do cariótipo ocorreu devido a amenorréia secundária e as gônadas da paciente foram extirpadas.

Outras anomalias sexuais foram identificadas como: um caso de duplo Y (1,3%), e um caso de homem 46, XX (1,3%). Os pacientes foram encaminhados ao NGC devido a deficiência de atenção e infertilidade, respectivamente, fatores



condizentes com a literatura (JORDE *et al.*, 2000; CONNOR & FERGUSON-SMITH, 1993).

Tanto nas anomalias cromossômicas autossômicas, como as sexuais, que caracterizam síndromes específicas pode-se confirmar que havia correlação dos resultados gerais dos cariótipos dos pacientes com os fenótipos de cada síndrome, com exceção da paciente 46, XX / 47, XXY.

### **5.5. Anomalias estruturais autossômicas que caracterizam síndromes inespecíficas**

A pesquisa de alterações estruturais é muito importante, tanto no prognóstico de pacientes, quanto em casais com história de abortos recorrentes e infertilidade (VASCONCELOS, 2007).

Dentre os 78 pacientes, as anomalias estruturais foram observadas em 18 casos (23,3%), abaixo da média obtida em outros centros de genética (30,2%) (GALERA *et al.*, 2009; DUARTE *et al.*, 2004). Entre as anomalias estruturais, as translocações foram mais freqüentes ocorrendo em 12 casos (15,6%), seguida pelas inversões, que ocorreram em 4 pacientes (5,1%) e um caso de isocromossomo e um caso de deleção, ambos com freqüência de 1,3%, cada.

Dos 18 pacientes com anomalias estruturais, 12 apresentaram translocações (66,7%). Os cariótipos foram variados, porém, dois pacientes apresentaram cariótipo 45, XX, t (14p;15p) dic. Nas fichas destas pacientes não constavam da indicação clínica, apenas do encaminhamento, proveniente do ambulatório de genética, onde foi realizado o aconselhamento genético.

Dois pacientes apresentaram cariótipo 46, XX, t(16;21) (16pter →16q21 :: 21q22 →21qter ; 21pter → 21q22 :: 16q21→ qter), estas pacientes também foram encaminhadas pelo ambulatório de genética onde foi realizado o aconselhamento genético, e em suas fichas também não constavam da indicação clínica.

Entre os 4 pacientes (22,2%) que apresentaram cariótipos com inversões, 3 pertencem a mesma família (16,7%) e possuíam inversão no cromossomo 7 (q11.23q ; 21.12), a paciente propósito foi indicada ao exame devido a deficiência no aprendizado e baixa estatura. Os familiares da paciente propósito foram encaminhados ao ambulatório de genética, onde foi realizado o aconselhamento genético e na consulta foi constatado retardo mental leve.

Ainda foram constatados dentre as anomalias estruturais que caracterizam síndromes inespecíficas, um caso de isocromossomos e um caso de deleção, ambos com frequência de 5,5%, cada.

O estudo cromossômico das anomalias estruturais autossômicas que caracterizam síndromes inespecíficas, seus respectivos cariótipos e indicações sobre os pacientes e frequência são mostrados através da Tabela 3.

**Tabela 3. Estudos citogenéticos das anomalias estruturais autossômicas que caracterizam anomalias inespecíficas encontradas em 18 pacientes no período de 2003 a 2008.**

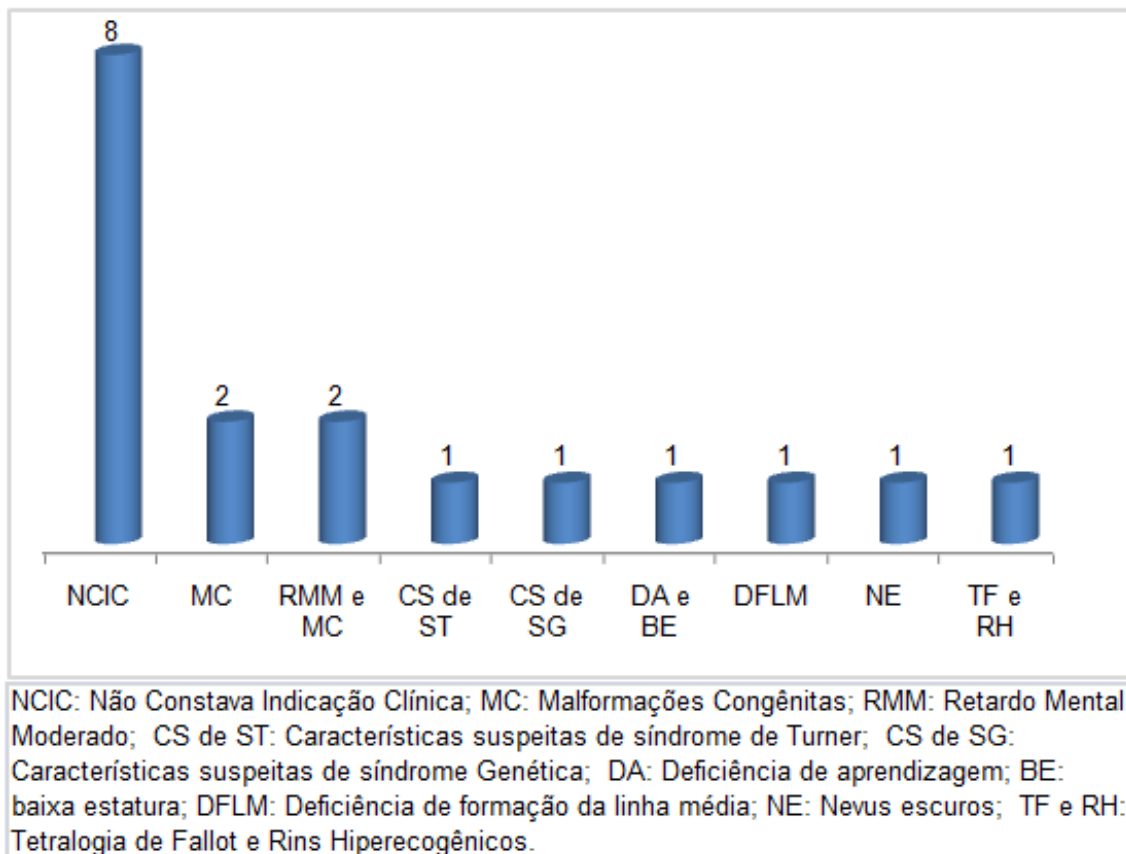
Anomalias autossômicas de síndromes inespecíficas	Cariótipo	Indicação	Número de casos	Total	%*
Translocações	46, XY, t(7;18) (7pter → 7q22 :: 18q21 → 18qter)	RMM e MC	1	12	1,3
	46, X, Xp+	RMM e MC	1		1,3
	46, XX, t (7;8)	SIC	1		1,3
	46, XX, t(3;7) (3q27 → 29? :: 7q11.2 → 7qter) (7pter → 7q11 :: 3q27 - 29? → 3qter)	DFLM	1		1,3
	45, XX, t (14p;15p) dic	SIC	2		2,6
	46, XX, t(16;21) (16pter → 16q21 :: 21q22 → 21qter ; 21pter → 21q22 :: 16q21 → qter)	SIC	2		2,6
	46, XY, -14; t (13;14)	MC	1		1,3
	46, XX, 13q+	NE	1		1,3
	45, XX, t (21q1;21p1)	MC	1		1,3
	46, XX, t (2;X)	CS de ST	1		1,3
Inversão	46, XY inv 7 (q11.23q ; 21.12)	SIC	2	4	3,8
	46, XX, inv 7 (q11.23q ; 21.12)	DA e BE	1		
	46, XX, inv (9qh)	TF e RH	1		
Isocromossomo	46, XY, iso (12p)	SIC	1	1	1,3
Deleção	46, XX, del 9p (p22 → pter)	CS de SG	1	1	1,3
<b>Total</b>				<b>18</b>	<b>23,3</b>

\* : percentual em relação aos 78 pacientes com anomalias cromossômicas  
RMM: Retardo Mental Moderado; MC: Malformações Congênitas; SIC: Sem Indicação Clínica; DFLM: Deficiência de Formação da Linha Média; NE: Nevus Escuros; CS: Características Suspeitas; ST: Síndrome de Turner; DA: Deficiência de Aprendizagem; BE: Baixa Estatura; TF: Tetralogia de Fallot; RH: Rins Hiperecogênicos; SG: Síndrome Genética.

Devido ao fato destas alterações estruturais causarem fenótipos variados, as indicações foram diversas: dois pacientes foram indicados devido ao retardo mental moderado e malformações congênitas (11,1%); dois possuíam por malformações congênitas (11,1%); seis pacientes possuíam fenótipos diversos (33,3%). Nas fichas de oito pacientes não foram constatadas as indicações clínicas (44,5%), todos foram encaminhados pelo ambulatório de genética e receberam aconselhamento genético.

Devido a individualidade dos exames dos pacientes portadores de anomalias estruturais autossômicas que caracterizam síndromes inespecíficas, a baixa ocorrência destes cariótipos e a existência de poucos estudos sobre o padrão fenotípico apresentado por estes pacientes, não foi possível fazer a correlação entre os resultados gerais dos cariótipos com os fenótipos destes pacientes. As respectivas indicações clínicas dos 18/78 pacientes portadores de síndrome inespecífica causada por anomalia cromossômica estrutural no período de 2003 a 2008 podem ser observadas no Gráfico 4.

**Gráfico 4. Número de indicações clínicas dos 18 pacientes portadores de síndromes inespecíficas no período de 2003 a 2008.**

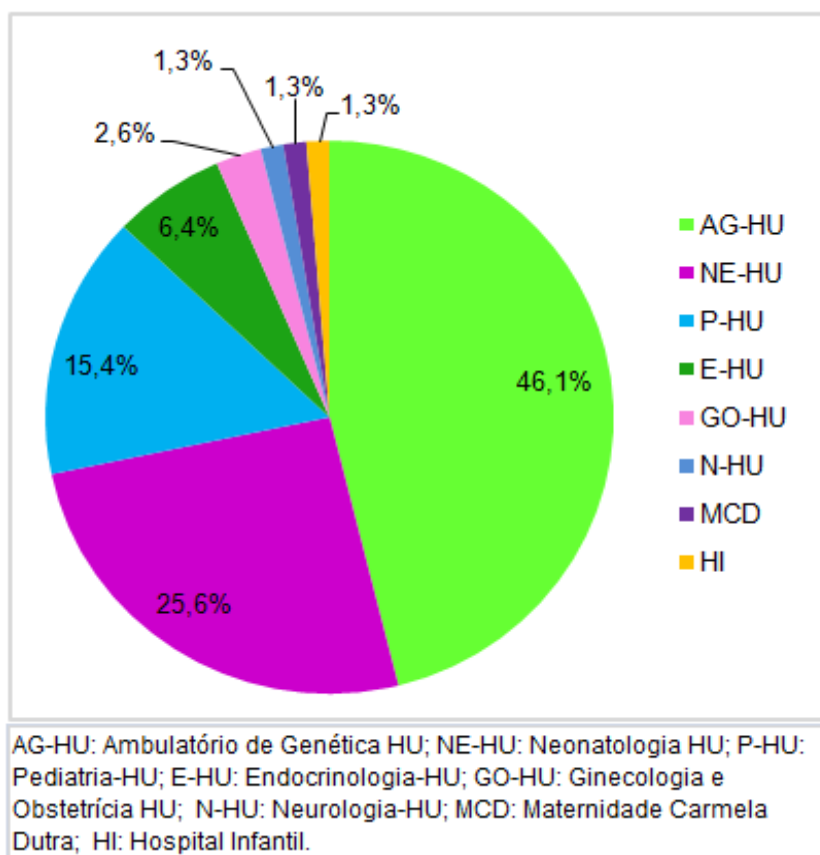


### 5.6. Aspectos gerais da população acometida por anomalias cromossômicas atendida pelo NGC.

Com relação ao encaminhamento, as análises dos registros revelaram que a maioria dos pacientes foram encaminhados por setores do HU-UFSC. Destes, 36 foram encaminhados pelo ambulatório de genética (46,1%), 20 pela clínica de neonatologia (25,6%), 12 pela clínica de pediatria (15,4%), 5 pela clínica de endocrinologia (6,4%), 2 pela clínica de ginecologia e obstetrícia (2,6%), 1 paciente pela clínicas de neurologia (1,3%). Dos encaminhamentos externos, um foi realizado pela Maternidade Carmela Dutra (1,3%) e um pelo Hospital Infantil (1,3%).

O Gráfico 5 refere-se a freqüência e procedência dos encaminhamentos dos 78 pacientes com anomalias cromossômicas que realizaram o exame de cariótipo no período de 2003 a 2008.

**Gráfico 5. Freqüência dos encaminhamentos para realização do exame de cariótipo referente aos 78 pacientes com anomalias cromossômicas.**



Com relação às faixas etárias, os pacientes afetados por alguma anomalia cromossômica foram divididos nas seguintes classes: feto (vida intra-uterina), recém-nascidos (0 a 11 meses), crianças (12 meses a 9 anos), pré-puberal (10 anos a 15 anos), e adulto (maiores de 15 anos).

Na Tabela 4 são mostrados os valores totais referentes às classes etárias dos 78 pacientes com anomalias cromossômicas.

No período de 2003 a 2008 foram realizados exames de cariótipo de 27 pacientes recém-nascidos (34,6%); e 23 crianças (29,5%), dado já esperado, visto que a segunda e terceira maior freqüência de encaminhamentos provém da neonatologia (25,6%) e pediatria (15,4%), respectivamente. Ainda foram realizados os exames de cariótipos em 23 pacientes adultos (29,5%); 4 pacientes em idade pré-puberal (5,1%) e um feto (1,3%).

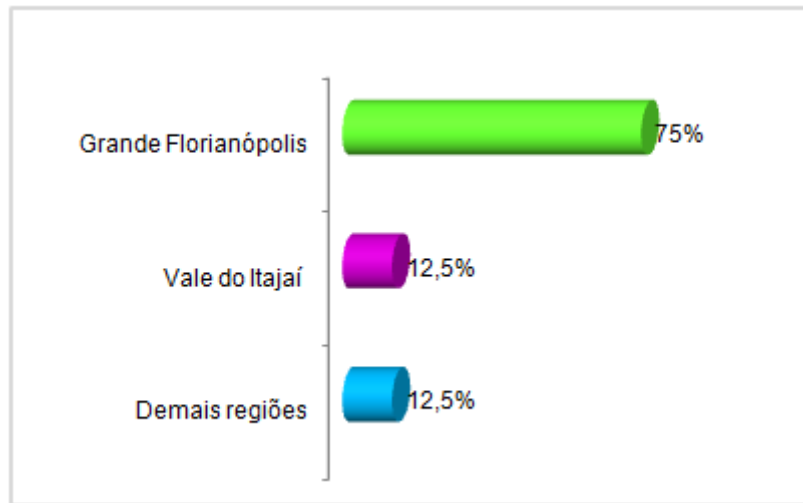
**Tabela 4. Distribuição dos 78 pacientes com anomalias cromossômicas em relação as classes etárias.**

Classe etária	Número de pacientes	%*
Recém-nascido	27	34,6
Criança	23	29,5
Adulto	23	29,5
Pré-puberal	4	5,1
Feto	1	1,3
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>

\* : percentual em relação aos 78 pacientes com anomalias cromossômicas  
 Recém-nascidos: 0 a 11 meses; Crianças: de 1 ano a 9 anos;  
 Adulto: maiores de 15 anos; Pré-puberal: igual a 10 e inferior a 15 anos; Feto: vida intra-uterina.

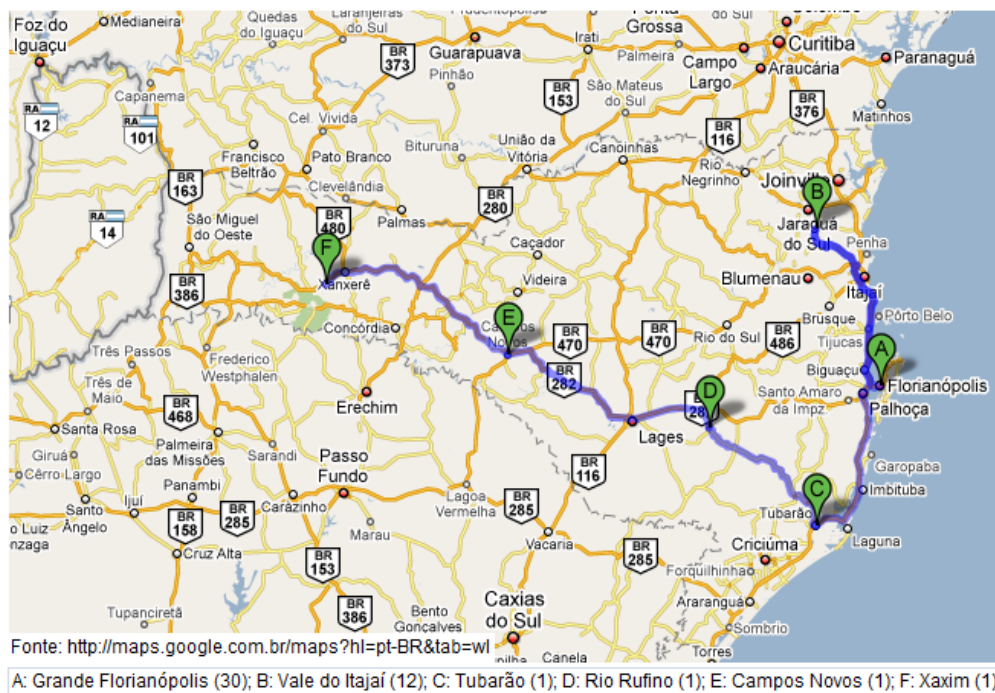
Com relação a região habitacional, dos 78 pacientes com anomalias cromossômicas, obteve-se resultado de apenas 40 destes (51,3%). Dos quais 30 residiam na grande Florianópolis (75%); 5 no Vale do Itajaí (12,5%) e outros 5 pacientes nas demais regiões (12,5%), sendo 1 paciente em Campos Novos, 1 em Tubarão, 1 Massaranduba, 1 Rio Rufino, 1/40 Xaxim. O Gráfico 6 apresenta a relação entre as regiões residenciais dos pacientes com anomalias cromossômicas.

**Gráfico 6. Relação de 40/78 pacientes com anomalias cromossômicas e suas respectivas regiões residenciais.**



Este é um dado importante, pois mostra a dificuldade de acesso de pacientes que moram longe da grande Florianópolis, como pode ser verificado na Figura 1.

**Figura 1. Distribuição geográfica das residências dos 40 pacientes atendidos pelo NGC no período 2003 a 2008.**



### **5.7. Importância do NGC à população catarinense**

O Núcleo de Genética Clínica é até o momento o único centro genético público do Estado de Santa Catarina aliando genética clínica e exames laboratoriais. Por esse motivo, a unidade acolhe pacientes de diversas localidades do Estado de Santa Catarina.

Contudo, o número de atendimentos realizados pelo NGC está muito distante da demanda, por razões como a falta de vagas para o atendimento ambulatorial, estrutura física dos laboratórios e pessoal especializado em genética.

Segundo HOROVITZ (2006) e ALBANO (2000), a situação acima descrita, também é encontrada em outros centros de genética e vários pacientes no Brasil não têm acesso ao serviço. Fato que está em desacordo com o artigo 196 da Constituição Federal brasileira, que segundo este “a saúde é um dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para a sua promoção e recuperação” (BRASIL, 1988).

Apesar das dificuldades foi possível contribuir com atendimento de qualidade aos pacientes portadores de síndromes específicas e inespecíficas.

## **6. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES**

As anomalias cromossômicas foram identificadas em 78/287 dos pacientes (27,18%) que obtiveram sucesso no crescimento da cultura.

A alta frequência encontrada (27,18%), se comparada com a frequência de nativos com anomalias cromossômicas (0,6%) na população geral, reforça a importância dos exames citogenéticos na investigação diagnóstica de síndromes específicas e inespecíficas. Para indicação do cariótipo, o paciente foi avaliado em consulta médica anterior.

As anomalias cromossômicas numéricas foram as mais frequentes nos pacientes (65,4%), seguida pelas anomalias estruturais (36,6%). No estudo foi também observado que os pacientes portadores de anomalias nos cromossomos autossomos foram mais frequentes (71,8%) que os pacientes com anomalias nos cromossomos sexuais (28,2%).

Com relação às anormalidades cromossômicas, as autossômicas numéricas que geram síndromes específicas foram as mais frequentes, caracterizadas pelas trissomias dos cromossomos 21 (33,2%), 18 (9%) e 13 (3,9%) e também pela monossomia do 5p (2,6%). Dentre as pacientes com trissomias dos cromossomos 21, 18 ou 13 todos foram encaminhados devido a características sugestivas de cada síndrome ou malformações congênitas. Apenas um dos pacientes 47, XY, +21, não possuía fenótipo correspondente com os resultados gerais dos cariótipos, pois, além das características sugestivas para síndrome de Down, este possuía genitália feminina.

Das anormalidades numéricas sexuais que caracterizam síndromes específicas a mais frequente foi a monossomia X (17,7%), seguido pela Síndrome de Klinefelter (7,7%). Ainda foram identificadas outras duas anomalias sexuais, sendo um caso de duplo Y (1,3%) e um caso de homem 46, XX (1,3%). Dentre os pacientes com anomalias cromossômicas sexuais, todos foram encaminhados devido a características sugestivas de cada síndrome. Nestes casos pode-se confirmar que havia correlação dos resultados gerais dos cariótipos dos pacientes com os fenótipos de cada síndrome. Apenas uma paciente 46, XX / 47, XXY não possuía fenótipo correspondente a síndrome de Klinefelter, além de ser do sexo feminino.



Em 23,3% dos casos foram identificadas anormalidades cromossômicas estruturais que geram síndromes inespecíficas, sendo os casos de translocações e inversões as anomalias estruturais mais freqüentes, ocorrendo em 12 pacientes (15,6%) e em 4 pacientes (5,1%), respectivamente. Foram identificados outros dois casos de anomalias estruturais, sendo, um caso de isocromossomo e um caso de deleção, ambos com freqüência de 1,3%, cada. Em 8 pacientes portadores de anomalias cromossômicas estruturais que caracterizam síndromes inespecíficas, não foi possível obter a razão do encaminhamento. Dentre os demais pacientes, os encaminhamentos foram diversos, com predominância nas malformações congênitas e retardo mental moderado. Devido a individualidade dos cariótipos, a baixa ocorrência destes e poucos estudos sobre o padrão fenotípico apresentado por estes pacientes, não foi possível correlacionar os resultados gerais dos cariótipos dos pacientes com os fenótipos das síndromes.

Em 97,4% dos casos a procedência dos encaminhamentos aos exames citogenéticos foram realizados pelos setores do próprio HU-UFSC. Dentre estes setores, o ambulatório de genética foi o responsável por 46,1% dos encaminhamentos; os setores de neonatologia e pediatria, juntos, encaminharam 40% dos pacientes.

Assim como o esperado, devido a procedência dos encaminhamentos, a classe etária mais atendida (64,1%) foi a dos pacientes recém-nascidos e crianças.

Com relação a área de residência da população atendida, a dificuldade de acesso dos pacientes ao NGC é notada ao se verificar que a maioria dos atendimentos (75%) foram realizados a população da grande Florianópolis.

Os exames citogenéticos são importantes na investigação diagnóstica de síndromes específicas e inespecíficas, pois, promovem um adequado aconselhamento genético aos pacientes e familiares, fato enfatizado através alta freqüência de anomalias cromossômicas encontradas no atendimento do NGC.

As análises citogenéticas contribuíram com o diagnóstico clínico e orientação aos pacientes e seus familiares. Diversos aconselhamentos genéticos foram realizados, informando ao paciente os riscos de recorrência, sempre respeitando a autonomia do paciente.

Nos pacientes sem anomalias cromossômicas foram diagnosticadas várias síndromes monogênicas, multifatoriais ou de outra origem, estes, igualmente se

beneficiaram do exame citogenético, onde foi excluída a possibilidade do paciente ser portador de alguma anomalia cromossômica.

As manifestações clínicas em portadores de distúrbios genéticos necessitam de um correto diagnóstico clínico aliado ao exame de cariótipo, pois, permite um melhor fundamento do profissional geneticista para orientar os pacientes e familiares, assim como avaliar o melhor tratamento para esses pacientes, oferecendo condições para uma melhor qualidade de vida dos mesmos. No NCG todos os pacientes avaliados que tem necessidade e que desejam, continuam com o acompanhamento do profissional geneticista.

A grande demanda de pacientes sugere necessidade de melhoria na política de saúde pública, a fim de oferecer os serviços genéticos a um número maior de pacientes e melhorar o serviço prestado a comunidade catarinense como, por exemplo, na redução do tempo de espera para a consulta médica.

O NCG, assim como os demais centros de genética em Universidades é essencial, pois, além de dar suporte assistencial a comunidade, unifica o ensino e a pesquisa, fator importante na formação profissional dos alunos participantes.

## **7. REFERÊNCIAS CITADAS**

ALBANO, L M. *Importância da genética no serviço público: relato da extinção de um setor de genética no município de São Paulo, Brasil*. Rev. Panam Salud Pública. 2000. (6) 29-34p.

ALMEIDA, V M L M. *Polimorfismos das regiões heterocromáticas dos cromossomos 1,9,16 e Y na espécie humana. Estudo citogenético, formal e de ligação fatorial*. Dissertação de Doutorado em Biologia. Faculdade de Ciências da Universidade do Porto. 1990. 139p.

ANTONELI, R T; MURA, F B; SILVA, L G. *A intervenção da terapia ocupacional em uma criança portadora da síndrome de Cri Du Chat (CDC)*. Unisalesiano. 2007. 5p.

Disponível em: Trabalhos aceitos. Unisalesiano.

<http://www.unisalesiano.edu.br/encontro2007/trabalho/aceitos/CC35262413846.pdf>

Acesso em: agosto 2009.

ARAÚJO, A; RAMOS, E S; MATTOS, L C. *Influência do cariótipo da síndrome de Ullrich-Turner no desenvolvimento da tireoidite de Hashimoto*. Vol. 23. nº 1. Biosci. J. Uberlândia – MG. 2007. (13) 83-95p.

ARAÚJO, C. *Identificação molecular de seqüências do cromossomo Y em pacientes com síndrome de Turner*. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde. Universidade Federal de Mato Grosso. 2008. 1p.

BASEI, F L; MACIEL, F S A; WAGNER, G; NUERNBERG, A; LIZ, T S; PEREIRA, E T; SARTORELLI, E M P; RIBEIRO, M C M. *Avaliação e caracterização de aberrações cromossômicas no laboratório de Citogenética do Hospital Universitário-UFSC*. Rev. Extensio. Florianópolis – SC 2004. 11p.

Disponível em:

[http://www.extensio.ufsc.br/20041/artigos\\_pdfs/CCB\\_Maria\\_Cecilia\\_Ribeiro.pdf](http://www.extensio.ufsc.br/20041/artigos_pdfs/CCB_Maria_Cecilia_Ribeiro.pdf)

Acesso em: setembro 2009

BEIGUELMAN, B. *A interpretação genética da variabilidade humana*. Sociedade Brasileira de Genética. Ribeirão Preto – SP. 2008. 155p.

BEIGUELMAN, B. *Citogenética Humana*. Editora Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro – RJ. 1982. 328p.

BIELANSKA, M; TAN, S L; AO, A. *Fluorescence In-situ Hybridization of Sex Chromosomes in Spermatozoa and Spare Preimplantation Embryos of a Klinefelter 46,XY/47,XXY Male*. Hum Reprod. 2000. (5) 440-444p.

BORGES-OSÓRIO, M R; ROBINSON, W M. *Genética Humana*. 2ª. Edição. Editora Artmed S.A. Porto Alegre – RS. 2001. 459p.

BRASIL, CONSTITUIÇÃO DA REPÚBLICA. *Título VIII — da ordem social; capítulo II — da seguridade social; seção II — da saúde; artigo 196*. 7ª edição. Editora Atlas. São Paulo – SP. 1988. (3) 120–121p.

CANELLA, P. *O ser mulher, o ser homem e o transexualismo. Bases bio-psico-sexuais*. Sociedade Brasileira de Estudos em Sexualidade Humana. Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2003. 17p.  
Disponível em: Sociedade Brasileira de Estudos em Sexualidade Humana.  
[http://www.sbrash.org.br/portal/files/pdf/o\\_ser\\_mulher\\_o\\_ser\\_homem\\_e\\_o\\_transexualismo.pdf](http://www.sbrash.org.br/portal/files/pdf/o_ser_mulher_o_ser_homem_e_o_transexualismo.pdf)  
Acesso em: setembro 2009.

CONNOR, J M; FERGUSON-SMITH, M A. *Fundamentos de Genética Médica*. 3ª. Edição. Editora Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro – RJ. 1993. 225p.

DUARTE, A C; CUNHA, E; ROTH, J M; FERREIRA, F L S; GARCIAS, G L; MARTINO-ROTH, M G. *Cytogenetics of genetic counseling patients in Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil*. Genet. Mol. Res. Pelotas - RS. 2004. (6) 303-308p.

FIGUEIREDO, M C; SAMPAIO, M S; BARRETO, V C. *Paciente portador da síndrome de Klinefelter: apresentação de um caso clínico*. Vol. 6. n<sup>o</sup> 6. ConScientiae Saúde. São Paulo. 2007. (9) 29-37p.

GALERA, B B; GODOY, G C S; FERNANDES, A M; SILVESTRE, F G; DUARTE, E C; GALERA, MF. *Estudo descritivo da demanda de um serviço de citogenética clínica no Estado do Mato Grosso: 2003 a 2007*. Rev. Pediatria – São Paulo. 2009. (7) 34-40p.

GODINHO, J M; SILVA, J L P; BORTOLOTTI, M M; SALANI, R. *Síndrome de Klinefelter*. Trabalho de Conclusão de Curso. Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas. Porto Alegre – RS. 2000. 36p.

GONZALEZ, C H. *Síndrome de Turner*. Instituto da Criança "Prof. Pedro de Alcântara" do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Unidade de Genética Clínica. Pediat. São Paulo – SP. 1991. (6) 37-42p.

GOUD, M T; AL-HARASSI, S M; AL-KHALILI, S A; AL-SALMANI, K K; AL-BUSAIDY, S M; RAJAB, A. *Incidence of chromosome abnormalities in the Sultanate of Oman*. Saudi Med J. 2005. (7) 1951-1957p.

GRIFFITHS, A J F; WESSLER, S R; LEWONTIN, R C; GELBART, W M; SUZUKI, D T. *Introdução à Genética*. 8ª edição. Editora Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro – RJ. 2006. 743p.

GUERRA-JÚNIOR, G, DAMIANI D. *Hermafroditismo verdadeiro: diagnóstico e tratamento*. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Sociedade Brasileira de Pediatria. 2004. Projeto Diretrizes. 8p.

GUIMARÃES, M M; GUERRA, C T G; ALVES, S T F; CUNHA, M C S A; MARINS, L A; BARRETO, L F M; TEICH, E; SANTOS, F N; ORNELLAS, J F R; CARAKUSHANSKY, G; PINHEIRO, G; OLIVEIRA, H P; BESERRA, I C R; GHIARONI, J; PEIXOTO, M V; FARIAS, M L F; LANFREDI, M M A; PROENÇA, M A; RAMALHO, P P; PINHEIRO, P S; ZAGURY, R L; ANTUNES, R A. *Intercorrências clínicas na síndrome de Turner*. Vol 45. nº 4. Arq Bras Endocrinol Metab. Rio de Janeiro – RJ. 2001. (9) 331-339p.

HOROVITZ, D D G; CARDOSO, M H C A; LLERENA JR., J C; MATTOS, R A. *Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: características do atendimento e propostas para formulação de políticas públicas em genética clínica*. Vol.22. nº 12. Cad. Saúde Pública [online]. Rio de Janeiro – RJ. 2006. (11) 2599-2609p.

JORDE, L B; CAREY, J C; BAMSHAD, M J; WHITE, R L. *Genética Médica*. 2ª edição. Editora Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro – RJ. 2000. 266p.

KAVALCO, K. *A citogenética*. Biociencia. 2009. 2p.  
Disponível em: Biociencia.  
[http://biociencia.org/index2.php?option=com\\_content&do\\_pdf=1&id=77](http://biociencia.org/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=77)  
Acesso em: setembro 2009.

KOIFFMANN, C; GONZALEZ, C H. *Trissomia 18 ou Síndrome de Edwards*. Instituto da Criança "Prof. Pedro de Alcantara" do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina. Unidade de Genética Clínica. *Pediatr*. 1992. Universidade de São Paulo. (3) 104-106p.

LACADENA, J R. *Citogenética*. 1ª edição. Editora Complutense S.A. Madrid. 1996. 931p.

LINDEN, M G; BENDER, B G. *Fifty-one prenatally diagnosed children and adolescents with sex chromosome abnormalities*. *Am. J. Med. Genet*. 2002. (8) 11-18p.

MANICA, J L L; MACHADO, M D; ANFLOR, JR L C; BALKEY, M J D. *Síndrome de Patau*. Trabalho de Conclusão de Curso. Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas. Porto Alegre – RS. 2000. 39p.

MICKLOS, D A; FREYER, G A. *A ciência do DNA*. 2ª. Edição. Editora Artmed. Porto Alegre – RS. 2005. 275p.

MODESTO, A M; AGUIAR, M F M; BARBOSA, H; VILELA, S S L; SANTOS, M; FERRARI, I; KLOTZ, M. *Síndrome do X frágil: relato de caso em dois irmãos*. Vol. 73. nº 6. *Jornal de Pediatria*. Sociedade Brasileira de Pediatria. 1997. (4) 419-422p.

MOKHTAR, M M. *Chromosomal aberrations in children with suspected genetic disorders*. 1ª edição. Vol. 3. *East Med Health J*. 1997. (9) 114-122p.

MORAES, A C; MORON, A F; HASHIMOTO, E M; SILVA, I D C G; TORLONI, M R; SOUZA, M M; PATRÍCIO, F R S. *Abordagem citogenética e*

*molecular em material de abortos espontâneos*. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2005. (6) 554-60p.

MOREIRA, L M A; FERRARI, I. *Polimorfismos do cromossomo 15 em deficientes mentais e controles normais*. Universitas Ciência. Salvador – BA. 1986. (10) 65–74p.

MROZ, K; HASSOLD, T J; HUNT, P A. *Meiotic aneuploidy in the XXY mouse: Evidence that a compromised testicular environment increases the incidence of meiotic errors*. Hum Reprod. 1998. (5) 1151-1156p.

NASCIMENTO, R M P; VELLOSO, F J; CAPELLI, L P. *Queimando a cabeça! Entendendo a síndrome do cromossomo X frágil*. Sociedade Brasileira de Genética. 2009. Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo – SP. (6) 37-44p.

NAZER, J; ANTOLINI, M; JUAREZ, M E; CIFUENTES, L; HUBNER, M E; PARDO, A; *et al*. *Prevalence of chromosomal aberrations at birth in the clinical Hospital of Universidad de Chile*. Rev.Med. Chile. 2003. (8) 651-658p.

PASTERNAK, J J. *Genética Molecular Humana*. 1ª edição. Editora Manole LTDA. Barueri – SP. 2002. 497p.

RAMOS, J L A; GONZALEZ, C H; ZERBINI, M C N; ALVES, V A F; GOSHI, L H; FERNANDES, V S O. *Síndrome de Patau associada à infecção congênita*. Instituto da Criança "Prof. Pedro de Alcântara" do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina. Unidade de Genética Clínica. Pediat. Universidade de São Paulo. 1983. (6) 123-128p.

READ, A; DONNAI, D. *Genética Clínica. Uma nova abordagem*. Editora Artmed. Porto Alegre – RS. 2008. 425p.

ROCHA, A P; MAGALHÃES, P K R; MAIA, A L; MACIEL, L M Z. *Polimorfismos Genéticos: Implicações na Patogênese do Carcinoma Medular de Tireóide*. Arq. Bras. Endocrinol. Metab. 2007. (7) 723-730p.

SANTOS, C B; BOY, R T; SANTOS, J M; SILVA, M P S; PIMENTEL, M M G. *Chromosomal investigations in patients with mental retardation and/or congenital malformations*. Genet Mol Biol 2000. (24) 703-726p.

SOLARI, A J. *Genética Humana: fundamentos y Aplicaciones en medicina*. 2ª edição. Editora Médica Panamericana S.A. Buenos Aires – Argentina. 1999. 370p.

SOUZA, A B C; SOUZA, I R; BATISTA, LG; F, C; PACHECO, Y R; NOGUEIRA, A G; PEREIRA, ET. *Atendimento clínico de doenças genéticas na UFSC em 2004*. nº 3. Rev. Eletrônica de Extensão – UFSC. Florianópolis – SC. 2005. (6) 3-8p.

STRACHAN, T; READ, A P. *Genética Molecular Humana*. 2ª edição. Editora Artmed LTDA. Porto Alegre – RS. 2002. 576p.

SUGAYAMA, S M M; KIM, C A; LEONE, C R; DINIZ, E M A; KOIFFMANN, C P; GONZALEZ, C. H. *História natural de 24 pacientes com trissomia 18 (síndrome de Edwards) e de 20 pacientes com trissomia 13 (síndrome de Patau)*. Instituto da Criança "Prof. Pedro de Alcantara" do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina. Unidade de Genética Clínica. Pediat. Universidade de São Paulo. 1999. (9) 69-77p.

THERMAN, E; SUSMAN, M. *Cromosomas humanos. Estructura, comportamiento y efectos*. 3ª edição. Editora Sociedade Brasileira de Genética. Ribeirão Preto – SP. 1996. 383p.

THOMPSON, J S.; THOMPSON, M W. *Genética médica – Thompson & Thompson*. 6ª edição. Ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro – RJ. 2002. 388p.

VASCONCELOS, B. *Estudo da freqüência de aberrações cromossômicas nos pacientes atendidos na unidade de genética do instituto da criança entre 1992 a 2002*. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2007. 72p.

WINK, D V; PAZ, F S; MACHADO, R B; WITTMANN, R. *Síndrome de Edward*. Trabalho de Conclusão de Curso. Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas. Porto Alegre – RS. 2001. 29p.