

Lopes E<sup>1</sup>, Silva I<sup>1</sup>, Mota Freitas M<sup>1</sup>, Oliva Teles N<sup>1</sup>, Fortuna A<sup>2</sup>, Correia H<sup>1</sup>, Fonseca e Silva ML<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Departamento de Genética, Unidade de Citogenética, Centro de Genética Médica Doutor Jacinto de Magalhães – INSA, Porto, Portugal;

<sup>2</sup> Departamento de Genética, Unidade de Genética Médica, Centro de Genética Médica Doutor Jacinto de Magalhães – INSA, Porto, Portugal. E-mail: [elisa.lopes@insa.min-saude.pt](mailto:elisa.lopes@insa.min-saude.pt)

## Introdução

Os rearranjos cromossómicos estruturais podem ocorrer num só ou entre dois ou mais cromossomas. Estes rearranjos dão origem a cromossomas estruturalmente anormais, designados por derivativos (der) ou recombinantes (rec), e deles pode resultar um fenótipo normal ou anormal, mais ou menos grave, dependendo do tipo de anomalia encontrada.

Os autores apresentam os estudos citogenéticos e moleculares realizados a vários indivíduos da mesma família, através dos quais se verificou a existência de três rearranjos diferentes, todos envolvendo o cromossoma 14: um deles aparentemente equilibrado e os outros dois desequilibrados.

## Casos Clínicos, Materiais e Métodos

A **Figura 1** representa a árvore genealógica desta família estando assinalados os indivíduos estudados (Casos 1-6):

**Caso 1** (índex): homem de 55 anos, com atraso mental;

**Caso 2** (irmã do caso 1): mulher de 51 anos, com atraso mental e baixa estatura;

**Caso 3** (irmão do caso 1): homem de 41 anos, fenotipicamente normal;

**Casos 4-6** (pai, tia e irmã do caso 1): 79, 68 e 47 anos, respetivamente, todos fenotipicamente normais.

As culturas de linfócitos de sangue periférico e as técnicas de bandas GTG, AgNOR e CBG foram efetuadas de acordo com os procedimentos habitualmente usados em citogenética convencional. Para complementar estes estudos utilizaram-se técnicas de citogenética molecular, aplicadas de acordo com os protocolos dos fabricantes: MLPA (kits P036 e P070, MRC-Holland®) e FISH com sondas para as regiões subteloérica e de pintura total específicas para o cromossoma 14 (wcp14, Cytocell®).

## Resultados

**Caso 1:** A análise com bandas GTG revelou a existência de um cromossoma 14 estruturalmente anormal e desequilibrado; as bandas CBG e AgNOR demonstraram a presença de centrómero e satélites em ambas as extremidades (**Figura 2**). Através da técnica de MLPA identificou-se uma deleção na região subteloérica do braço longo do cromossoma 14, posteriormente confirmada por FISH (**Figura 3**).

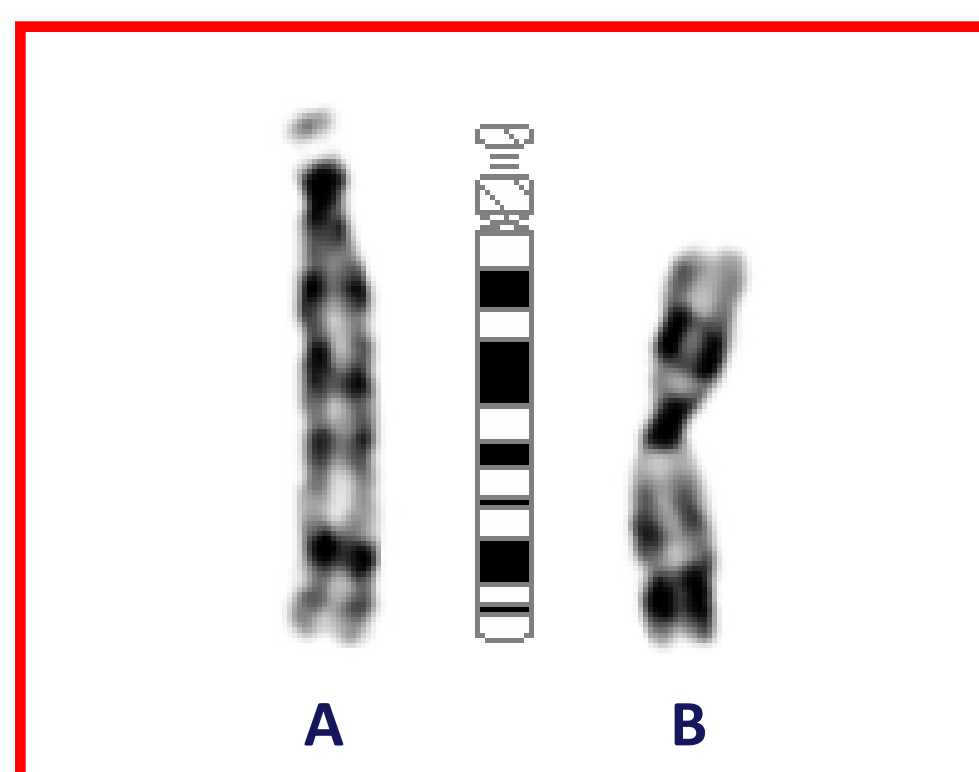
Este cromossoma dicêntrico foi interpretado como tendo uma deleção da região distal na banda 14q32 e uma duplicação do braço curto, localizada na parte terminal do braço longo.

Cariótipo final:

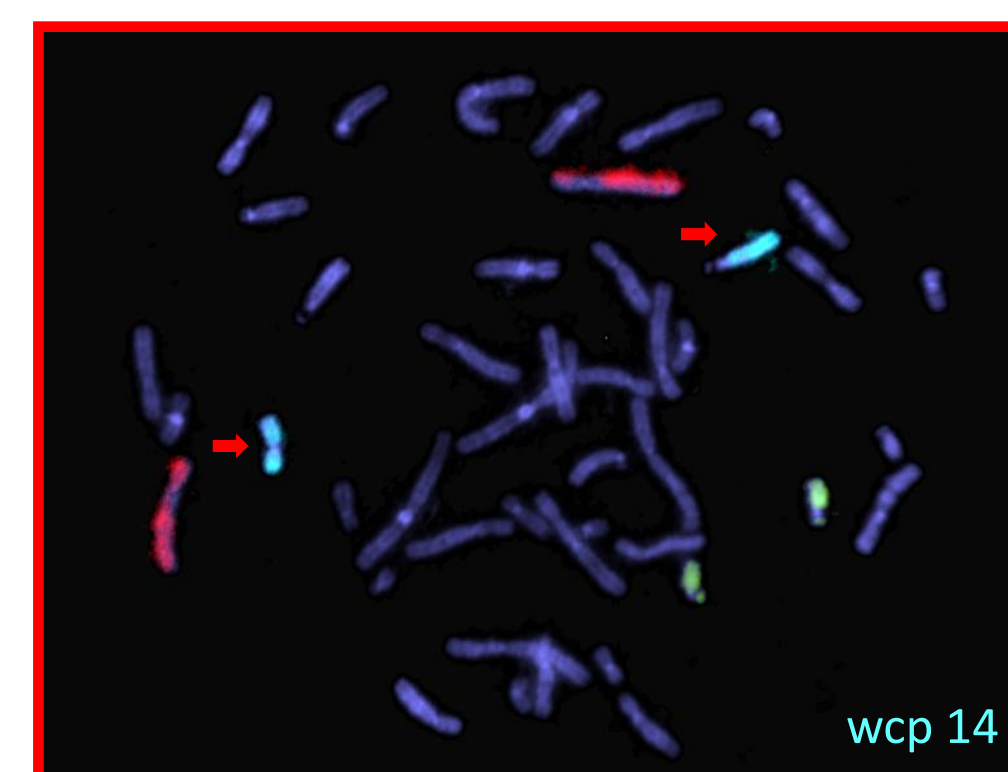
**46,XY,der(14),del(14)(q32.3)dup(14)(p11.2p13).ish del(14)(q32.33q32.33)(sts-X58399-).mlpa 14qsubtel(P036,P070)X1**

**Caso 2:** A análise de citogenética convencional revelou um cromossoma 14 estruturalmente anormal, desequilibrado, cujo centrómero tem uma posição central (e não numa das extremidades), e ausência de *stalks* e de satélites. As técnicas de MLPA e de FISH detetaram uma duplicação da região subteloérica do braço longo (banda 14q32.33). Este rearranjo intracromossómico foi interpretado como um derivativo do cromossoma 14 que apresenta, simultaneamente: deleção do segmento cromossómico 14p11.2 → 14p13, duplicação da banda 14q32.3, inserção direta (p11.2.q31q32.3) e duas inversões: uma pericêntrica (p11.2q31) e outra paracêntrica (q31q13) (**Figuras 4, 5 e 6**).

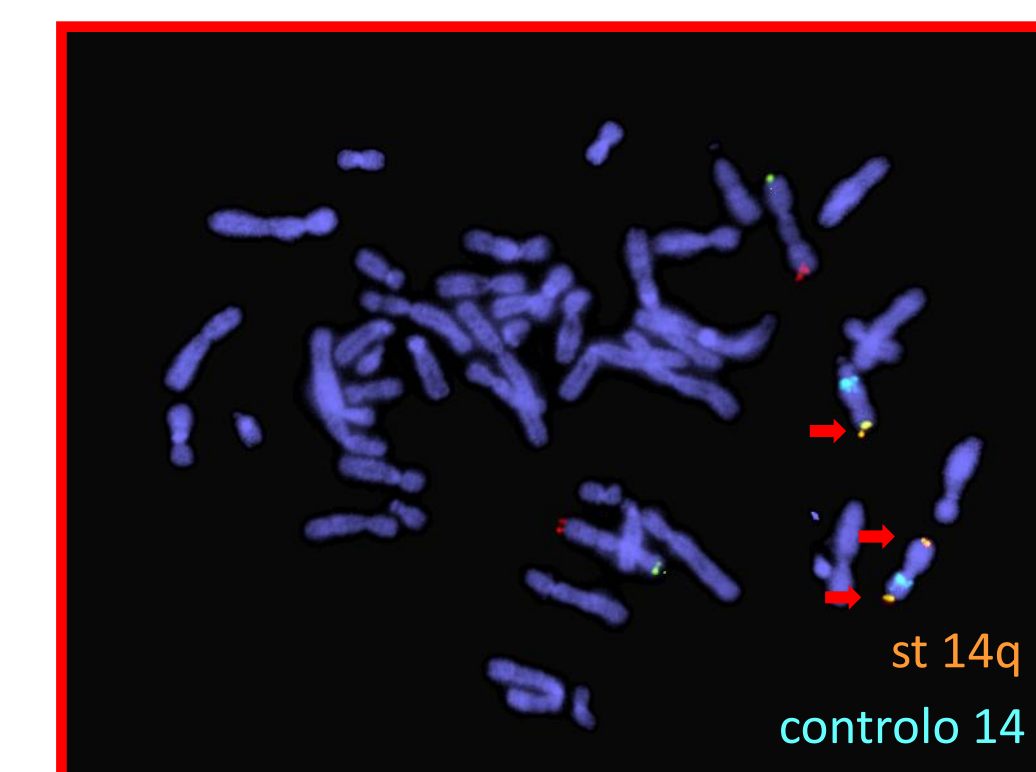
Cariótipo final: **46,XX,der(14)(qter→q31::q13→p11.2::q31→q13::q32.3→qter).ish dup(14)(q32.33q32.33)(sts-X58399+,wcp14+).mlpa 14qsubtel(P036,P070)x3**



**Figura 4** – Par de cromossomas 14 (Caso 2):  
A - Normal; B - der(14)



**Figura 5** – Metáfase (Caso 2): FISH, sonda pintura cromossómica total (wcp) #14

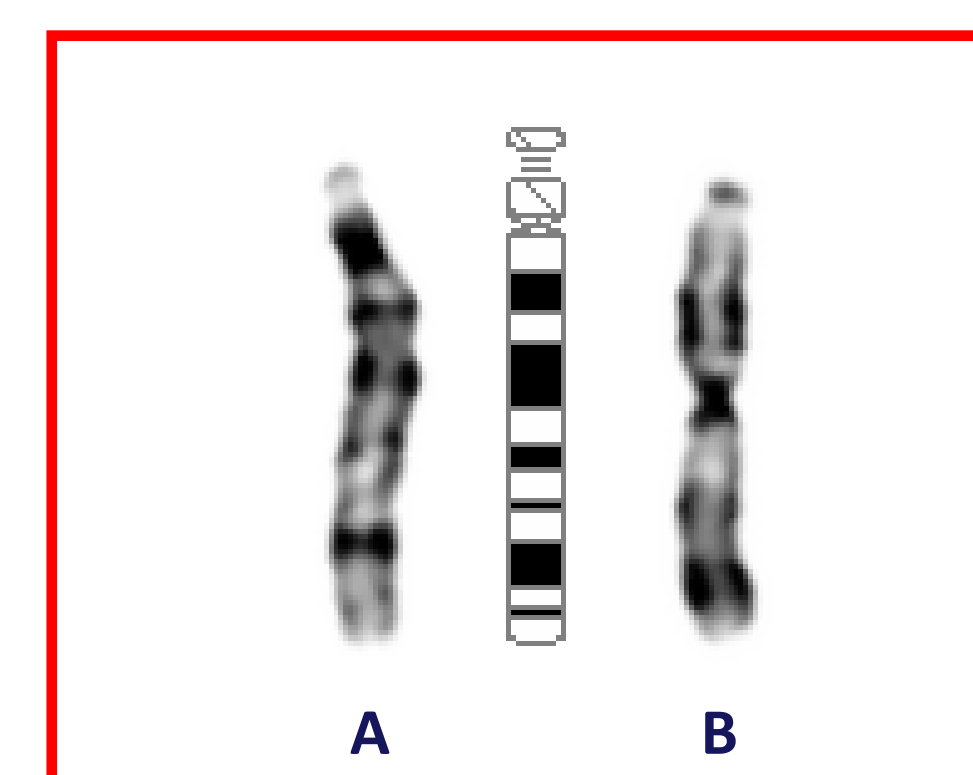


**Figura 6** – Metáfase (Caso 2): FISH, sonda subteloérica 14q (laranja)

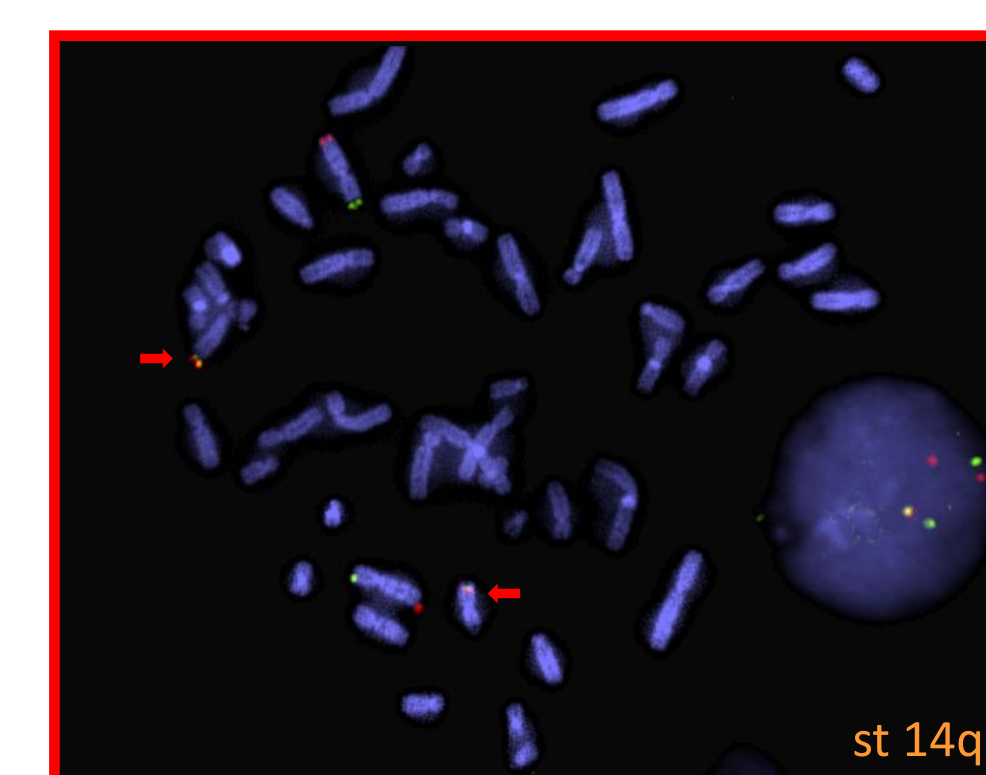
**Caso 3:** A análise citogenética convencional revelou a existência de um rearranjo estrutural intracromossómico aparentemente equilibrado (**Figura 7**). A técnica de FISH revelou uma hibridação normal com a sonda subteloérica para o braço longo do cromossoma 14 (14q), **Figura 8**.

Assim, o cariótipo foi interpretado como um derivativo do cromossoma 14 der(14), com uma inserção direta e duas inversões: pericêntrica e paracêntrica, originando 4 pontos de quebra.

Cariótipo final: **46,XY,der(14)(pter→p11.2::q32.3→q31::q13→q11.2::q31→q13::q32.3→qter.)**



**Figura 7** – Par de cromossomas 14 (Caso 3):  
A - Normal; B - der(14)



**Figura 8** – Metáfase (Caso 3): FISH, sonda subteloérica 14q (laranja)

**Casos 4, 5 e 6** - Os estudos cromossómicos dos outros familiares estudados revelaram cariótipos normais. Não foi possível efetuar o cariótipo da mãe do caso índice devido ao facto de já ter falecido.

## Conclusões

Os autores apresentam os resultados citogenéticos de seis indivíduos estudados numa mesma família, os quais revelaram:

- Três casos (4, 5 e 6) normais;
  - Um caso (3) com uma anomalia estrutural aparentemente equilibrada, envolvendo o cromossoma 14;
  - Dois casos (1 e 2) com anomalias estruturais desequilibradas do mesmo cromossoma, diferentes entre si.
- Realça-se a raridade da complexidade e diversidade das anomalias cromossómicas encontradas, que representam três rearranjos diferentes.
  - Em virtude de o pai ter um cariótipo normal e não ter sido possível efetuar o cariótipo da mãe (falecida), presume-se que estas anomalias tenham tido origem materna. Assim, poder-se-á pôr a hipótese de que a mãe seria portadora de um cromossoma 14 estruturalmente anómalo, igual ao do filho fenotipicamente normal, e que os cromossomas presentes nos filhos com atraso mental seriam recombinantes.
  - Não foi possível efetuar o estudo citogenético dos restantes irmãos maternos (4), uma vez que um deles não compareceu à colheita e os outros três faleceram devido ao desenvolvimento de tumores intestinais, tal como tinha sucedido com a mãe do caso índice.
  - Só tendo a certeza da anomalia cromossómica que deu origem às descritas, é que poderíamos determinar quais os possíveis recombinantes que se poderiam formar e então efetuar um adequado aconselhamento genético.

## Referências

- Gardner RJM, Sutherland GR, 2004. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*, 3<sup>rd</sup> ed., Oxford, Oxford University Press; 142-162.
- Shaffer LG, Slovak ML, Campbell L J, 2009. *ISCN An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. Basel, S. Karger; 62- 63.
- Schinzl A, 2001. *Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man*. 2<sup>nd</sup> ed., Berlin, Walter de Gruyter; 604 – 607.