

Alterações cromossômicas numéricas

Roteiro de Estudo

As anormalidades cromossômicas são responsáveis por pelo menos metade dos abortos espontâneos e importantes causas de malformações congênitas. Mas de 0,5% dos nativos têm significantes anormalidades autosômicas ou de cromossomos sexuais.

Entre os mais conhecidos estão a Síndrome de Down e a Síndrome do X-frágil.

Cariótipo humano normal

A montagem do cariótipo requer a obtenção de cromossomos metafásicos (fase em que se encontram em sua máxima condensação) ou pré-metáfásicos (ligeiramente mais distendidos, ideal para bandamentos refinados) da mitose.

- Obtenção principalmente de cultura de linfócitos ou outros tecidos como fibroblasto, medula, etc;
- Montagem do cariótipo: cariograma e idiograma;
- Nomenclatura cromossômica humana;
- Bandamentos cromossômicos:
 - Banda G;
 - Banda Q;
 - Banda C;

- FISH – pintura cromossômica e localização de cromossomos individuais ou sequências do DNA;

Classificação dos cromossomos humanos:

Grupo A – cromossomos dos pares 1 a 3; os seis maiores cromossomos. Os pares 1 e 3 são metacêntricos e o par 2 é submetacêntrico;

Grupo B – cromossomos dos pares 4 e 5; submetacêntricos e difíceis de se distinguir entre si pela morfologia;

Grupo C – cromossomos dos pares 6 ao 12 e cromossomo X; todos submetacêntricos de difícil identificação pela análise morfológica. Devem ser colocados em ordem decrescente de tamanho;

Grupo D – cromossomos dos pares 13 ao 15; são acrocêntricos com satélites, tamanho médio e difícil análise morfológica;

Grupo E – cromossomos dos pares 16 ao 18; são submetacêntricos;

Grupo F – cromossomos dos pares 19 e 20; são os menores metacêntricos e de difícil identificação morfológica;

Grupo G – cromossomos dos pares 21 e 22 e cromossomo Y; são os menores acrocêntricos com satélites, exceto o Y.

Nomenclatura em laudos de análises citogenéticas:

Relacionada com a estrutura do cromossomo e por convenção esse é dividido em regiões e cada uma dessas são subdivididas em bandas numeradas a partir do centrômero, que por sua vez divide o cromossomo em dois braços, curto (p) e longo (q);

Distúrbios genéticos

- Mutações gênicas – normalmente relacionadas com disfunções metabólicas;
- Anormalidades cromossômicas;
 - Numéricas;
 - Estruturais;

Alterações cromossômicas numéricas

- **Euploidias** – relacionado com o lote cromossômico;
 - Haploidias ou monoploidias;
 - Triploidias;
 - Poliploidias;
- **Aneuploidias** – relacionado com cromossomos individuais;
 - Nulissomias;
 - Monossomias;
 - Trissomias;
- Notação das cromossomopatias numéricas;

Cromossomopatias relacionadas com as alterações numéricas

Autossomos:

- Trissomia do 21 – Síndrome de Down;
- Trissomia do 18 – Síndrome de Edwards;
- Trissomia do 13 – Síndrome de Patau;

Cromossomos Sexuais

- 45, X0 – Síndrome de Turner;
- 47, XXY – Síndrome de Klinefelter;

- 47, XYY – Síndrome do duplo Y;
- 47, XXX – Síndrome do triplo X;

Síndrome de Down

- Ocorrência de 1 em cada 600-800 – correlação com idade parental (tabela);
- Independe de raça, credo ou condição econômica;
- Cromossomopatia mais frequente dentre as que permitem sobrevivência pós-gestacional;

Indicações de diagnóstico pré-natal:

- Idade dos genitores avançada;
- Casos de anormalidades cromossômicas em parentes próximos;
- Reconhecimento de comprometimentos gênicos com manifestações laboratoriais e/ou ultrassonografia;

Reconhecimento clínico do recém-nascido:

- Ausência de reflexo de Moro;
- Hipotonia muscular;
- Face lembrando origem oriental;

Aspectos clínicos mais frequentes:

- Comprometimento intelectual: 100%;
- Hipotonia muscular: 99%;
- Fissura palpebral oblíqua: 90%;
- Occipital achatado: 80%;
- Mãos largas, dedos curtos: 70%;
- Clinodactilia: 40%;

- Epicanto: 40%;
 - Defeitos cardíacos: 50%;
 - Microcefalia: 85%;
 - Baixa estatura: 60%;
 - Orelhas de implantação baixa: 50%;
 - Orelhas displásicas: 50%;
 - Prega única transversa: 40%;
 - Instabilidade patelo-femural: 10%;
 - Instabilidade atlanto-axial: 15%;
 - Hiperextensão articular: 80%;
 - Aumento na vascularização retiniana: 90%
-
- Apesar da longevidade de alguns (casos com mais de 70 anos), expectativa de vida menor que normais devido a defeitos cardíacos, leucemia e maior suscetibilidade a infecções;
 - Comprometimento variável, dependendo da bagagem genética e estimulação ambiental.
-

Síndrome de Edwards – Trissomia do 18

- Trissomia mais frequente depois da Síndrome de Down – 1:3000;
- Também correlacionada com a idade parental;
- Viabilidade do afetado varia com a gravidade da expressão dos comprometimentos cardiovasculares e respiratórios, podendo chegar à idade adulta;

Diagnóstico pós-natal:

- Difícil diagnóstico, exigindo atenção aos sintomas;
 - Comprometimento intelectual e atraso no desenvolvimento motor após 3°. mês, sendo mais evidente após o 6°. mês;
 - Occipital proeminente;
 - Pequena displasia auricular;
 - Discreta hipotricose fronto-temporal;
 - Fissuras palpebrais pouco oblíquas; discreto edema da pálpebra;
 - Face tranquila;
 - Pequena retrognatia;
 - Nariz pequeno;
 - Discreta hipertonia com mãos cerradas;
 - Calcâneo proeminente.
-

Síndrome de Patau – Trissomia do 13

- Determinação da frequência difícil devido letalidade precoce;
 - 95% morre no primeiro semestre de vida;
 - 40% dos pacientes de mãe com mais de 35 anos;
 - Expressão clínica variada;
 - Cromossomopatia mais deletéria (dentre as que permitem nascimento);
 - Características craniofaciais que permitem facilidade no diagnóstico;
 - Raramente alcançam a idade pré-escolar;
 - Complicações cardio-respiratórias.
-

Outras cromossomopatias autossômicas

- Síndrome de Mosaicismo de Trissomia do 8;
 - Síndrome de Mosaicismo de Trissomia do 9;
 - Síndrome da Triploidia e do Mosaico Triplóide/Diplóide;
-

Cromossomopatias numéricas relacionadas com os cromossomos sexuais

- Síndrome de Turner – 45, X;
 - Fenótipo feminino, baixa estatura, ovários rudimentares e infantilismo sexual;
 - Síndrome de Klinefelter – 47, XXY;
 - Fenótipo masculino com atrofia testicular, infertilidade e ginecomastia;
 - Síndrome do duplo Y – 47, XYY;
 - Fenótipo masculino – homens férteis, com distúrbio de comportamento;
 - Síndrome do triplo X – 47, XXX;
 - Mulheres férteis que não apresentam manifestação clínica;
-

Bibliografia:

- Mustacchi, Z.; Peres, S. (2000). **Genética Baseada em Evidências – Síndromes e Heranças**. CID Editora, São Paulo – SP, 1299p.
- Gelehrter, T.D.; Collins, F.S. (1990). **Principles of Medical Genetics**. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland – USA, 340p.

Friedman, J.M.; Dill, F.J.; Hayden, M.R.; McGillivray, B.C. (1996). **Genetics – national medical series for independent study**. 2nd Edition. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland – USA, 294p.