

Ana Claudia Paesani Nascimento^{1*}; Tatiane de Abreu¹; Érica L. A. Liberato¹; Thamires R. dos Santos¹; Heloisa P. Marsiglio¹; Débora Gusmão Melo¹

*ana.paesani@gmail.com

1- Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP.

Palavras-chave: anormalidades cromossômicas, análise citogenética, aconselhamento genético

INTRODUÇÃO e OBJETIVOS

Anormalidades cromossômicas constituem um dos principais tipos de doenças genéticas e estão presentes em 10% dos espermatozoides e 25% dos ovócitos maduros. Além disso, sabe-se que 15 a 20% de todas as gestações reconhecidas clinicamente terminam em abortamento espontâneo (Vieira e Ferrari, 2017), sendo que em aproximadamente 50% destes é identificada alguma anomalia cromossômica. Já a proporção de anormalidades cromossômicas em nascidos vivos é de 1% e em natimortos de 5% (Turnpenny e Ellard, 2017).

As anormalidades cromossômicas podem afetar cromossomos autossomos e sexuais, ou ambos, e podem ser classificadas como numéricas, quando há mudança do número habitual de 46 cromossomos; ou estruturais, que resultam em modificação da forma do cromossomo sem alterar o número correto de 46 cromossomos da espécie humana (Nussbaum et al., 2016).

As anormalidades numéricas podem ser divididas em euploidias e aneuploidias. As euploidias possuem um número de cromossomos múltiplo exato de seu haploide, ou seja, na espécie humana, múltiplo de 23. Estão inseridas nessa categoria as poliploidias, como a triploidia (3n=69), vista frequentemente em abortos. As aneuploidias, por outro lado, envolvem alteração não múltipla do número haploide na quantidade de cromossomos, tendo como exemplo trissomias e monossomias. Na espécie humana essas alterações são quase sempre letais, principalmente considerando cromossomos autossomos maiores que têm habitualmente mais genes, e, quando viáveis, resultam em malformações físicas e mentais (Nussbaum et al., 2016).

Já as anormalidades cromossômicas estruturais envolvem rearranjos cromossômicos, podendo ser balanceada, quando não há modificação da carga de genes, ou desbalanceada, quando há perda ou ganho de genes. Elas surgem, normalmente, quando, durante a meiose ocorre pareamento desigual entre cromossomos, resultando em uma reconstituição anormal dos cromossomos nos gametas. (Turnpenny e Ellard, 2017). Normalmente os rearranjos equilibrados resultarão em fenótipo normal (90-95% das vezes) e os não equilibrados em anomalias fenotípicas (Turnpenny e Ellard, 2017).

A citogenética é o método usado para estudo dos cromossomos. Para isso, são usados normalmente linfócitos coletados a partir do sangue periférico, estes são estimulados à divisão celular em um meio de cultura de tecidos, sendo essa divisão celular interrompida na metáfase (Nussbaum et al., 2016). O cariótipo convencional é realizado por essa técnica e se mostra relevante na detecção de alterações cromossômicas numéricas e estruturais maiores do que 5 megabases (Turnpenny e Ellard, 2017).

Essa pesquisa buscou determinar a frequência de anormalidades cromossômicas identificadas por meio do cariótipo convencional com bandamento G, nos pacientes atendidos no Ambulatório de Genética Médica da Universidade Federal de São Carlos, entre os anos de 2006 e 2018. Mais especificamente, buscou-se: (1) classificar e caracterizar as principais anormalidades cromossômicas encontradas; (2) analisar e discutir a relevância dos exames citogenéticos (cariótipo convencional e molecular) na investigação diagnóstica de pacientes com suspeita de doença genética.

Assim, pretendemos colaborar com a vigilância epidemiológica das doenças genéticas, em especial das doenças genéticas cromossômicas e em última instância, colaborar para construção de uma linha de cuidado integral para pacientes com doenças genéticas e defeitos congênitos na cidade de São Carlos e região, plenamente inserida no Sistema Único de Saúde e em consonância com as diretrizes da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS.

METODOLOGIA

Essa é uma pesquisa descritiva e retrospectiva desenvolvida na Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSCar.

O serviço de genética investigado foi o Ambulatório de Genética Médica da UFSCar, um projeto de extensão da UFSCar, que fez parte da rede saúde-escola, como um serviço de integração docente-assistencial, e funcionou entre agosto de 2006 e dezembro de 2018, quando foi interrompido. Esse era o único serviço de genética clínica público no município e que atendia também a demanda de outras cidades da microrregião (Melo et al., 2010).

A coleta de dados foi feita por meio de revisão sistemática dos "Mapas Diários de Atendimento Médico" de todos os pacientes atendidos no Ambulatório de Genética Médica da UFSCar entre agosto de 2006 e dezembro de 2018. Os "Mapas Diários de Atendimento Médico" são fichas que são preenchidas diariamente, após os atendimentos clínicos ambulatoriais, com informações básicas sobre esses atendimentos.

Não houve critério de exclusão, sendo revisados todos os "Mapas" compreendidos no período citado e as informações contidas. A partir dos "Mapas" revisados foram extraídas informações sobre:

- Número de pacientes atendidos.
- Ano do atendimento.
- Idade do paciente na época do atendimento.
- Sexo do paciente.
- Motivo do encaminhamento
- Alteração cromossômica identificada.

RESULTADOS e DISCUSSÃO

No período de agosto de 2006, início dos atendimentos, à dezembro de 2018 foram atendidos 795 pacientes no Ambulatório de Genética Médica da UFSCar e anormalidades cromossômicas foram identificadas em 77 pacientes (9,7%). A distribuição das anormalidades cromossômicas identificadas está demonstrada no gráfico 1.

As alterações mais comum encontradas foram cromossomopatias numéricas de cromossomos autossomos e sexuais, presentes em 58 pacientes (tabela 1).

Gráfico 1. Distribuição das anormalidades cromossômicas identificadas (n=77).

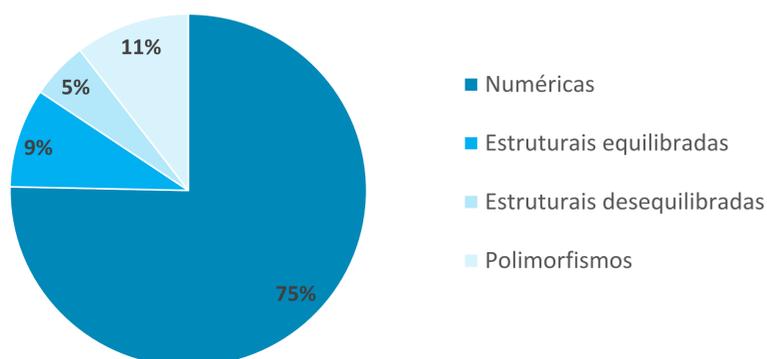


Tabela 1. Cromossomopatias numéricas (n=58).

		N	%
Sd. de Down	47, XY + 21	18	23,4
	47, XX + 21	15	17,4
Sd. de Edwards	47, XX + 18	5	6,5
Sd. de Patau	47, XY + 13	1	1,3
	47, XX + 13	1	1,3
Sd. de Klinefelter	47, XXY	4	5,2
	46, XY [15] / 47, XXY [45]	1	1,3
	48, XXXY	1	1,3
Sd. de Turner	45, X	3	3,9
	46, X r(X)(p22.3q28) [15] / 45, X [50]	1	1,3
	46, XX del(X)(p11.2) [18] / 45, X [12]	1	1,3
	46, X + fragmento [9] / 45, X [2]	1	1,3
Sd. do duplo Y ou síndrome de Jacobs	47, XYY	2	2,6
	46, XY [8] / 47, XYY [12]	1	1,3
Sd. do triplo X	47, XXX	1	1,3
Sd. de fragmento cromossômico extra numérico	47, XX + fragmento	1	1,3
	47, XY + fragmento	1	1,3

Dentre anormalidades cromossômicas numéricas, a mais prevalente foi a trissomia do 21, identificada em 33 pacientes. As crianças diagnosticadas com as trissomias do 13 e do 18 em sua maioria não foram ao ambulatório pois estavam hospitalizadas, mas seus pais foram ao Ambulatório para aconselhamento genético.

Foram identificados seis casos de Sd. de Klinefelter ou variante, sendo o motivo do encaminhamento de quatro deles infertilidade, de outro alta estatura e hiperatividade, e do paciente 48, XXXY deficiência intelectual isolada com pequenas dismorfias faciais. Dentre casos de duplo Y, é importante ressaltar que um deles tinha malformações múltiplas maiores e menores incluindo deficiência intelectual, fenótipo que não é explicado pelo cariótipo. Além disso, o paciente mosaico possuía NF1, doença monogênica também não relacionada ao cariótipo. Dado que alterações de cromossomos sexuais não são raras (Turnpenny e Ellard, 2017) é relativamente comum essa associação entre cromossomopatias de X e Y e outras doenças genéticas, monogênicas ou poligênicas.

Foram identificados quatro casos de cromossomopatias estruturais desequilibradas (tabela 2), em todos os pacientes possuíam malformações múltiplas maiores e menores, incluindo deficiência intelectual. Já em relação às cromossomopatias estruturais equilibradas (tabela 3), os casos foram investigados respectivamente por aborto de repetição (dois casos), familiar com translocação desequilibrada (três casos) e infertilidade masculina (dois casos).

Foram identificados oito casos de polimorfismos cromossômicos (tabela 4), sendo que duas inversões pericêntricas do cromossomo 9 estavam associadas à abortamento de repetição e o restante dos pacientes tinham malformações maiores e menores, associadas a deficiência intelectual, e o cariótipo encontrado não explicava o fenótipo.

Tabela 2. Cromossomopatias estruturais desequilibradas (n=4).

	N	%
46, XX der(6) t(6;11)(p25;q14)	1	1,3
46, XX der(18) t(8;18)	1	1,3
46, XY del(21)(q22)	1	1,3
46, XY 4p-	1	1,3

Tabela 3. Cromossomopatias estruturais equilibradas (n=7).

	N	%
46, XX t(10;18)	2	2,6
46, XY t(6;11)(p25;q14)	2	2,6
46, XX t(8;18)	1	1,3
46, XY t(4;6)(4p;6p)	1	1,3
46, XY t(7;17)	1	1,3

Tabela 4. Polimorfismos cromossômicos (n=8).

	N	%
46, XX inv(9)	3	3,9
46, XY inv(9)	2	2,6
46, XY 15ps+	1	1,3
46, XY 14q+	1	1,3
46, XX 13pstk	1	1,3

CONCLUSÕES

Os resultados mostram a relevância do aconselhamento genético no diagnóstico de diversas alterações cromossômicas e na educação de familiares e portadores de anormalidades cromossômicas sobre a hereditariedade e o risco de recorrência ou ocorrência de determinada doença.

Em casos como os de polimorfismo, em que o fenótipo não é explicado pelo cariótipo, o ideal seria a realização de testes de citogenética molecular. Além disso, de acordo com literatura internacional, no caso de malformações congênitas e deficiência intelectual é recomendado que o cariótipo convencional com bandamento G seja substituído por análise cromossômica por microarray como teste de primeira linha.

REFERÊNCIAS

- TURNPENNY, P.; ELLARD, S. Emery's Elements of Medical Genetics. 15th ed. Amsterdam: Elsevier. 2017; 416p.
- VIEIRA, S. R.; FERRARI, L.P. Investigação de alterações citogenéticas em abortos espontâneos: um retrospecto de 2006 a 2011. Cadernos da Escola de Saúde, v. 2, n. 10, 2017.
- NUSSBAUM, R.L.; MCINNES, R.R.; WILLARD, H.F.; HAMOSH, A.; THOMPSON, M.W. Thompson & Thompson, genética médica. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016; 560 p.
- CHIANG, T.; SCHULTZ, R.M.; LAMPSON, M.A. Meiotic origins of maternal age-related aneuploidy. Biology of Reproduction, v. 86, n. 1, p. 1-7, 2012.
- MELO, D. G.; LESSA, A. C. D. O.; TEIXEIRA FILHO, J. L.; NHONCANSE, G. C.; DRIZLIONOKS, E.; KLEIN, C.; BARBOSA, C. A. D. A. Perfil clínico-epidemiológico da genética médica no Sistema Único de Saúde: análise do município de São Carlos, SP. BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista (Online), v. 7, n. 75, p. 4-15, 2010.