

Freqüência das Anormalidades Cromossômicas: Importância para o diagnóstico citogenético

Frequency of chromosomal abnormalities: the significance for cytogenetic diagnosis

Thalita Mendes Pereira¹; André R.C.P. de Oliveira²; Aline C.Z. Teixeira¹; Adriana Nascimento de Jesus¹; Melina Guerreiro Rodrigues¹; Maria Aparecida de B. Agostinho²; Elaine Sbroggio de O. Rodini³

¹Aluna do Curso de Ciências Biológicas*; ²Biólogo, Ambulatório e Laboratório de Genética*; ³Professor-Adjunto do Departamento de Ciências Biológicas*

*Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" – Campus Bauru

Resumo As anomalias cromossômicas fazem parte de uma das maiores categorias de doenças genéticas, sendo responsáveis por diversas malformações congênitas e parte dos insucessos reprodutivos. Este estudo retrospectivo teve como principal objetivo analisar a freqüência de anomalias cromossômicas em 1171 indivíduos, encaminhados para exame citogenético, no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2007, ao Ambulatório e Laboratório de Genética da Unesp – Bauru. Os cariótipos foram previamente realizados com a técnica de bandeamento G em células obtidas a partir de cultura de linfócitos de sangue periférico. Os resultados mostraram 142 casos de cariótipos anormais, sendo as aneuploidias (45,1%) as mais freqüentes, seguidas pelas alterações estruturais (38,7%) e mosaicismos (16,2%). Concluiu-se que esses resultados concordam com a literatura pertinente, sendo de alta relevância o estudo citogenético tanto para diagnóstico em indivíduos malformados ou inférteis, como para esclarecer a etiologia da perda fetal e, assim, alertar à possibilidade de futuras malformações congênitas.

Palavras-chave Aneuploidia; Trissomia; Mosaicismo; Aberrações Cromossômicas.

Abstract Chromosomal abnormalities are part of a larger category of genetic diseases, and responsible for various congenital malformations and part of the reproductive failures. The main objective of this retrospective work was to analyze the frequency of chromosomal abnormalities among 1,171 individuals referred to the Ambulatório e Laboratório de Genética, Unesp-Bauru for cytogenetic examination, from January, 1998 to December, 2007. The G-banding technique was previously used to prepare karyotypes of cells from lymphocyte culture of peripheral blood. The results showed 142 cases of abnormal karyotypes. The most frequent were aneuploidies (45.1%), followed by structural anomalies (38.7%), and mosaicisms (16.2%). It was concluded that these results are consistent with those in the literature, and they are important both for the cytogenetic diagnosis in malformed or infertile individuals, and also to clarify the etiology of fetal loss, and thus alert to the possibility of further congenital malformations.

Keywords Aneuploidy; Trisomy; Mosaicism; Chromosome Aberrations.

Introdução

As anomalias cromossômicas fazem parte de uma das maiores categorias de doenças genéticas, sendo responsáveis por uma proporção significativa de insucessos reprodutivos, malformações congênitas e retardo mental¹⁻³. Aproximadamente 7,5% de todas as concepções são atingidas por alterações cromossômicas, porém, a maior parte dos conceptos é abortada espontaneamente⁴. Com isso, a freqüência de alterações cromossômicas entre nativos é de 0,6%⁴.

Em todos os casos diagnosticados de alterações cromossômicas, é fundamental o encaminhamento das famílias

ao aconselhamento genético⁵. Este procedimento é adotado para informar a ocorrência ou risco de recorrência de uma doença genética, além de fornecer detalhes aos indivíduos afetados e seus familiares sobre a origem hereditária da doença, possível tratamento, cuidados necessários e planejamento reprodutivo⁶. O Ambulatório e Laboratório de Genética (ALAGe), instalado na Faculdade de Ciências do campus da Unesp-Bauru, atendeu 1.171 indivíduos que foram encaminhados para exame citogenético, no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2007. Assim, o principal objetivo deste trabalho foi analisar a freqüência de cromossomopatias nessa casuística.

Recebido em 26.08.2008

Aceito em 13.03.2009

Não há conflito de interesse

Apoio Financeiro: Faculdade de Ciências, PROEX E FAPESP

Casuística e Métodos

O estudo citogenético dos 1171 indivíduos encaminhados ao ALAGE foi realizado pela técnica de bandeamento G, em células obtidas a partir de cultura de linfócitos de sangue periférico^{7,8}. Foram analisadas 24 células em metáfase de cada indivíduo. Nos casos em que foram observadas anomalias cromossômicas apenas em algumas metáfases, o estudo estendeu-se para 100 células, uma vez que poderia se tratar de mosaïcismo cromossômico. As indicações médicas para a realização dos cariótipos envolveram casos de malformações congênitas, retardo mental e casais com história de infertilidade (abortamentos espontâneos e dificuldades para engravidar). Os indivíduos que apresentaram alterações no número ou na estrutura dos cromossomos foram encaminhados para aconselhamento genético.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências sob o protocolo 2554107.

Resultados e Discussão

Do total de 1.171 cariótipos analisados, 142 (12,1%) apresentaram alterações, sendo mais freqüentes as aneuploidias (Tabela 1), diagnosticadas em 64 cariótipos (45,1%), seguidas pelas alterações estruturais, em 55 (38,7%), e mosaïcismos, em 23 (16,2%).

Tabela 1 - Aneuploidias mais observadas

Aneuploidias Cromossômicas	Síndromes	n° de casos	total
Autossômicas	Down	53	57
	Edwards	4	
Sexuais	Turner	20	28
	Klinefelter	7	
	Triplo X	1	
Total			85

Entre as anomalias cromossômicas autossômicas, a mais freqüente foi a Síndrome de Down (53 casos). A trissomia livre do cromossomo 21 ocorreu em 45 casos; translocação em 5 e mosaïcismos em 3 (Tabela 2). Relatos da literatura corroboram esses resultados^{9,10}.

Tabela 2 - Cariótipos observados em pacientes com Síndrome de Down

Síndrome	Aberração cromossômica	Cariótipo	N° casos
Down	Trissomias - 21 livre	47,XY,+21	23
		47,XX,+21	22
	Mosaicos	47,XX,+21/46,XX	2
		47,XY,+21/46,XY	1
Estruturais		46,XX,rob(21;21),+21	1
		46,XY,rob(14;21),+21	1
		46,XX,rob(21;21),+21	1
		46,XX,rob(14;21),+21	1
		46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21	1
Total			53

Quanto às anomalias dos cromossomos sexuais, a mais freqüente foi a Síndrome de Turner, com 20 casos (Tabela 3). A Síndrome de Klinefelter ocorreu com menor prevalência (7

casos), sendo 4 casos 47, XXY; 1 caso 47, XXY/46, XY; 1 caso 48, XXXY; e 1 caso 49, XXXXY. A maior freqüência de Turner em relação à Klinefelter condiz com a literatura¹¹.

Tabela 3 - Cariótipos observados em pacientes com Síndrome de Turner

Síndrome	Aberração cromossômica	Cariótipo	N° casos
Turner	Monossomia do X	45,X	7
		Mosaicos	45,X/46,X,i(Xq)
		45,X/46,XX	3
		45,X,9qh+/46,XX,9qh+	1
		45,X/45,XY,-12/46,XY	1
		45,X/46,X,+mar	1
		45,X/46,XX,r(X)	1
		45,X/46,XY	1
	Isocromossomos	46,Xi(Xq)	2
Total			20

Entre as alterações estruturais (55 casos), as mais freqüentes foram as inversões e as translocações (Quadro 1), com a participação de 13 indivíduos em histórias de infertilidade (8 inversões e 5 translocações equilibradas). O diagnóstico de alteração estrutural é de fundamental importância a seus portadores, uma vez que podem resultar em abortamentos espontâneos, natimortos e nascimentos de crianças malformadas^{3,5,12}.

Quadro 1 - Alterações estruturais observadas

Alterações Estruturais	n° de casos
Translocação	19
Inversão	19
Deleção	3
Outros	14
Total	55

Conclusões

Conclui-se que a indicação do estudo citogenético é relevante tanto para diagnóstico em indivíduos malformados ou inférteis, como para esclarecer a etiologia da perda fetal e, assim, alertar para a possibilidade de futuras malformações congênitas. É importante esclarecer que, mesmo que o cariótipo tenha um resultado normal, há a possibilidade de não serem identificadas algumas alterações, necessitando de exames mais específicos¹³. Ressalta-se que os laudos citogenéticos devem, além de apresentar o cariótipo, esclarecer os profissionais da saúde sobre o fato de que, em casos de indivíduos com constituição cromossômica normal que apresentem malformações, é recomendado o encaminhamento para aconselhamento genético, que orientará sobre o diagnóstico, a conduta terapêutica e o risco de recorrência de problemas genéticos.

Referências Bibliográficas

- Gardner RJM, Sutherland GR. Pregnancy loss and infertility. In: _____. Chromosome abnormalities and genetic counseling. Oxford: Oxford University Press; 1996. p.311-31.
- Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. Nat Rev Genet. 2001;2(4):280-91.

3. Düzcan F, Atmaca M, Cetin GO, Bagci H. Cytogenetic studies in patients with reproductive failure. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(1):53-6.
4. Coonor JM, Ferguson-Smith MA. *Essential medical genetics.* 3rd ed. London: Blackwell Scientific Publications; 1991.
5. Morales C, Sánchez A, Bruguera J, Margarit E, Borrell A, Borobio V, et al. Cytogenetic study of spontaneous abortions using semi-direct analysis of chorionic villi samples detects the broadest spectrum of chromosome abnormalities. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(1):66-70.
6. Brunoni D. Aconselhamento genético. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2002;7(1):101-7.
7. Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WJ, Battips DM, Hungerford DA. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res.* 1960;20:613-16.
8. Jacky PB, Ahuja YR, Anyane-Yeboah K, Breg WR, Carpenter NJ, Froster-Iskenius UG, et al. Guidelines for the preparation and analysis of the fragile X chromosome in Lymphocytes. *Am J Med Genet.* 1991;38(2-3):400-3.
9. Goud MT, Al-Harassi SM, Al-Khalili SA, Al-Salmani KK, Al-Busaidy SM, Rajab A. Incidence of chromosome abnormalities in the Sultanate of Oman. *Saudi Med J.* 2005;26(12):1951-7.
10. Albano LMJ. Importância da genética no serviço público: relato da extinção de um setor de genética no município de São Paulo, Brasil. *Rev Panam Salud Publica.* 2000;7(1):29-34.
11. Linden MG, Bender BG. Fifty-one prenatally diagnosed children and adolescents with sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet.* 2002;110(1):11-8.
12. Hall H, Hunt P, Hassold T. Meiosis and sex chromosome aneuploidy: how meiotic errors cause aneuploidy; how aneuploidy causes meiotic errors. *Curr Opin Genet Dev.* 2006;16(3):323-9.
13. Zhang YX, Zhang YP, Gu Y, Guan FJ, Li SL, Xie JS, et al. Genetic analysis of first-trimester miscarriages with a combination of cytogenetic karyotyping, microsatellite genotyping and arrayCGH. *Clin Genet.* 2009;75(2):133-40.

Correspondência:

Elaine S. de Oliveira Rodini.

Departamento de Ciências Biológicas

Av. Engº Luiz Edmundo Carrijo Coube 14-01, Vargem Limpa
17033-360, Bauru - SP

Tel.: (14)3103-6048

e-mail: elaine@fc.unesp.br
