UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

TÂNIA YOSHICO KAMIYA

**Caracterização do espectro fenotípico de pacientes com fissuras
labiopalatinas associadas a múltiplas anomalias congênicas e alterações
cromossômicas estruturais**

BAURU
2009

TÂNIA YOSHICO KAMIYA

**Caracterização do espectro fenotípico de pacientes com fissuras
labiopalatinas associadas a múltiplas anomalias congênitas e alterações
cromossômicas estruturais**

Tese apresentada ao Hospital de Reabilitação
de Anomalias Craniofaciais da Universidade
de São Paulo, para obtenção do título de
Doutor em Ciências da Reabilitação.

Área de concentração: Fissuras Orofaciais e
Anomalias Relacionadas
Orientadora: Profa. Dra. Elaine Sbroggio de
Oliveira Rodini

**BAURU
2009**

**AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE
TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO,
PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.**

Kamiya, Tânia Yoshico

K128c   Caracterização do espectro fenotípico de pacientes com
fissuras labiopalatinas associadas a múltiplas anomalias
congenitas e alterações cromossômicas estruturais / Tânia
Yoshico Kamiya. Bauru, 2009.
181p.; il.; 30 cm.

Tese (Doutorado – Área de Concentração: Fissuras
orofaciais e anomalias relacionadas) – Hospital de
Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São
Paulo.

Orientadora: Profa. Dra. Elaine Sbroggio de Oliveira
Rodini

1. Análise citogenética. 2. Fissura labiopalatina 3.
Síndrome cromossômica

FOLHA DE APROVAÇÃO

Tânia Yoshico Kamiya

Tese apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor.

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Assinatura _____

_____
Prof.(a)Dr.(a): Elaine Sbroggio de Oliveira Rodini (orientadora)

Instituição: UNESP – Bauru

_____
Profa. Dra. Inge Elly Kiemle Trindade

Presidente da Comissão de Pós-Graduação do HRAC – USP

Data de Depósito da tese junto à SPG: __/__/2009

DEDICATÓRIA

*Aos meus **Pais** (in memorian), meus exemplos de vida...*

*Às minhas filhas **Ingrid e Gabriela**, razões de meu viver...*

*À minha **família**, cada um com suas peculiaridades, mas todos importantes para mim...*

AGRADECIMENTOS

Às Profas Dras Elaine Sbroggio de Oliveira Rodini e Inge Elly Kiemly Trindade pela orientação e apoio,

Aos amigos e funcionários do Laboratório de Citogenética Rubens Matias Rodrigues, Rosana Maria Candido de Souza Sandri, Tereza Cristina Marquez da Silva e Cibele Nazaré Alves Pereira Pires pela amizade e colaboração,

Aos profissionais do Setor de Genética Clínica Dras Maria Leine Guion de Almeida, Nancy Mizue Kokitsu Nakata, Roseli Maria Zechi Ceide e Siulan Vendramini Pitoli pelo apoio e pelo atendimento ao paciente e aos seus familiares,

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação Andréia, Rogério e Maria José, por aguentarem esta pessoa que aqui se apresenta,

Aos funcionários do Setor de Documentação e da Unidade de Ensino e Pesquisa pela presteza no atendimento às minhas solicitações,

Aos pacientes e seus familiares simplesmente por existirem, e por permitirem que este trabalho fosse realizado,

A todos os funcionários do HRAC pela dedicação no atendimento ao fissurado, doando além de seu trabalho, seu tempo e seu sorriso...

À Célia, minha cunhada e irmã por me apoiar o tempo todo e ser uma segunda mãe para minhas filhas,

Às minhas filhas Ingrid e Gabriela por aceitarem a ausência de sua mãe durante a realização deste trabalho,

E, principalmente a Deus que nos fez sua imagem e semelhança...

“Não somos todos iguais – somos igualmente diferentes! Por isso, a vacuidade do conceito de raças deve ser absorvida pela sociedade e incorporada às suas convicções e atitudes morais. Uma postura coerente seria a construção de uma sociedade desracializada, na qual a singularidade do indivíduo fosse valorizada e celebrada. Jemos de assimilar a noção de que a única divisão biologicamente coerente da espécie humana é, em bilhões de indivíduos, e não em um punhado de ‘raças’.”

Sérgio Pena

RESUMO

KAMIYA, TY. *Caracterização do espectro fenotípico de pacientes com fissuras labiopalatinas associadas a múltiplas anomalias congênicas e alterações cromossômicas estruturais* [tese]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2009.

Objetivos: Caracterização de síndromes em indivíduos com FL/P associadas a MAC e anomalias cromossômicas e ampliação dos espectros fenotípicos de síndromes já descritas.

Local de execução: Laboratório de Citogenética Humana e Serviço de Genética Clínica, HRAC-USP, Bauru-SP.

Participantes: 15 indivíduos com fissura labiopalatina associada a múltiplas anomalias congênicas e alteração cromossômica estrutural em seu cariótipo.

Intervenções/Variáveis: Avaliação genética-clínica, estudo citogenético/anomalias cromossômicas estruturais.

Resultados: Dos 15 indivíduos, 8 eram do gênero masculino e 7, do gênero feminino, foram detectados: translocação equilibrada em 1 indivíduo, cromossomo derivado em 5, duplicação em 2, cromossomo recombinante com duplicação parcial de um cromossomo em 1, deleção em 2 e cromossomo em anel em 4. O indivíduo 14 apresentou associação de trissomia dos cromossomos sexuais e der(22)t(11;22) extranumerário.

Conclusões: Caracterizou-se 7 quadros sindrômicos de etiologia cromossômica com fissura de lábio e/ou palato em seu quadro clínico (dup 3p, dup 4q, dup 7p, del 9p, del 18q, del 21q e dup 22q) e um quadro de padrão único com provável etiologia ambiental. Ampliou-se o espectro fenotípico das síndromes de duplicação 7p com a possível inclusão de esclerocórnea em seu quadro clínico, da deleção 9p com a adição de mais um caso de presença de hemangioma e da deleção 18q com a confirmação de dois casos adicionais de fístulas no lábio inferior.

Descritores: análise citogenética, fissura labiopalatina, síndrome cromossômica.

ABSTRACT

KAMIYA, TY. *Characterization of phenotypic spectrum in patients with cleft lip and palate associated with multiple congenital anomalies and structural chromosome abnormalities* [tese]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2009.

Objective: Characterization of syndromes presented by patients with cleft lip and palate (CL/P) associated with associated with multiple congenital anomalies (MMC) and chromosomal abnormalities and expansion of the phenotypic spectrum of syndromes already described.

Setting: Human Cytogenetics Laboratory and Clinical Genetics Service, HRAC-USP, Bauru-SP.

Participants: 15 patients with cleft lip and palate associated with multiple congenital malformation and structural chromosome abnormalities in their karyotypes.

Interventions/Variables: Clinical-genetic evaluation, cytogenetic analysis/structural chromosome abnormalities.

Results: Among the 15 patients, 8 were of the masculine gender and 7, of feminine gender. In this sample, was detected reciprocal translocation in 1 patient, derivative chromosome in 5, duplication in 2, recombinant chromosome with partial duplication of one chromosome in 1, deletion in 2 and ring chromosome in 4. The individual 14 presented association of trisomy of sexual chromosomes and der (22)t(11;22) extranumerary.

Conclusions: Were characterized 7 chromosomal syndromes with cleft lip and/or palate on their clinical pictures (dup 3p, dup 4q, dup 7p, del 9p, del 18q, del 21q and dup 22q) and a single case with probable ambiental cause; and were extended the phenotypic spectrum of syndromes of duplication 7p with the possible inclusion of sclerocornea on its clinical picture, deletion 9p with the addition of one more case of presence of hemangioma and deletion 18q with the confirmation of two additional cases of lip pits in the lower lip.

Key words: cytogenetic analysis, cleft lip, cleft palate, chromosomal syndrome.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Heredograma da família do indivíduo 1.....	67
Figura 2 –	Aspectos clínicos do indivíduo 1.....	68
Figura 3 –	Cariótipo 46,XY,t(1;7)(q31;p21)pat do indivíduo 1, as setas indicam os cromossomos der(1) e der(7).....	69
Figura 4 –	Idiogramas representando em padrão de bandas G, os cromossomos 1, 7, der(1) e der(7).....	69
Figura 5 –	Heredograma da família do indivíduo 2.....	75
Figura 6 –	Aspectos clínicos do indivíduo 2.....	76
Figura 7 –	Cariótipo 46, XX,der(4)(3pter→p21.3::4p16→qter), a seta indica o segmento duplicado no cromossomo der(4).....	77
Figura 8 –	Idiogramas representando, em padrão de bandas G, os cromossomos 3, der(4)(3p→p21.3::4p16→qter) e 4.....	77
Figura 9 –	Heredograma da família do indivíduo 3.....	80
Figura 10 –	Aspectos clínicos do indivíduo 3.....	81
Figura 11 –	Fotomicrografia de metáfase após bandamento G, as setas indicam os cromossomos 4 normal e duplicado.....	82
Figura 12 –	Cariótipo 46,XY,dup(4)(q32q33), a seta indica o segmento duplicado no cromossomo der(4).....	83
Figura 13 –	Heredograma da família do indivíduo 4.....	83
Figura 14 –	Aspectos clínicos do indivíduo 4.....	84
Figura 15 –	Fotomicrografia de metáfase após bandamento G, as setas indicam os cromossomos 4 normal e duplicado.....	85
Figura 16 –	Cariótipo 46,XY,dup(4)(q32q33), a seta indica o segmento duplicado no cromossomo der(4).....	85
Figura 17 –	Idiogramas representando em padrão de bandas G, os cromossomos 4 e der(4).....	86
Figura 18 –	Heredograma da família do indivíduo 5.....	89
Figura 19 –	Aspectos clínicos do indivíduo 5 e de sua genitora.....	90
Figura 20 –	Cariótipo 46,XX,rec(7)(7pter→q36::p13→pter), a seta indica o cromossomo 7, do propósito, com a duplicação.....	91
Figura 21 –	Cariótipo 46,XX,inv(7)(p13;q36), a seta indica o cromossomo 7, da genitora, com a inversão.....	91
Figura 22 –	Idiogramas representando, em padrão de bandas G, os cromossomos 7, inv(7) e dup(7).....	92
Figura 23 –	Heredograma da família do indivíduo 6.....	95

Figura 24 –	Aspectos clínicos do indivíduo 6.....	96
Figura 25 –	Cariótipo 46,XX,del(9)(p21), a seta indica o cromossomo 9 que apresenta a deleção.....	97
Figura 26 –	Idiogramas representando em padrão de bandas G, os cromossomos 9 e del(9)(q21).....	97
Figura 27 –	Heredograma da família do indivíduo 7.....	101
Figura 28 –	Aspectos clínicos do indivíduo 7.....	102
Figura 29 –	Cariótipo 46,XY,del(18)(p21.3), a seta indica o cromossomo 18 que apresenta a deleção.....	103
Figura 30 –	Idiogramas representando em padrão de bandas G, os cromossomos 18 e del(18)(q21.3).....	103
Figura 31 –	Heredograma da família do indivíduo 8.....	104
Figura 32 –	Aspectos clínicos do indivíduo 8.....	105
Figura 33 –	Cariótipo 46,XX,r(18),22pstk+mat, a seta indica o cromossomo 18 em anel.....	106
Figura 34 –	Cariótipo 46,XX,dup r(18),22pstk+, a seta indica o cromossomo 18 em anel duplicado.....	107
Figura 35 –	Idiograma dos cromossomos 18 normal e r (18).....	107
Figura 36 –	Heredograma da família do indivíduo 9.....	112
Figura 37 –	Cariótipo 46,XX,r(21), a seta indica o cromossomo 21 em anel.....	113
Figura 38 –	Heredograma da família do indivíduo 10.....	114
Figura 39 –	Aspectos clínicos e tomográficos do indivíduo 10.....	115
Figura 40 –	Heredograma da família do indivíduo 11.....	116
Figura 41 –	Aspectos clínicos do indivíduo 11.....	117
Figura 42 –	Cariótipo 46,XX,dup r(21), a seta indica o cromossomo 21 em anel duplicado.....	117
Figura 43 –	Idiograma dos cromossomos 21 e r(21).....	118
Figura 44 –	Esquema de formação de um anel de cromossomo 21 duplicado r dup(21), apresentado pelo indivíduo 11.....	119
Figura 45 –	Heredograma da família do indivíduo 12.....	123
Figura 46 –	Aspectos clínicos do indivíduo 12.....	124
Figura 47 –	Cariótipo 47,XY,+der(22) t(11;22)(q23;q11)pat., a seta indica o cromossomo der(22).....	125
Figura 48 –	Heredograma da família do indivíduo 13.....	125
Figura 49 –	Aspectos clínicos do indivíduo 13.....	126
Figura 50 –	Cariótipo 47,XY,+der(22) t(11;22)(q23;q11)mat, a seta indica o cromossomo der(22).....	127
Figura 51 –	Heredograma da família do indivíduo 14.....	127

Figura 52 –	Aspectos clínicos do indivíduo 14.....	128
Figura 53 –	Cariótipo 48,XXY,+der(22) t(11;22)(q23;q11)mat.....	129
Figura 54 –	Heredograma da família do indivíduo 15.....	130
Figura 55 –	Aspectos clínicos do indivíduo 15.....	131
Figura 56 –	Fotomicrografias de metáfases após bandamento G e AgNor, as setas indicam os cromossomos invdup(22).....	131
Figura 57 –	Cariótipo 47,XX,+inv dup(22) <i>de novo</i> , a seta indica o cromossomo der(22).....	132
Figura 58 –	Cariótipo 46,XX,t(11;22)(q23;q11), as setas indicam os cromossomos der(11) e der (22).....	133
Figura 59 –	Idiogramas representando em padrão de bandas G, os cromossomos 11, der(11), der(22), 22 e invdup(22).....	134

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Casuística estudada.....	65
Tabela 2 –	Grupos de indivíduos estudados na presente casuística.....	66
Tabela 3 –	Achados clínicos apresentados pelo indivíduo 2 e os achados clínicos da síndrome de Wolf-Hirschhorn e duplicação 3p, descritos na literatura.....	78
Tabela 4 –	Achados clínicos apresentados pelos indivíduos 3, 4 e os descritos por Elghezal et al (2004) e por Carrascosa Romero et al (2008).....	87
Tabela 5 –	Comparação entre o quadro clínico apresentado pelo indivíduo 6 e os descritos na literatura.....	99
Tabela 6 –	Achados clínicos apresentados pelos indivíduos 7 e 8, pelo indivíduo descrito por Kalker et al (1988) e sinais descritos por Miller et (2003).....	110
Tabela 7 –	Achados clínicos descritos por Rope et al (2004) e os observados nos indivíduos estudados com r(21).....	121
Tabela 8 –	Achados clínicos observados nos indivíduos com der(22).....	136
Tabela 9 –	Anomalias cromossômicas estruturais observadas, por cromossomo, na casuística estudada.....	140

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	altura
a	ano(s)
AD	autossômica dominante
ADNPM	atraso do desenvolvimento neuropsicomotor
AR	autossômico recessivo
CIA	comunicação interatrial
CIV	comunicação interventricular
cm	centímetro(s)
d	dia(s)
DICE	distância intercantal externa
DNA	ácido desoxirribonucleico
DNM	desenvolvimento neuromotor
DICI	distância intercantal interna
DNPM	desenvolvimento neuropsicomotor
E	estatura
ECG	ecocardiograma
EEG	eletroencefalograma
EN	estatura ao nascimento
EUROCAT	<i>European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins</i> – Ação europeia conjunta sobre anomalias congênicas e gêmeos
EV	variante eucromática
FISH	<i>Fluorescence In Situ Hybridization</i> – Hibridização <i>in situ</i> com fluorescência
FL	Fissura de lábio
FL/P	Fissura de lábio e/ou fissura de palato
FLP	Fissura labiopalatina
FP	Fissura de palato
g	grama(s)
HPE	holoprosencefalia
HPRLLP	Hospital de Pesquisa e Reabilitação de Lesões Lábio-Palatais
HRAC	Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais

ISCN	<i>International System for Human Cytogenetic Nomenclature</i> – Sistema internacional para nomenclatura em citogenética humana
IVF	insuficiência velofaríngea
m	mês/meses
MAC	múltiplas anomalias congênitas
Mb	megabase = 1 milhão de pares de base
mm	milímetro(s)
NOR	região organizadora do nucléolo
OAVS	espectro oculoauriculovertebral
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i> – Herança Mendeliana no Homem <i>on line</i>
p	percentil
P	peso
PC	perímetro cefálico
PCE	pequeno cromossomo extranumerário
PN	peso ao nascimento
RM	retardamento mental
RNA	ácido ribonucleico
SNC	sistema nervoso central
SPR	Seqüência de Pierre Robin
SSR	Síndrome de Silver Russell
STR	<i>short tandem repeats</i> – repetições curtas em tandem
SVW	Síndrome de Van der Woude
SWH	Síndrome de Wolf-Hirschhorn
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UBCA	Anomalia eucromática não balanceada
UEP-CEP	Unidade de Ensino e Pesquisa - Comissão de Ética em Pesquisa
USP	Universidade de São Paulo
WHSCR	Região crítica para síndrome de Wolf-Hirschhorn

LISTA DE SÍMBOLOS

	Homem não afetado
	Mulher não afetada
	Homem afetado
	Mulher afetada
	Propósito
	Propósita
	Sexo desconhecido
	Indivíduos falecidos
	Aborto

Símbolos e termos abreviados utilizados na descrição do cariótipo

-	perda
+	ganho
,	separa o número de cromossomos, cromossomos sexuais e anomalias cromossômicas
()	encerra cromossomos estruturalmente alterados e pontos de quebra
.	indica sub-bandas
:	quebra, no sistema detalhado
::	quebra e reunião, no sistema detalhado
?	identificação questionável do cromossomo ou estrutura cromossômica
;	separa cromossomos alterados e pontos de quebra em rearranjos estruturais envolvendo mais de um cromossomo.
~	intervalo de um segmento cromossômico
→	de - para, no sistema detalhado
[ ]	encerra o número de células
add	material adicional de origem desconhecida
del	deleção
de novo	anomalia cromossômica não herdada
der	cromossomo derivado
dup	duplicação
fra	sítio frágil
h	heterocromatina constitutiva
i	isocromossomo
ins	inserção
inv	inversão
mar	cromossomo marcador
mat	origem materna
p	braço curto de cromossomo
pat	origem paterna
q	braço longo de cromossomo
r	cromossomo em anel
s	satélite
stk	satélite stalk
t	translocação
ter	terminal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	31
2	REVISÃO DE LITERATURA	37
2.1	FISSURA LABIOPALATINA	39
2.1	CITOGENÉTICA CLÍNICA	42
2.2.1	Anomalias numéricas	44
2.2.2	Anomalias estruturais	45
2.3	SÍNDROMES COM ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS ESTRUTURAIS	49
2.4	HETEROMORFISMOS CROMOSSÔMICOS	50
3	OBJETIVOS	53
4	INDIVÍDUOS ESTUDADOS E MÉTODOS	57
4.1	CASUÍSTICA	59
4.2	MÉTODOS	60
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	63
5.1	APRESENTAÇÃO DA CASUÍSTICA	65
5.2	DESCRIÇÃO DOS INDIVÍDUOS ESTUDADOS	66
5.2.1	Grupo 1 – Tr anslocação equilibrada	67
5.2.2	Grupo 2 – Duplicação	74
5.2.2.1	<i>Cromossomo derivado</i>	74
5.2.2.2	<i>Duplicação terminal</i>	80
5.2.2.3	<i>Cromossomo recombinante</i>	88
5.2.3	Grupo 3 – Deleção	94
5.2.3.1	<i>Deleção do cromossomo 9</i>	95
5.2.3.2	<i>Deleção do cromossomo 18</i>	100
5.2.3.3	<i>Cromossomo 21 em anel</i>	112
5.2.4	Grupo 4 – Cromossomo derivado extranumerário	122
5.3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	139
6	CONCLUSÕES	141
7	REFERÊNCIAS	145
	BIBLIOGRAFIA CONSULTADA	157
	GLOSSÁRIO	161
	ANEXOS	173

INTRODUÇÃO

---

1 INTRODUÇÃO

É grande o interesse sobre o desenvolvimento humano, não só pela curiosidade sobre o assunto, mas também pela vontade de melhorar a qualidade de vida. O processo de formação de um indivíduo tem seu início a partir da fecundação e continua até a formação de um ser multicelular adulto, e as anomalias do desenvolvimento observadas ao nascimento ocorrem nos períodos embrionário e fetal.

Dismorfologia, por definição, é a atividade clínica relativa ao diagnóstico e ao estudo das anomalias congênitas. Um diagnóstico correto é essencial para o direcionamento adequado que inclui a prevenção de complicações, a atribuição de um prognóstico e os riscos genéticos. O esclarecimento das síndromes é importante para a provisão de informações a clínicos e familiares e para o entendimento de causas básicas da doença (Cohen Junior 1982 e Winter e Donnai 1988). Aproximadamente 1% de todos os recém-nascidos possui anomalias múltiplas ou síndromes. Destes, apenas 40% podem ser diagnosticados como tendo uma síndrome conhecida, os outros 60% representam entidades desconhecidas que precisam ser delineadas (Cohen Junior 1982).

A etiologia das síndromes é variada envolvendo genes, cromossomos e meio ambiente. Alterações cromossômicas estruturais desempenham papel relevante na origem das anomalias congênitas e resultam principalmente de quebras que interrompem a continuidade de um ou mais cromossomos que, quando ocorrem na linhagem germinativa podem produzir anomalias cromossômicas herdáveis (Miller e Therman 2001). A vasta quantidade de trabalhos em citogenética clínica levou à descrição de síndromes de trissomia e monossomia parciais de todas as regiões cromossômicas. O que é enfatizado é que nenhuma anomalia fenotípica é exclusiva de uma síndrome cromossômica, mas cada uma delas é caracterizada por uma combinação de sinais clínicos. Em princípio, isto é verdadeiro, embora haja

anomalias que são tão raras que podem ser consideradas características de uma ou duas síndromes. Em contraste a tais achados clínicos específicos, a maioria das anomalias é observada em muitas síndromes cromossômicas. Assim, o desequilíbrio para qualquer segmento cromossômico causa alguma alteração no desenvolvimento, como é o caso do atraso mental, o que não é surpreendente, pois o sistema nervoso central é o mais complexo e o mais representativo de todos os sistemas e, portanto, qualquer desequilíbrio, mesmo que pequeno, tem efeito deletério sobre o mesmo (Therman 1985). Anomalias cromossômicas estruturais equilibradas podem estar presentes em indivíduos que não apresentam qualquer anomalia física aparente, mas podem ser transmitidas de modo não equilibrado à sua prole. Deste modo é possível identificar a alteração e auxiliar no aconselhamento genético.

Entre as anomalias congênitas, as fissuras labiopalatinas (FLP) acometem aproximadamente 1/1.000 nascidos vivos (Wyszynski, Beaty e Maestri 1996). Podem ocorrer isoladas ou associadas a outras anomalias, representando quadros sindrômicos, sequências malformativas ou associações. Mais de 340 síndromes mendelianas e inúmeras síndromes cromossômicas foram descritas na literatura até 1990 (Cohen Junior e Bankier 1991 e Cohen Junior 2002).

Em 1998, Tolarova estimava que a cada dois minutos, nasceria uma criança com algum tipo de fissura orofacial em alguma parte do mundo, o que significava um total de 235.000 novas crianças fissuradas a cada ano. O nascimento de uma criança portadora de fissura de lábio e/ou palato (FL/P) provoca, inicialmente, um choque nos pais que, naturalmente não se encontram preparados para receber uma criança com qualquer tipo de problema. A FL/P em si pode provocar dificuldades fisiológicas (dificuldades na alimentação, respiração, fala e audição), dificuldades sociais (discriminação, rejeição), além de dificuldades psicológicas (de adaptação, sociabilização, etc.), o que requer um tratamento complexo e multidisciplinar, ou seja, elaborado individualmente por uma equipe composta

por médicos das mais diversas áreas, enfermeiros, fonoaudiólogos, dentistas, psicólogos, assistentes sociais, entre outros profissionais. Esse tratamento ideal para cada portador de FLP implica em altos custos. Nos Estados Unidos o custo médio de tratamento de uma criança portadora de fissura labiopalatina é de aproximadamente 100.000 dólares e na Argentina este custo é de aproximadamente 50.000 dólares (Tolarova 1998). No Brasil estima-se que o custo médio do tratamento de um indivíduo com FLP seja aproximadamente R\$ 400.000,00, segundo Passos-Bueno et al em uma sugestão de proposta para notificação compulsória de fissuras orofaciais (disponível em http://www.operacaosorriso.org.br/docs/projeto_compulsoria_fissura_07.pdf, consultado em 02/02/2009).

Por todas estas razões, é muito importante a prevenção do nascimento de crianças com este tipo de anomalia. Tolarova e Harris (1995) sugerem que por meio de uma medida simples como a suplementação de ácido fólico é possível a prevenção de grande número de casos e, por ocasião do aconselhamento genético, é possível identificar pessoas com alto risco de gerarem crianças com essa anomalia.

O Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais – Universidade de São Paulo - Bauru (HRAC-USP-Bauru), com sua equipe multidisciplinar, atende indivíduos portadores de FLP, oriundos de todo o Brasil e de outros países da América do Sul, possuindo registros de mais de 56.000 indivíduos, dos quais, aproximadamente 20% apresentam outras anomalias congênitas associadas e são atendidos no Setor de Genética Clínica do HRAC-USP. No delineamento sindrômico, os indivíduos são encaminhados para exame citogenético no Laboratório de Citogenética Humana do HRAC-USP. Dos pacientes atendidos por esse laboratório, aproximadamente 12% apresentam algum tipo de anomalia cromossômica, sendo que 6,2% apresentam anomalias numéricas e 5,7% apresentam anomalias estruturais (Kamiya et al 2004).

Espera-se que no futuro, com os constantes avanços nas técnicas de biologia molecular para a identificação de genes envolvidos na gênese das fissuras, poder-se-á prevenir um grande número de casos de fissuras por meio do aconselhamento genético. Porém, no caso de indivíduos portadores de múltiplas anomalias congênitas (MAC) associadas, a prevenção se faz investigando individualmente cada caso através de estudo minucioso que inclui anamnese, estudo clínico, familiar e laboratorial. Seu diagnóstico é realizado com base neste estudo e por meio de pesquisa na literatura. Em geral, é após o diagnóstico que se avalia o prognóstico e estimam-se riscos de recorrência. Assim, o processo de aconselhamento genético é fundamental para os indivíduos que apresentam MAC.

No presente trabalho, estudamos uma amostra do universo de síndromes associadas às anomalias cromossômicas, com o intuito de colaborar com a caracterização de alguns espectros fenotípicos e auxiliar no aconselhamento genético a esses indivíduos e suas famílias.

REVISÃO DE LITERATURA

---

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 FISSURA LABIOPALATINA

Fissura labiopalatina, fenda lábio-palatal, lábio leporino e goela de lobo são alguns exemplos de termos utilizados para se referir a uma malformação congênita muito frequente nos diversos grupos raciais, caracterizada por uma descontinuidade do fechamento do lábio e/ou palato, que pode ocorrer isolada ou associada a outras anomalias, constituindo, ou não, associações, sequências ou síndromes. Fissura de lábio com ou sem fissura de palato (FL/P) é uma anomalia congênita relativamente comum e apresenta frequência variando entre 1/500 a 1/2.000 nascimentos, dependendo do grupo racial. Sua etiologia é complexa e mostra alta variabilidade em sua expressão fenotípica. A fissura de palato isolada (FP) ocorre em 1/1.500 nascimentos e também apresenta alta variabilidade fenotípica (Bixler 1981, Shields, Bixler e Fogh-Anderden 1981, Melnick 1992 e Wyszynski, Beaty e Maestri 1996).

FL/P é uma entidade causalmente diferente de FP; um indivíduo com FL/P poderá ter parentes com FL/P, mas não com FP. Igualmente, um indivíduo com FP poderá ter parentes afetados com FP e não com FL/P, com exceção de dois casos, primeiro que as duas afecções ocorram ao acaso dentro da família, ou em algumas síndromes genéticas como a síndrome de Van der Woude (SVW) (Cohen Junior, 2002).

Especificamente em relação à FLP, o primeiro levantamento de sua frequência na população brasileira foi realizado em Bauru-SP, quando estimaram a frequência de 1/650 escolares (Nagem, Moraes e Rocha 1968). Posteriormente foram realizados estudos em outras regiões do Brasil, tendo-se obtido prevalências de 1,16/1.000 (Fonseca e Rezende 1971) e 0,85/1.000 (Menegotto e Salzano 1991). Essa variação pode ser atribuída a fatores biológicos

e ambientais, porém não se podem excluir problemas da própria amostra como tamanho, averiguação, entre outros (Almeida 1997).

A incidência de portadores de FLP que apresentam anomalias associadas constituindo síndromes, sequências ou associações foi descrita variando entre 3% e 68% (Fraser 1970, Shprintzen et al 1985 e Hofstee, Kors e Hennekam et al 1993). Em levantamento realizado no ano de 1994, no Hospital de Pesquisa e Reabilitação Lábio Palatais (HRLLP-USP), atual HRAC-USP, observou-se que do total de 20.462 pacientes atendidos, 915 (4,4%) apresentavam algum tipo de síndrome, 119 (0,6%) apresentavam fissuras raras da face e 19.428 (95%) apresentavam fissura isolada, isto é, não associada a síndromes (Bertier, Machado Neto e Montagnoli 1996).

Durante os anos 60 e 70, com o desenvolvimento das técnicas citogenéticas, vários estudos foram realizados na tentativa de se estabelecer alguma cromossomopatia associada às fissuras (Makino 1964, Jackson 1966, Soukoup e Warkany 1966 e Chang, Coursin e Hauck 1970). Lewandowski e Yunis (1975) descreveram síndromes cromossômicas com FLP envolvendo todas as regiões cromossômicas; porém não foram descritas aberrações cromossômicas específicas das FLPs.

Em uma amostra de 645 pacientes com fissura de palato, Rodini (1992) relatou 176 pacientes com síndromes diversas: 146 apresentavam síndromes conhecidas e 30 apresentavam prováveis síndromes novas, associações ou sequências. Dos 146 pacientes diagnosticados, 5 (3%) apresentavam síndromes cromossômicas.

Perrotin et al (2001), em estudo sobre a incidência de anomalias cromossômicas em 62 fetos com fissuras labiopalatinas, avaliados por meio de ultrassom entre 14 e 37 semanas de gestação, notou que 36 (58%) apresentavam fissura isolada e cariótipos normais, e 26 (42%) apresentavam anomalias associadas à fissura. Anomalias cromossômicas foram observadas em 15 dos 26 fetos com MAC. Desses, 13 casos apresentaram trissomia (8 trissomia do

cromossomo 13 e 6 trissomia do cromossomo 18), um apresentou translocação não equilibrada entre os cromossomos 7 e 8, um caso apresentou deleção 4p.

Kamiya et al (2004), em estudo citogenético por meio de bandamento G de 192 indivíduos com FL/P associada a outras anomalias congênicas, observaram que 23 (11,98%) apresentaram anomalias cromossômicas. Em 12 destes casos, as anomalias eram numéricas e em 11 casos, eram estruturais.

Sárkozi, Wyszynski e Czeizel (2005) analisando registros de anomalias congênicas da Hungria, encontraram 3.110 casos de fissuras orofaciais dos quais 653 apresentaram MAC. Destes, 4,7% (31 casos) tinham etiologia cromossômica (29 casos de trissomia 13, um de trissomia 18 e um de deleção sem especificação do cromossomo).

Calzolari et al (2007) estudaram 5.449 casos de fissura de lábio com ou sem fissura de palato, identificados entre 1980 e 2000 da rede europeia de pesquisa em anomalias congênicas - EUROCAT - que é composta por 23 centros de registro, com aproximadamente 6.000.000 de nascimentos em 14 países; encontraram prevalência de 9,1/10.000 para casos de FL/P (36,6% FL e 63,4% FLP). Entre os casos estudados, 1.589 (29,2%) apresentaram anomalias associadas, destes 970 (61%) tinham etiologia desconhecida, 455 (28,7%) apresentavam anomalias cromossômicas (55,4% trissomia 13) e 164 (10,3%) apresentavam síndromes gênicas conhecidas.

Russell et al (2008) estudando 225 fetos com fissura de lábio e/ou palato observados em diagnóstico pré-natal em Nova Escócia – Canadá, encontraram prevalência de 2,1:1000 nativos; desses, 22 casos (9,8%) apresentavam anomalias cromossômicas.

2.2 CITOGENÉTICA CLÍNICA

A citogenética clínica teve seu início com a descrição das primeiras aneuploidias (trissomia do cromossomo 21, 47,XXY e 45,X) em 1959, e grande impulso com a descrição de uma técnica para obtenção de metáfases a partir de cultura de linfócitos em 1960, o que permitiu a descrição da trissomia dos cromossomos 13 e 18 e a descrição da primeira síndrome de deleção, a síndrome do *cri-du-chat*, em 1963. A partir dos anos 70, a descrição de técnicas de bandas possibilitou a identificação dos cromossomos e de anomalias cromossômicas como deleções, duplicações, inversões e translocações na identificação de inúmeras síndromes. Em 1975 foram introduzidas técnicas de bandas de alta resolução realizadas em cromossomos antes que estes atingissem seu grau máximo de condensação, durante o final da prófase ou início da metáfase (prometáfase), permitindo a visualização de anomalias cromossômicas muito pequenas. Na técnica de bandamento G metafásico são observadas cerca de 300 a 450 bandas, enquanto no bandamento de alta resolução este número é aumentado para 800 até 2000 bandas, possibilitando a visualização de anomalias cromossômicas menores. Nos anos 80 iniciaram-se os métodos de hibridização *in situ* não radioativa, e a partir dos anos 90 a genética molecular tornou-se o campo mais promissor da genética humana. A evolução dos métodos citogenéticos auxiliou no diagnóstico de novas síndromes, enquanto outras são revistas e têm seus pontos de quebra e localização gênica definidos (Jorde et al 1999 e Vogel e Motulsky 2000).

Para indivíduos suspeitos de apresentarem anomalia cromossômica, a análise cromossômica no nível de resolução de 550 bandas é o procedimento citogenético mais indicado. Anomalias cromossômicas que afetam segmentos de 5Mb ou menores, e mesmo algumas alterações maiores, podem não ser detectadas nesse nível de resolução. Com a utilização da hibridização *in situ*, é possível a identificação destes segmentos. A identificação

dos cromossomos se faz pela similaridade das bandas observadas visualmente em comparação com um padrão estabelecido internacionalmente pelo ISCN 1995 (Mitelman 1995), como também pela homologia entre sequências de DNA (ácido desoxirribonucleico). Isso representou uma revolução citogenética, fazendo uma ponte entre a análise puramente citológica e a direta do DNA. A substituição de isótopos radioativos por fluorocromos para a identificação de segmentos hibridizados (FISH, *Fluorescence In Situ Hybridization* – hibridização *in situ* com fluorescência), trouxe maior resolução à técnica e permitiu sua disseminação, superando as dificuldades inerentes ao uso do material radioativo (Pinkel, Straume e Gray 1986). A combinação da FISH com a análise direta do DNA tornou mais preciso o mapeamento dos pontos de quebra em alterações cromossômicas estruturais, e permitiu identificar a origem parental do rearranjo e mesmo, chegar até os mecanismos de formação dessas alterações (Vianna-Morgante 2004).

Síndromes de microdeleção não são observáveis por meio de técnicas convencionais de citogenética, mas, por meio de técnicas refinadas como o bandamento de alta resolução, FISH ou técnicas moleculares, e diversas síndromes foram descritas (Jorde et al 1999 e Vogel e Motulsky 2000).

Anomalias cromossômicas são observadas, em aproximadamente, 0,6% dos nativos e 25% dos abortos e natimortos. Perdas gestacionais são comuns na espécie humana, sendo que, aproximadamente, um terço de todas as concepções é perdida espontaneamente após a implantação (o número pré-implantação é desconhecido). Avalia-se que 10 a 15% das concepções apresentem uma anomalia cromossômica, 50% dos produtos de aborto apresentam anomalias cromossômicas, e que 95% dos conceptos portadores de anomalias cromossômicas são perdidos antes do nascimento. Estudos cromossômicos em abortos indicam que aproximadamente, 50% das anomalias cromossômicas são trissomias, 20% são monossomias, 15% são triploidias e o restante consiste em tetraploidias e anomalias

estruturais. Algumas anomalias são comuns na concepção, mas não chegam a termo, por exemplo, a trissomia do cromossomo 16, que é a trissomia mais comum na concepção, mas nunca é observada em nativos. A monossomia X é a anomalia cromossômica mais frequentemente encontrada em abortos espontâneos. Estudos em fertilização *in vitro* indicam que 20 a 25% dos ovócitos e 3 a 4% dos espermatozóides apresentam aneuploidia e, aproximadamente, 1% dos ovócitos e 5% dos espermatozóides apresentam anomalias estruturais.

2.2.1 Anomalias numéricas

Euploidia: Células humanas que contenham um múltiplo de 23 cromossomos em seu núcleo são ditas euplóides. As células somáticas são diplóides ($2n = 46$) e os gametas são haplóides ($n = 23$), portanto, são euplóides. Células poliplóides (triplóides, tetraplóides) também apresentam número de cromossomos múltiplo de 23, portanto são euplóides, porém os portadores destas células apresentam múltiplas anomalias que são incompatíveis com a vida. A triploidia pode ocorrer por falha na meiose, ou pela fecundação do ovócito por dois espermatozóides (dispermia). A tetraploidia pode ocorrer por falha mitótica no embrião ou pela fusão de dois zigotos diplóides (Jorde et al 1999 e Vogel e Motulsky 2000).

Aneuploidia: Células que contenham número de cromossomos diferente de um múltiplo de 23 em seu núcleo são ditas aneuplóides. Estas células podem apresentar um ou mais cromossomos ausentes ou adicionais. Uma célula é dita monossômica quando há a presença de apenas uma cópia de determinado cromossomo, trissômica ou tetrassômica quando há a presença de três ou quatro cópias respectivamente, de determinado cromossomo. A causa mais comum de aneuploidia é a não disjunção dos cromossomos durante a meiose I ou II, o gameta resultante tem ou a falta de um cromossomo ou tem duas cópia deste

cromossomo, produzindo, respectivamente, um zigoto monossômico, ou um zigoto trissômico. Monossomias de autossomos são letais e trissomia de determinados cromossomos são compatíveis com a vida (Jorde et al 1999 e Vogel e Motulsky 2000).

2.2.2 Anomalias estruturais

A troca, perda ou ganho de parte de cromossomos constituem anomalias cromossômicas estruturais. Podem ser balanceadas ou não balanceadas, implicando em anomalias físicas ou mentais a seus portadores ou à sua prole.

Anomalias estruturais podem ocorrer durante a meiose por troca de material genético desigual, onde o pareamento dos cromossomos homólogos não ocorre de forma adequada, ou ainda por quebras cromossômicas durante a meiose ou mitose. São vários os tipos de anomalias cromossômicas possíveis, como translocações, inversões, deleções, duplicações, inserções, etc.

- **Cromossomo em anel (r)** é formado quando ocorrem quebras em ambas as telômeros de um cromossomo e estas extremidades se unem, formando um anel. É uma condição relativamente rara, com frequência de, aproximadamente, 1/25.000 conceptos. Embora possa acontecer com qualquer cromossomo, quase metade ocorre com cromossomos acrocêntricos (Kosztolányi 1987 e Muroya et al 2002).

- **Cromossomo derivado (der)** é aquele estruturalmente rearranjado, gerado por mais de um rearranjo dentro de um único cromossomo (por exemplo, inversão e deleção de um mesmo cromossomo), ou deleções em ambos os braços do mesmo cromossomo, ou rearranjos envolvendo dois ou mais cromossomos (ex. produtos não balanceados de uma translocação). Cromossomos derivados são descritos como "der", o termo se refere ao cromossomo com o centrômero intacto. O der é especificado entre parênteses, seguidos por

todas as aberrações envolvidas na geração do cromossomo derivado. As aberrações não devem ser separadas por vírgulas. Por exemplo, der (1)t(1;3)(p32;q21)t(1;11)(q25;q13) especifica um cromossomo derivado gerado por duas translocações, uma envolvendo o braço curto do cromossomo 1, com ponto de quebra em 1p32 e a outra envolvendo o braço longo, com ponto de quebra em 1q25 (Mitelman 1995).

- **Cromossomo marcador (mar)** é aquele no qual não se pode identificar qualquer segmento cromossômico. Sua frequência é de 1/2.000 indivíduos. Uma vez identificada pelo menos parte do cromossomo, ele não é mais chamado de marcador, mas derivado (der) do cromossomo com a parte identificada (Mitelman 1995).

- **Cromossomo recombinante (rec)** é aquele estruturalmente rearranjado, com sua nova composição resultante de crossing-over meiótico entre um segmento heterozigoto para um rearranjo, isto é, entre um cromossomo com um segmento rearranjado (com inversão ou inserção) e outro cromossomo normal, formando um cromossomo também rearranjado, porém, diferente daquele original. Os cromossomos recombinantes são descritos pela abreviatura "rec" e são especificados por parênteses em seguida a abreviatura. A descrição é feita segundo a origem do centrômero do cromossomo em questão (Mitelman 1995).

- **Deleção (del)** é a perda de um segmento cromossômico devido a uma ou duas quebras em determinado cromossomo. Uma única quebra leva à deleção terminal, pois o segmento perdido vai de seu ponto de quebra até o seu telômero. Quando ocorrem duas quebras e o material entre os pontos de quebra é perdido, a deleção é chamada intersticial. A frequência de deleções intersticiais é de pelo menos 1/4.000 e de deleções terminais, de pelo menos 1/5.000 indivíduos (Shaffer e Lupski 2000). As deleções terminais mais frequentes incluem os segmentos cromossômicos 1p, 4p, 5p, 9p, 11q, 18q e 22q (Shaffer e Lupski 2000).

- **Duplicação (dup)** é o ganho de um segmento cromossômico que pode ser observado na prole de pessoas portadoras de translocação equilibrada, ou ocorrer em razão de

um *crossing-over* desigual durante a meiose. Duplicações autossômicas ocorrem com incidência de 1/7.000 nascimentos (Jacobs et al 1992), se considerarmos duplicações intersticiais, sua frequência é de pelo menos 1/4.000 indivíduos (Shaffer e Lupski 2000). Duplicação de algumas bandas tiveram associação altamente significativa, com fissura de palato (3p24-23, 3p26, 3q23-25, 7q22-32, 8q21, 10p15-11, 14q11-21, 16p12-13, 22q12-13) e com fissura de lábio (3p26-21, 10p15-11, 11p14-11, 13q22-34) (Brewer et al 1999).

- **Inserção (ins)** é o intercalamento de um segmento cromossômico em outro cromossomo não homólogo. Para que isso ocorra, é necessário que haja três quebras cromossômicas, duas em um cromossomo para formar o segmento que será inserido, e uma no cromossomo que será inserido. Pode ser direta quando o segmento inserido segue a mesma orientação que apresentava no cromossomo original, ou invertida, se o seguimento sofre uma inversão no sentido de sua orientação original. Sua incidência é de 1/80.000 (59,5% tem origem materna, 26,6% tem origem paterna, e 13,9% são eventos *de novo*) (van Hemel e Eussen 2000)

- **Inversão (inv)** ocorre quando acontecem duas quebras em um mesmo cromossomo, seguido da reinserção deste segmento, em sentido invertido, no mesmo cromossomo. Quando o segmento invertido inclui o centrômero, a inversão é chamada pericêntrica, quando o segmento invertido não inclui o centrômero, a inversão é chamada paracêntrica. A inversão pericêntrica mais comum é aquela associada à heterocromatina do cromossomo 9 [mais que 2% da população é portadora da inv(9)(p11q12)] (Shaffer e Lupski 2000).

- **Isocromossomo (i)** ocorre quando um cromossomo é dividido em um eixo perpendicular ao seu eixo usual de divisão, resultando em um cromossomo com duas cópias de um dos braços (imagem em espelho deste braço) e nenhuma cópia do outro braço cromossômico. Isocromossomos da maioria dos autossomos são letais, e a maioria dos

isocromossomos encontrados em nativos envolve o cromossomo X. Por vezes o isocromossomo pode ser formado por translocações robertsonianas de cromossomos homólogos (Shaffer e Lupski 2000).

- **Translocação (t)** é a troca de segmentos cromossômicos entre cromossomos não homólogos. Podem ser balanceadas (equilibradas) ou não balanceadas (não equilibradas), recíprocas ou robertsonianas. As translocações equilibradas tem prevalência de, aproximadamente, 1/500 pessoas e representam uma das anomalias cromossômicas mais comuns em seres humanos (Shaffer e Lupski 2000).

- **Translocação recíproca (rcp)** acontece quando ocorrem quebras em dois cromossomos diferentes e seu material cromossômico é trocado entre os mesmos. Os cromossomos resultantes são chamados cromossomos derivados, seu portador geralmente é normal, porém sua prole pode ser portadora da mesma translocação, de duplicações ou deleções. Ocorrem em aproximadamente 1/650 indivíduos e a maioria destas translocações são praticamente únicas com relação aos cromossomos envolvidos e seus pontos de quebra. A única exceção é a translocação t(11;22)(q23;q11) (Shaffer e Lupski 2000).

- **Translocação Robertsoniana (rob)** é um tipo especial de translocação que ocorre entre cromossomos acrocêntricos que perdem seus braços curtos e, seus braços longos se fundem no centrômero, formando um único cromossomo. Tem incidência de 1/1000 indivíduos (Shaffer e Lupski 2000), por não perderem material cromossômico essencial, os portadores desse tipo de translocação não apresentam anomalias fenotípicas; porém, a prole desses indivíduos, dependendo do tipo de segregação, pode ser cromossomicamente normal, portador da translocação, ou portador de trissomia ou monossomia. Translocação entre qualquer acrocêntrico é possível, mas rob(13q14q) e rob(14q21q) constituem 85% de todas translocações Robertsonianas (Shaffer e Lupski 2000).

2.3 SÍNDROMES COM ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS ESTRUTURAIS

Síndromes com anomalias cromossômicas estruturais são aquelas em que o indivíduo apresenta um conjunto de MAC, e em seu cariótipo, observa-se algum tipo de anomalia cromossômica envolvendo um ou mais cromossomos. Os efeitos fenotípicos observados em indivíduos que apresentam anomalias cromossômicas estruturais podem ser devidos à deleção ou à duplicação de genes contidos nos segmentos cromossômicos envolvidos; quebras cromossômicas que podem causar interrupção de genes; ou mesmo ao efeito de posição, que é a expressão alterada de um gene ou um de seus elementos regulatórios, devido a uma mudança de sua posição dentro do cromossomo. Pode ocorrer, por exemplo, pela transposição de um gene para uma região de heterocromatina, causando sua inativação, ou para as proximidades de um elemento regulador que o ative de maneira inapropriada (Fonseca 2005).

Síndromes com anomalias cromossômicas estruturais envolvendo todos os segmentos cromossômicos foram descritas, e, as mais comuns e melhor estudadas são as síndromes de deleção. Exemplos bem conhecidos de síndromes de deleção são: síndrome do miado do gato (del 5p), de Wolf-Hirschhorn (del 4p), e as síndromes de deleção do 18p e 18q entre outras. Estas síndromes envolvem segmentos relativamente grandes do cromossomo. Com o avanço das técnicas citogenéticas e moleculares, deleções muito pequenas (< 5Mb) puderam ser detectadas; estas microdeleções não são observáveis por meio de técnicas convencionais de citogenética, mas por meio de técnicas refinadas como a de bandamento com alta resolução, FISH ou técnicas moleculares. Várias síndromes de microdeleção foram descritas, algumas bem delineadas como a síndrome de Prader-Willi e Angelman (del 15q11-13), Langer Giedion (del 8q24), Miller-Dieker (del 17p13.3), velocardiofacial - DiGeorge (del 22q11), Smith-Magenis (del 17p11.2), entre outras (Jorde et al 1999 e Vogel e Motulsky, 2000), e outras, tidas como síndrome de deleção estão sendo consideradas como microdeleção pois o

tamanho da deleção observada, está sendo cada vez mais reduzida, como é o caso da síndrome de Wolf-Hirschhorn (Altherr et al 1997).

Síndromes de deleção tendem a ter quadro clínico mais grave que as síndromes de duplicação, indicando que a perda é mais deletéria que o ganho de material cromossômico (Brewer et al 1999).

Síndromes de duplicação e microduplicação foram descritas para vários segmentos cromossômicos como dup(4)(q25q34) (Elghezel et al 2004) dup(4)(q31q35) (Romero et al 2008) ou inv dup(22)(q11) conhecida como síndrome do olho do gato (Shaffer e Lupski 2000). Microduplicações intersticiais dos cromossomos 7 dup(7)(p12p13), 15 dup(15)(q12q12), 17 dup(17)(p11.2p11.2), dup(17)(p12p12) e X dup(X)(q22q22) são responsáveis por fenótipos conhecidos como a síndrome de Silver-Russell (SSR), achados variados com autismo, atraso do desenvolvimento moderado, doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A e doença de Pelizaeus-Merzbacher (Shaffer e Lupski 2000).

2.4 HETEROMORFISMOS CROMOSSÔMICOS

Algumas alterações cromossômicas não estão apresentando efeitos fenotípicos, são os chamados heteromorfismos ou variantes cromossômicas, ou seja, rearranjos estruturais do material heterocromático, polimorfismos de satélites (NORs) ou sítios frágeis e, mais recentemente, foram descritas, variantes eucromáticas (Kowalczyk, Srebniak e Tomaszewska 2007).

- **Variantes heterocromáticas** Uma vez que as regiões de banda C representam DNA permanentemente inativado, variações no tamanho e posição da heterocromatina constitutiva das regiões 1qh, 9qh, 16qh e Yqh são observadas frequentemente na rotina citogenética e não provocam alterações no fenótipo de seus portadores. O cromossomo que

mostra maior variabilidade é o Y, que pode se apresentar a heterocromatina pericêntrica aumentada, diminuída ou invertida, ou ainda exibir satélites (Yqs) ou translocação da heterocromatina. Entre as inversões, a mais comum é a inv(9)(p11q12) (Kaiser-Rogers e Rao 2005 e Kowalczyk, Srebniak e Tomaszewska 2007). Heteromorfismos raros, em outros cromossomos foram descritos: no cromossomo 4 (Zaslav et al 2004) e no cromossomo 18 (Tabet et al 2001).

- **Polimorfismos de NORs** Os braços curtos dos acrocêntricos fornecem a maior fonte de variabilidade dentro do genoma humano, as regiões proximal do braço curto e distal dos satélites desses cromossomos são compostos de DNA satélite repetitivo e não codificam sequências e, portanto, variações no comprimento nesses braços curtos e nas NORs podem ser observadas com frequência. A translocação envolvendo uma NOR, isto é, a transferência de NOR de acrocêntrico para outro cromossomo pode levar a criação de uma nova variante, pois pode ser transmitida por gerações, sem qualquer efeito fenotípico (Kaiser-Rogers e Rao 2005 e Kowalczyk Srebniak e Tomaszewska 2007). Diversos casos, como 4qs (Miller et al 1995), 12ps (Willat, Green e Trump 2001), ou 6ps (Chen et al 2004), entre outros (Kowalczyk Srebniak e Tomaszewska 2007) foram descritos. Em contraste com as regiões proximal e distal dos braços curtos dos acrocêntricos, a região stalk (stk), localizada entre estas regiões, codifica RNA ribossômico. Muitas cópias desses genes de RNA ribossômicos estão localizadas dentro da stk de cada um dos cinco pares acrocêntricos. Esta região do genoma é, portanto altamente redundante, e a presença ou ausências de cópias dessas sequências não traz consequências fenotípicas. Translocações nessas regiões, que não deletem ou interrompam genes secundários ao rearranjo, também parece não trazer consequência fenotípica (Kaiser-Rogers e Rao 2005).

- **Sítios frágeis** Sítios frágeis cromossômicos são regiões que aparecem não coradas ou como quebras, em sítios específicos de vários cromossomos; podem aparecer

espontaneamente ou induzidos por agentes especiais ou condições de cultura. São herdados como traço mendeliano, de modo codominante e agrupados em dois grupos, os raros e os comuns, baseados em sua frequência e meio de indução (Zang 2005).

É uma região cromossômica suscetível à quebras. A maior parte dos sítios frágeis, ocorrem como variantes sem qualquer expressão, exceto os sítios frágeis fra(X)(q27.3) e fra(X)(q28) que são associados à fenótipos específicos. Muitos autores tentaram correlacionar outros sítios frágeis com fenótipos alterados, mas falharam nessa tentativa (Kowalczyk Srebniak e Tomaszewska 2007).

- **Variantes eucromáticas (EVs)** são observadas como uma banda adicional contendo um número aumentado de cópias de genes parálogos e blocos de pseudogenes, são observadas quando o número de cópias excede um nível específico, pequenas duplicações permanecem submicroscópicas. Cinco variantes foram consideradas como EVs: 8p23.1, 9p12, 9q12, 15q11.2 e 16p11.2. (Kowalczyk Srebniak e Tomaszewska 2007).

- **Anomalias eucromáticas não balanceadas (UBCAs)** embora monossomia ou trissomia de material eucromático resultem em fenótipo anormal, cerca de 35 deleções ou duplicações foram descritas como familiares e sem efeito fenotípico. Várias dessas anomalias foram observadas em indivíduos que apresentavam algum efeito fenotípico, o que pode ser um efeito de *imprinting* genômico, ou mesmo um achado coincidente, e que a verdadeira causa da manifestação fenotípica permaneça desconhecida (Kowalczyk Srebniak e Tomaszewska 2007).

OBJETIVOS

---

3 OBJETIVOS

Os objetivos do trabalho foram:

- Caracterização de síndromes em indivíduos com FL/P associadas a MAC e anomalias cromossômicas;
- Ampliação dos espectros fenotípicos de síndromes já descritas.

*INDIVÍDUOS ESTUDADOS E
MÉTODOS*

---

4 INDIVÍDUOS ESTUDADOS E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

O presente trabalho foi realizado respeitando-se as normas estabelecidas pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais – Universidade de São Paulo – Bauru (HRAC-USP-Bauru). Todos os indivíduos, representados por seus responsáveis, participaram voluntariamente da pesquisa após esclarecimento a respeito da Carta de Informação aos Sujeitos da Pesquisa (Anexo 1) e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 2), aprovados conforme Ofício nº 313/2005-UEP-CEP (Anexo 3).

A casuística estudada foi composta por 15 indivíduos de ambos os sexos, cadastrados e atendidos no HRAC-USP-Bauru.

Os critérios de inclusão dos indivíduos nesse estudo foram: presença de fissura labiopalatina associada a múltiplas anomalias congênicas e presença de alterações cromossômicas estruturais em seu cariótipo.

O trabalho teve início no primeiro semestre de 2006. Os indivíduos previamente estudados sob o aspecto citogenético, foram atendidos pelo pesquisador à medida que retornavam ao HRAC para atendimento de rotina ambulatorial ou para internação e cirurgia. Os responsáveis foram informados sobre a pesquisa e após a assinatura do TCLE, o material para cariótipo dos pais, quando possível, foi coletado; e os dados clínicos, documentação fotográfica e radiológica foi disponibilizada ao pesquisador.

4.2 MÉTODOS

Os indivíduos foram examinados por profissionais da equipe multidisciplinar do HRAC, inclusive os do Setor de Genética Clínica do HRAC – USP, que realizaram o preenchimento de ficha composta por anamnese genética-clínica e exame físico (Anexo 4).

Mediante entrevista com os pais ou responsáveis, foram obtidas informações sobre sexo, idade dos pais na época da concepção, tempo gestacional, intercorrências gestacionais (uso de substâncias químicas, sangramento, exposição à radiação, traumas físicos e psíquicos, doenças crônicas e infecciosas); condições perinatais (condições ao nascimento, tipo de parto, medidas antropométricas, tempo de internação, intercorrências neonatais) e levantamento do histórico familiar (consanguinidade, recorrência, presença de anomalias em outros membros da família).

Exames físicos foram realizados na mesma ocasião, sob supervisão médica e anotados na mesma ficha.

Cariótipos foram realizados por profissionais pertencentes ao Laboratório de Genética e Citogenética Humana do HRAC-USP-Bauru e avaliados pela pesquisadora. Foram utilizados os protocolos adotados pelo Laboratório de Citogenética, adaptados daqueles descritos em Verma e Babu (1995) e Barch, Knutsen e Spurbeck (1997) (Anexo 5).

Documentação fotográfica incluindo face (frente e perfil), mãos e pés, foi realizada por profissionais do Setor de Fotografia do HRAC-USP-Bauru.

Documentação radiológica específica para cada caso, foi realizada por profissionais do Setor de Radiologia do HRAC-USP-Bauru.

Outros exames, tais como avaliação oftalmológica ou tomografia computadorizada, quando pertinente, foram realizados em serviços especializados, em Bauru ou em serviços na

cidade de procedência dos indivíduos. Exames realizados anteriormente ao atendimento no HRAC, também foram utilizados neste estudo.

Para análise dos dados antropométricos, foram utilizadas as tabelas de Tanner e Whitehouse (1976) para peso (P) e estatura (E); as tabelas de Nelhaus (1976) para perímetro cefálico (PC) e as tabelas de Feingold e Bossert (1976) para as distâncias intercantais interna (DICI) e externa (DICE).

Para facilitar a leitura, foi incluído, ao final do trabalho, um glossário com definições de Andrei (1987), Jorde et al (1999), Nakata (2006), Allanson et al (2009), Hall et al (2009), Hunter et al (2009), Hennekan et al (2009) e Carey et al (2009).

Para análise e discussão, os indivíduos foram divididos em quatro grupos, segundo o tipo de alteração cromossômica. Segue abaixo, os diferentes grupos estabelecidos:

Grupo 1: Translocação equilibrada

Grupo 2: Duplicação

Grupo 3: Deleção

Grupo 4: Cromossomo derivado extranumerário

RESULTADOS E DISCUSSÃO

---

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 APRESENTAÇÃO DA CASUÍSTICA

Entre os 15 indivíduos estudados, a razão sexual foi de 8 indivíduos do gênero masculino para 7 do gênero feminino. A tabela 1 apresenta a casuística estudada, os cromossomos envolvidos nas alterações cromossômicas, e os cariótipos dos indivíduos.

Tabela 1 – Casuística estudada.

Indivíduo	Gênero	Cromossomos Envolvidos	Cariótipo
1	Masculino	1/7	46,XY,t(1;7)(q31;p21)pat
2	Feminino	3/4	46,XX,der(4)(3pter→p22::16→qter)
3	Masculino	4	46,XY,dup(4)(q32q33)
4	Masculino	4	46,XY,dup(4)(q32q33) <i>de novo</i>
5	Feminino	7	46,XX,rec(7)(7pter→q33::p12→pter)mat
6	Feminino	9	46,XX,del(9)(p21)
7	Masculino	18	46,XY,del(18)(q21.3) <i>de novo</i>
8	Feminino	18	46,XX,r(18),22pstk+mat
9	Feminino	21	46,XX,r(21)
10	Feminino	21	46,XX,r(21) <i>de novo</i>
11	Masculino	21	46,XY,r(21)dup(21) <i>de novo</i>
12	Masculino	11/22	47,XY,+ der(22)t(11;22)(q25;q12)pat
13	Masculino	11/22	47,XY,+der(22)t(11;22)(q25;q12)mat
14	Masculino	11/22/X	48,XXY,+ der(22)t(11;22)(q25;q12)mat
15	Feminino	22	47,XX,+invdup(22) <i>de novo</i>

Nessa amostra de indivíduos, foi detectada translocação equilibrada em 1 indivíduo, cromossomo derivado em 5, duplicação em 2, cromossomo recombinante com duplicação parcial de um cromossomo em 1, deleção em 2 e cromossomo em anel em 4. O indivíduo 14 apresentou associação de trissomia dos cromossomos sexuais e der(22)t(11;22) extranumerário. Os indivíduos estudados foram divididos em quatro grupos conforme o tipo de anomalia encontrada e são apresentados na tabela 2.

Tabela 2 – Grupos de indivíduos estudados na presente casuística.

Grupo	Indivíduo	Anomalia Cromossômica	Achado Citogenético
1 - Translocação equilibrada	1	Translocação equilibrada	t(1;7)(q31;p21)pat
2 - Duplicação	2	Cromossomo derivado	der(4)(3pter→p22::16→qter)
	3	Duplicação terminal	dup(4)(q32q33)
	4	Duplicação terminal	dup(4)(q32q33) <i>de novo</i>
	5	Cromossomo recombinante	rec(7)(7pter→q33::p12→pter)mat
3 - Deleção	6	Deleção terminal	46,XX,del(9)(p21)
	7	Deleção terminal	46,XY,del(18)(q21.3) <i>de novo</i>
	8	Cromossomo em anel	46,XX,r(18),22pstk+mat
	9	Cromossomo em anel	46,XY,r(21)
	10	Cromossomo em anel	46,XY,r(21) <i>de novo</i>
	11	Cromossomo em anel	46,XY,r(21)dup(21) <i>de novo</i>
4 - Derivado extranumerário	12	Cromossomo derivado	der(22)t(11;22)
	13	Cromossomo derivado	der(22)t(11;22)
	14	Cromossomo derivado + cromossomo extranumerário	der(22)t(11;22), +X
	15	Cromossomo derivado	inv dup (22)

5.2 DESCRIÇÃO DOS INDIVÍDUOS ESTUDADOS

Estão apresentadas abaixo, as alterações cromossômicas detectadas na presente casuística bem como suas definições, e a descrição dos indivíduos estudados, segundo os seus achados citogenéticos.

5.2.1 Grupo 1 - Translocação equilibrada

Translocações equilibradas tem prevalência de aproximadamente 1/500 indivíduos e representam uma das anomalias cromossômicas mais comuns em seres humanos (Shaffer e Lupski 2000). Geralmente são detectadas através de um indivíduo portador de duplicação ou deleção de um segmento cromossômico envolvido na translocação na prole do indivíduo que apresenta a translocação, uma vez que a translocação equilibrada em si, não produz anomalias em seu portador. O indivíduo 1 (Fig. 1, III-3) apresentou translocação equilibrada entre os cromossomos 1 e 7, herdada de seu genitor (Fig. 1 II-8), também portador da mesma translocação.

Indivíduo 1:

O propósito (Fig. 1, III-3) é o 3º filho de casal não consanguíneo, cujas idades paterna e materna na concepção eram 45 e 37 anos, respectivamente.

Figura 1 – Heredograma da família do indivíduo 1.

Dados gestacionais e perinatais: O indivíduo nasceu por parto cesáreo, após gestação de 38 semanas, durante as quais, a genitora apresentou diabetes gestacional, hipertensão, pré-eclâmpsia, e permaneceu internada durante 6 meses. Ao nascimento, apresentou apgar 9/10, PN= 2.950g ($p=97$), EN= 49cm ($10 < p < 25$), PC= 30cm ($p < 2$).

Exame físico: Aos 8 meses de idade, observou-se P= 7.720g ($3 < p < 10$), E= 66,5cm ($p < 3$), PC= 38cm ($p < 2$), microcefalia, olhos proeminentes, glaucoma congênito, base nasal alta, fissura de mediana de lábio e palato, microgenitália, convulsões, ADNPM. Os achados clínicos podem ser observados na Fig. 2.

Figura 2 – Aspectos clínicos do indivíduo 1.

Exames realizados:

- TC crânio-encefálica: holoprosencefalia (HPE) semilobar.
- Estudo citogenético revelou cariótipo: 46,XY,t(1;7)(q31;p21)pat (Fig. 3). O cariótipo do genitor revelou-se 46,XY,t(1;7)(q31;p21) e o da genitora, normal. Os cromossomos derivados da translocação estão ilustrados, para melhor visualização, nos idiogramas da Fig. 4.

Figura 3 – Cariótipo 46,XY,t(1;7)(q31;p21)pat do indivíduo 1, as setas indicam os cromossomos der(1) e der(7).

Figura 4 – Idiogramas representando em padrão de bandas G, os cromossomos 1, 7, der(1) e der(7).

Os achados clínicos observados no indivíduo 1 são compatíveis com o diagnóstico de holoprosencefalia (HPE) associada a glaucoma congênito e microgenitália. Diabetes materno é uma provável causa etiológica. É possível que o achado citogenético seja casual, uma vez que o pai também é portador da mesma translocação e não apresenta qualquer sinal clínico de HPE.

HPE (OMIM 236100) (OMIM 2009j) é uma malformação cerebral complexa resultante da clivagem incompleta do prosencéfalo (parte mais cranial do tubo neural) entre o 18º e 28º dia de gestação e afeta a formação do cérebro e da face. Como resultado, observa-se anomalias variáveis na face média, como hipotelorismo ocular, hipoplasia/agenesia de septo nasal e fissura de lábio e/ou palato (lateral ou mediana). Sua ocorrência é estimada em 1/16.000 nativos e 1/250 conceptos (Dubourg et al 2007 e Krauss et al 2007). São descritas três formas, alobar, semilobar e lobar, com diferentes graus de gravidade. Na forma alobar, ocorre falha na clivagem do prosencéfalo sagitalmente nos dois hemisférios cerebrais. HPE semilobar, apresentada pelo indivíduo 1, é uma forma intermediária, com lobos cerebrais rudimentares, é caracterizada por fissura inter-hemisférica irregular ou incompleta, ponte corticomedular contínua através da linha média e ventrículo único frequentemente dividido em dois cornos temporais posteriores; os bulbos e tratos olfatórios podem estar ausentes ou hipoplásicos, porém, em alguns casos, podem estar bem desenvolvidos; o corpo caloso não é distinto, embora algumas fibras comissurais possam atravessar a linha média. Na forma lobar o cérebro tem os lobos bem formados e podem ter tamanho normal, embora uma fissura inter-hemisférica esteja presente pode haver continuidade de giros cingulato na linha média, os tratos e bulbos olfatórios são ausentes ou hipoplásicos e o corpo caloso pode ser ausente, hipoplásico ou normal. Foram descritos alguns subtipos mais brandos, como a variante intra-hemisférica (MIHF) ou sintelocefalia. Na maioria dos casos observam-se anomalias faciais como ciclopia, probóscide, formas graves de fissura labiopalatina mediana ou bilateral, hipotelorismo ocular ou ainda nas formas mais leves como a presença de um único incisivo central. Esta forma mais leve é chamada microforma de HPE e

geralmente, não apresenta malformação cerebral (Noronha et al 2001, Cohen Junior 2006 e Krauss 2007).

A etiologia da HPE é heterogênea e a causa é identificável em 15 – 20% dos casos, podendo ser monogênica, cromossômica ou ambiental. HPE não sindrômica frequentemente se apresenta como traço autossômico dominante com penetrância incompleta e expressividade variável (Orioli e Castilla 2007). Herança autossômica dominante foi observada em alguns casos, quase todos familiares e mapeados em 7q, mostrando fenótipos que variavam desde ciclopia até a quase normalidade exceto, pela presença de um único incisivo central.

O diagnóstico molecular pode ser feito pelo sequenciamento gênico ou pela quantificação de quatro genes principais SHH, ZIC2, SIX3 e TGIF. Entretanto em 70% dos casos a base molecular permanece desconhecida, sugerindo a existência de outros genes candidatos ou fatores ambientais como diabetes materno (Dubourg et al 2007).

Pelo menos 10 tipos de HPE estão descritos no On line Mendelian Inheritance in Man (OMIM), causados por mutações em diferentes genes, localizados em diferentes cromossomos (OMIM 2009). Estudos recentes levam a acreditar que vinte genes estão associados à HPE e outros dezenove são candidatos e estão em estudo, alguns deles localizados nos cromossomo 1 e 7 (Dubourg et al 2007), porém nenhum desses genes está localizado nos pontos de quebra envolvidos na translocação apresentada pelo propósito.

Os fatores genéticos, indicados pela ocorrência familiar, causam algumas síndromes genéticas mendelianas e associação casual com algumas anomalias cromossômicas. A princípio, poderíamos acreditar que os achados clínicos observados no propósito seriam devidos ao diabetes materno, pois sabe-se que este aumenta cerca de 200 vezes a probabilidade de HPE, porém, os casos descritos por Schinzel (1984, 1986) e por Chuang et al (2003), apresentam anomalias cromossômicas com pontos de quebra muito próximos aos descritos em nosso propósito, apesar de os achados clínicos observados serem muito mais graves que os apresentados pelo propósito.

Schinzel (1984, 1986) descreveu uma família que segregava translocação rcp (1;7)(q32;q34) na qual três casos de fetos não balanceados apresentaram MAC incluindo HPE; Chuang et al (2003) descreveram dois fetos de um mesmo casal, com der(7)t(1;7)(q32;q32)pat e múltiplas anomalias que incluíam microstomia, ciclopia e probóscide em um dos fetos e hipotelorismo ocular, base e ponte nasal baixas e fissura labiopalatina no outro. Ambos os fetos apresentavam HPE alobar atribuído a haploinsuficiência do gene SHH que está localizado em 7q36.

Glaucoma, encontrado no quadro clínico apresentado pelo propósito, pertence a um grupo heterogêneo de neuropatias oculares com manifestação precoce ao nascimento, ou tardia em qualquer fase da vida; quando não tratada pode resultar em cegueira total. Manifestações clínicas comuns às diferentes formas são: degeneração do nervo óptico, perda do campo visual característica e progressão crônica indolor, frequentemente associada à pressão intraocular aumentada (Sarfarazi 1997 e Wiggs 2007).

Glaucoma congênito (OMIN #231300) (OMIM 2009k) ou buftalmia é uma condição rara devido a um defeito congênito na região do ângulo iridocorneal da câmara anterior que obstrui a passagem do humor aquoso através da rede trabecular, causando aumento crônico na pressão intraocular (Berkow 1989 e Wiggs 2007). O globo ocular é aumentado como resultado do aumento da pressão intraocular desde a vida intrauterina e tem incidência variando entre 1/1.250 a 1/10.000, dependendo da população estudada (Sarfarazi 1997).

Homens são mais frequentemente afetados e em apenas metade dos casos, os dois olhos estão envolvidos. Existe evidência de que a forma de glaucoma congênito primário autossômico recessivo seja devido à homozigotidade para mutação no gene citocromo P4501B1 (CYP1B1), localizado em 2p21. Mutações no gene miocilin (MYOC), localizado em 1q23-q24, também podem contribuir para o fenótipo via herança digênica (Akarsu et al 1996, Sarfarazi 1997 e Wiggs 2007). Estudos de ligação identificaram pelo menos uma região cromossômica (1p36) onde

provavelmente se localizaria um gene (GLC3B) para glaucoma congênito (Akarsu et al 1996 e Wiggs 2007).

Outro achado clínico encontrado no fenótipo do propósito é a microgenitália. Microgenitália ou micropênis é o termo aplicado quando o comprimento do pênis é de no mínimo, dois desvios padrão abaixo do comprimento da média para a idade; em recém-nascidos, o termo significa comprimento menor que 2,0cm. É consequência de um defeito que se desenvolve a partir da 14ª semana de gestação. A causa pode ser hormonal, ou seja, disfunção no eixo hipotálamo-hipofisário causando hipogonadismo hipogonadotrófico, produção anormal pelo testículo causando hipogonadismo hipergonadotrófico ou resistência final orgânica aos hormônios, mas também pode ser iatrogênica pelo uso de medicação durante a gestação. Além disso, ocorre como parte de várias síndromes (Massa et al 1997).

Noronha et al (2001) estudando necrópsias de 9 indivíduos com HPE não relacionados à cromossomopatias, encontraram 2 casos (22,2%) de associação com microgenitália.

Orioli e Castilla (2007), estudando uma amostra latinoamericana de 4.157.224 nascidos entre 1967 e 2000, detectaram 370 recém-nascidos com suspeita de HPE, e encontraram associação altamente significativa ($P < 0,001$) entre HPE e microgenitália, com 17 casos em 258 indivíduos (6,6%) com HPE não sindrômico associado à outras anomalias. Associação entre HPE e Glaucoma (3 indivíduos) não foi significativa nessa amostra.

A elucidação da etiologia do quadro clínico apresentado pelo propósito é bastante complexa e podemos supor:

- HPE induzida pelo diabetes materno, associada casualmente ao glaucoma e microgenitália, com o achado citogenético também casual;

- HPE com herança AD ou AR, associada casualmente ao glaucoma e microgenitália, com o achado citogenético também casual;

- HPE devido à alteração citogenética, com glaucoma e microgenitália associados ao acaso;
- HPE e microgenitália, associados casualmente com glaucoma e achado citogenético.
- HPE associado à microgenitália e glaucoma como uma síndrome, causados pelo achado citogenético;
- HPE associado à microgenitália e glaucoma como uma síndrome de herança AD ou AR, e achado citogenético casual.

5.2.2 Grupo 2 - Duplicação

É o ganho de um segmento cromossômico que pode ser observado na prole de indivíduos portadores de translocação equilibrada, ou que pode ocorrer devido ao *crossing* desigual durante a meiose. As duplicações tendem a produzir efeitos fenotípicos menos graves que as deleções, demonstrando que a perda de material genético é mais deletério que o excesso de material genético (Brewer et al 1999). Duplicações autossômicas ocorrem com incidência de 1/7.000 nascimentos (Jacobs et al 1992), se considerarmos duplicações intersticiais, sua frequência é de pelo menos 1/4.000 indivíduos (Shaffer e Lupski 2000).

O indivíduo 2 (Fig. 5; III-1) apresentou duplicação 3pter em cromossomo derivado 4 [der(4)(3pter→p21.3::4p16→qter)], e os indivíduos 3 (Fig. 9; III-2) e 4 (Fig. 11; II-2) apresentaram duplicação do segmento qter do cromossomo 4 [dup(4)(qter)] e sinais clínicos similares.

5.2.2.1 Cromossomo derivado

É aquele estruturalmente rearranjado, gerado por mais de um rearranjo dentro de um único cromossomo (por exemplo, inversão e deleção de um mesmo cromossomo), ou

deleções em ambos os braços do mesmo cromossomo, ou rearranjos envolvendo dois ou mais cromossomos (ex. produtos não balanceados de uma translocação).

O indivíduo 2 (Fig. 5; III-1) apresentou derivado do cromossomo 4, resultado de translocação entre os cromossomos 3 e 4 (3p22;4p16).

Indivíduo 2:

A propósita (Fig. 5; III-1) é a 1ª filha de casal aparentemente normal, não consanguíneo, cujas idades paterna e materna na concepção eram 18 anos.

Figura 5 – Heredograma da família do indivíduo 2.

Dados gestacionais e perinatais: O pré-natal se deu sem intercorrências até o 6º mês quando a mãe apresentou sangramento e necessitou repouso, não há relato de uso de medicamentos ou álcool durante toda a gestação. Nasceu de parto normal após 8 meses de gestação, apresentou choro fraco e permaneceu internada durante 21 dias. PN= 2.150g ($p<3$) e EN= 45cm ($p<3$). Com aproximadamente 30 dias de vida, apresentou quadro de broncopneumonia, necessitando de 11 dias de internação.

Exame físico: Aos 2 meses e 10 dias de idade, observou-se P=2.350g ($p<3$), E=48cm ($p<3$), PC=32,6cm ($p<2$) DICI 2,5cm ($p>75$) e DICE 6,5cm ($p=50$), fronte ampla, sobrancelhas ralas, olhos grandes, ectrópio, lagofthalmia, base nasal larga, fissura de lábio unilateral à esquerda,

fissura de palato submucosa incompleta, cardiopatia, hérnia umbilical, dígitos e artelhos longos, sobreposição do 2º e 4º artelhos sobre o 3º artelho à direita, hipotonia generalizada, déficit ponderal e estatural e ADNPM. Os achados clínicos podem ser observados na figura 6.

Figura 6 – Aspectos clínicos do indivíduo 2.

Exames realizados:

- ECG revelou CIA com significativa repercussão hemodinâmica e sinais de hipertensão arterial pulmonar.
- A análise citogenética através de bandas G mostrou 46,XX,der(4)(3pter→p21.3::4p16→qter) (Fig. 7), revelando a presença de um segmento extra do cromossomo 3 translocado no braço curto de um dos cromossomos 4, o que pode ser melhor ilustrado pelos idiogramas da Fig. 8. O cariótipo da genitora revelou-se normal e o do genitor não foi analisado.

Figura 7 – Cariótipo 46, XX, der(4)(3pter→p21.3::4p16→qter), a seta indica o segmento duplicado no cromossomo der(4).

Figura 8 – Idiogramas representando, em padrão de bandas G, os cromossomos 3, der(4)(3p→p21.3::4p16→qter) e 4.

A anomalia cromossômica apresentada pelo indivíduo 2, ocorreu como resultado de translocação entre os cromossomos 3 e 4 – t(3;4)(p2.3;p16); e o indivíduo apresentou sobreposição dos achados clínicos observados em indivíduos com deleção do braço curto do cromossomo 4, e em indivíduos com duplicação parcial 3p, o que pode ser comparado na tabela 3.

Tabela 3 – Achados clínicos apresentados pelo indivíduo 2 e os achados clínicos da síndrome de Wolf-Hirschhorn e duplicação 3p, descritos na literatura.

Achados clínicos	Indivíduo 2	SWH	dup(3)
Cariótipo	46,XX,der(4)(3pter→p21.3: :4p16→qter)	46,X ₂ ,del(4)(p?)	46,X ₂ ,del(3)(p?)
Craniofaciais	Fronte ampla	Microcefalia, glabella proeminente	Microcefalia, microbraquicefalia, holoprosencefalia, arrinencefalia, fácies quadrado com indentação temporal, bossa frontal e parietal, bochechas proeminentes
Auriculares			Orelhas anômalas
Oculares	Sobranceiras ralas, ectrópio lagofthalmia, olhos grandes	Coloboma de íris	Hipertelorismo ocular, telecanto
Nasais	Base nasal larga		Nariz pequeno com base e ponte nasais baixas
Orais	Fissura de lábio unilateral, fissura de palato submucosa incompleta	Filtro curto, boca de carpa, fissura de labiopalatina	Boca grande com rima bucal voltada para baixo, fissura labiopalatina, micrognatia
Esqueléticas			Anomalias esqueléticas
Cárdio- respiratórias	Cardiopatia	Defeitos de septo cardíaco	Anomalias cardíacas
Membros	Dígitos e artelhos longos, sobreposição do 2º e 4º artelhos sobre o 3º artelho à direita		Sindactilia de dígitos
Abdominais	Hérnia umbilical		Anomalias gastrointestinais
Genitourinárias			Anomalias genitourinárias
DNPM	ADNPM, hipotonia generalizada, déficit pêndero-estatural,	ADNPM, convulsões	

DNPM = desenvolvimento neuropsicomotor; ADNPM = atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

Em 1965, os grupos de Wolf e de Hirschhorn descreveram simultaneamente, uma síndrome caracterizada sob o aspecto citogenético, pela deleção do braço curto de um cromossomo B (4 ou 5). Atualmente, esta síndrome é denominada síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH; OMIM #194190), cuja região crítica (WHSCR) com aproximadamente 165 kb está localizada em 4p16.3 (Rauch et al, 2001). Apesar de estar catalogado no OMIM, ainda não está bem definido, se apenas um locus gênico está envolvido na produção do fenótipo dessa síndrome (OMIM 2009b).

Os principais achados clínicos dessa condição incluem: atraso severo do crescimento (pré e pós-natal) e mental, microcefalia, fácies de “capacete grego” (hipertelorismo ocular, glabella proeminente, filtro curto, e boca de carpa), defeitos de fechamento de linha média (fissura de lábio ou palato, coloboma de íris, defeitos de septo cardíaco) e convulsões (Maas et al 2008).

A frequência de SWH é estimada em 1/50.000 (Shaffer e Lupski 2000). Como resultado de translocações parentais, a estimativa é entre 5 e 13%, enquanto translocações esporádicas é igual a 1,6% (Wieczorek et al 2000).

Duplicação distal 3p é um achado citogenético raro, cujos sinais clínicos mais frequentes incluem: microcefalia ou microbraquicefalia; fácies típica com indentação temporal; bossa frontal e parietal, hipertelorismo ocular, telecanto; nariz pequeno com base e ponte baixas; bochechas proeminentes; boca grande com rima bucal voltada para baixo; fissura de lábio e palato; micrognatia; orelhas anômalas; sindactilia de dígitos; anomalias cardíacas, genitourinárias, gastrointestinais, esqueléticas e cerebrais, principalmente holoprosencefalia, bem como arrinencefalia (Jenderny et al 1998, Kennedy 2000 e Bittel et al 2006).

Os achados clínicos observados no indivíduo 2 são compatíveis com o achado citogenético observado.

5.2.2.2 Duplicação terminal

É a presença de uma cópia do segmento terminal de um dado cromossomo, pode ser direta, quando o segmento duplicado segue a orientação normal do cromossomo ou invertida, quando o segmento duplicado segue orientação contrária à orientação normal do cromossomo. Pode ocorrer como “duplicação pura” quando não acompanhada de outras anomalias cromossômicas ou ocorrer em combinação com anomalias como deleção ou outro rearranjo (Kaiser-Rogers e Rao 2005). Os indivíduos 3 e 4 apresentaram duplicação direta do segmento terminal do cromossomo 4.

Indivíduo 3:

O propósito (Fig. 9; III-2) é o 2º filho de casal não consanguíneo, cujas idades paterna e materna na concepção eram 20 e 22 anos, respectivamente. O irmão (Fig. 9; III-1) apresenta sinais clínicos anômalos, não foi examinado e, segundo a genitora, o padrão dessas anomalias é diferente daquele observado no propósito.

Figura 9 – Heredograma da família do indivíduo 3.

Dados gestacionais e neonatais: A gestação ocorreu sem intercorrências, nasceu de parto cesáreo e a termo, apresentou choro imediato, PN= 3.800g (p=75) e EN= 48cm (p=10), apresentou parada cardíaco-respiratória neonatal.

Exame físico: Aos 3 anos e 3 meses de idade observou-se P= 16.800g ($75 < p < 90$), PC= 49cm ($p > 50$), sobrancelhas anômalas, fendas palpebrais estreitas, ptose palpebral, orelhas grandes com lóbulos proeminentes, orelha esquerda de implantação baixa, fissura de lábio unilateral à esquerda, fissura de palato, criptorquidia bilateral, hiperatividade, auto-agressão, atraso de fala e linguagem, ADNPM, otites de repetição.

Evolução: Sentou-se com 7 meses, com 1a6m não andava nem engatinhava, aos 6 anos apresentava comportamento autista.

Os achados clínicos podem ser observados na Fig. 10.

Figura 10 – Aspectos clínicos do indivíduo 3.

Exames realizados:

- TC crânio-encefálica: hipertrofia de lobos frontais, lesões sequelares em gânglios da base esquerda.
- EEC: concentração de atividade lenta na região fronto temporal esquerda, disfunção cortical reticular e córtico-subcortical difusa, intermitente e inespecífica. Difusão cortical focal contínua com depressão da atividade cerebral fronto-central direita.
- Estudo citogenético revelou cariótipo: 46,XY,dup(4)(q32q33) (Figs. 11 e 12). Cariótipo da mãe revelou-se normal e do pai não foi analisado. Os cromossomos 9 e dup(9) estão ilustrados, para melhor visualização, nos idiogramas da Fig. 17.

Figura 11 – Fotomicrografia de metáfase após bandamento G, as setas indicam os cromossomos 4 normal e duplicado.

Figura 12 – Cariótipo 46,XY,dup(4)(q32q33), a seta indica o segmento duplicado no cromossomo der(4).

Os achados clínicos observados no indivíduo 3 são compatíveis com aqueles indivíduos com duplicação do braço longo do cromossomo 4, descritos por Elghezal et al (2004) e por Carrascosa Romero et al (2008).

Indivíduo 4:

O propósito (Fig. 13; II-2) é filho de casal não consanguíneo, cujas idades paterna e materna na concepção eram 43 e 46 anos, respectivamente. Recorrência familiar não foi observada, os pais foram casados anteriormente e possuíam filhos aparentemente normais.

Figura 13 – Heredograma da família do indivíduo 4.

Dados gestacionais e neonatais: A gestação aconteceu sem intercorrências, e o propósito nasceu de parto cesáreo, outros dados não foram fornecidos.

Exame físico: Aos 9 dias de idade, apresentou P= 3.150g (p=25), E= 52cm (50<p<75), PC= 34cm (p<50), implantação anômala de cabelos na fronte, aparente hipertelorismo ocular, estrabismo convergente, base nasal baixa, orelhas proeminentes de implantação baixa, fissura labiopalatina, pré-maxila hipoplásica, unha do 5º dígito hipoplásica.

Evolução: Com 1a2m de idade, não sentava sem apoio, não falava nenhuma palavra e com 1a10m de idade apresentava atraso de fala, porém boa compreensão.

Os achados clínicos podem ser observados na figura 14.

Figura 14 – Aspectos clínicos do indivíduo 4.

Exames realizados:

- Estudo citogenético revelou cariótipo: 46,XY,dup(4q32q33)*de novo*. (Figs. 15 e 16)
- Cariótipos dos pais revelaram-se normais. Os cromossomos 9 e dup(9) estão ilustrados, para melhor visualização, nos idiogramas da Fig. 17.

Figura 15 – Fotomicrografia de metáfase após bandamento G, as setas indicam os cromossomos 4 normal e duplicado.

Figura 16 – Cariótipo 46,XY,dup(4)(q32q33), a seta indica o segmento duplicado no cromossomo der(4).

Os cromossomos 4 e der(4) dos indivíduos 3 e 4 estão ilustrados, para melhor visualização, pelos ideogramas da Fig. 17.

Figura 17 – Idiogramas representando em padrão de bandas G, os cromossomos 4 e der(4).

Deleções e/ou duplicações de pequenos segmentos cromossômicos provocam os mais diversos sinais clínicos, e caracterizam algumas síndromes conhecidas.

Os indivíduos 3 e 4 apresentaram duplicação do segmento (q32q33) do cromossomo 4 e sinais clínicos similares. A tabela 4 mostra comparação entre os achados clínicos observados nos indivíduos 3 e 4, e os descritos por Elghezal et al (2004) e por Carrascosa Romero et al (2008).

Tabela 4 – Achados clínicos apresentados pelos indivíduos 3, 4 e os descritos por Elghezel et al (2004) e por Carrascosa Romero et al (2008).

Achados clínicos	Indivíduo 3	Indivíduo 4	Elghezel et al (2004)	Carrascosa Romero et al (2008)
Cariótipo	46,XY,dup(4)(q32q33)	46,XY,dup(4)(q32q33)	46,XY,dup(4)(q25q34)	45,XY,der(14;21)(q10;q10),dup(4)(q31q35)
Craniofaciais	PC acima da média	PC abaixo da média, implantação anômala de cabelos na fronte	Microcefalia	Microcefalia (p<10)
Auriculares	Orelhas grandes com lóbulos proeminentes, implantação baixa esquerda	Orelhas proeminentes e implantação baixa, hélix simplificado à direita	Orelhas malformadas	Pavilhões auriculares grandes e displásicos, implantação baixa, anti-hélices proeminentes e planos, hélices pontiagudos com hipoplasia de antitragos
Oculares	Fendas palpebrais estreitas, ptose palpebral, sobranceiras anômalas	Aparente hipertelorismo ocular, estrabismo convergente	Fissura palpebral oblíqua para baixo, ptose parcial, estrabismo convergente esquerda	Fissuras palpebrais antimongolóides
Nasais		Base nasal baixa	Ponte nasal proeminente	Raiz e ponte nasal baixas
Orais	Fissura labiopalatina	Fissura labiopalatina, pré-maxila hipoplásica	Filtro curto	Filtro curto, comissura bucal para baixo
Cárdio-respiratórias				Sopro sistólico
Membros		Unha hipoplásica do 5º dígito	Prega palmar única, clinodactilia 5º dígito	Implantação baixa de polegares, clinodactilia do 5º e polegares trifalângicos bilaterais
Genitourinárias	Criptorquidia bilateral		Criptorquidia bilateral	Criptorquidia D
DNPM	ADNPM, hiperatividade, auto agressão, comportamento autista	ADNPM	RM leve, aquisição de fala pobre, sem distúrbios de comportamento	Discreta hipotonia axial, TC dilatação de ventrículos, diminuição da substância branca, corpo caloso atrófico

PC = perímetro cefálico; DNP = desenvolvimento neuropsicomotor; ADNPM = atraso do desenvolvimento neuropsicomotor

Nota: Elghezel H, Sendi HS, Monastiri K, Lapierre JM, Romdhane SI, Mougou S, et al Large duplication 4q25-q34 with mild clinical effect. *Ann Genet.* 2004; 47(4): 419-22; Carrascosa Romero MC, García Mialdeia O, Vidal Company A, Cabezas Tapia ME, González Piñera J. Duplicación parcial del cromosoma 4q (q31,q35): síndrome aurículo-acro-renal. *An Pediatr.* 2008; 68: 361-4.

Elghezel et al (2004) descreveram um caso de duplicação 4p que incluiu fissura palpebral oblíqua para baixo, ptose parcial bilateral, estrabismo convergente à esquerda, ponte nasal proeminente, filtro curto, orelhas malformadas, prega palmar única, clinodactilia bilateral do 5º dígito, criptorquidia bilateral com pênis e escroto normal, RM leve, aquisição da fala pobre, nenhum distúrbio de comportamento foi observado. Os autores sugeriram que o termo síndrome acro-renal, denominado por alguns autores, não é válido para todos os casos

de duplicação 4q e que esses sinais clínicos estão relacionados a trissomia 4q mais proximal que 4q25.

Carrascosa Romero et al (2008) revisando a literatura sobre duplicação 4q afirmam que é uma anomalia cromossômica pouco frequente, com descrição de 60 a 70 casos de duplicação 4q com diferentes comprimentos do segmento duplicado, cujas alterações mais observadas são: microcefalia (75%), hipertelorismo ocular (75%), epicanto (40%), fissuras palpebrais antimongolóides (35%), ponte nasal larga (40%), ângulo da boca para baixo (30%), implantação baixa de orelhas, com anti-hélices proeminentes e hipoplasia de tragos (90%), queixo pontiagudo e micrognatia, pescoço curto (60%), alterações cardíacas (50%), alterações genitourinárias (30%), hipotonia ou hipertonia (60%) e propuseram a denominação de síndrome aurículo-acro-renal.

Os achados clínicos observados nos indivíduos 3 e 4, concordam com alguns daqueles descritos na literatura, porém não apresentam microcefalia, que é um dos achados mais frequentes. A comparação dos achados clínicos observados nesses indivíduos é difícil, pois cada caso descrito na literatura apresenta pontos de quebra diferentes.

5.2.2.3 Cromossomo recombinante

É aquele estruturalmente rearranjado, com sua nova composição resultante de *crossing-over* meiótico entre um segmento heterozigoto para um rearranjo, ou seja, entre um cromossomo com um segmento rearranjado (inversão ou inserção) e outro cromossomo normal, originando um cromossomo diferente daquele original. A descrição é feita segundo a origem do centrômero do cromossomo em questão (Mitelman1975). O indivíduo 5 (Fig 14; III-2) apresentou recombinante de cromossomo 7 originado de *crossing-over* entre o cromossomo 7 normal e o cromossomo 7 invertido de sua mãe, que lhe conferiu duplicação parcial do braço curto do cromossomo 7.

Indivíduo 5:

A propórita (Fig. 18; III-2) é resultado da 2ª gestação de casal não consanguíneo, cujas idades paterna e materna na concepção eram 34 e 32 anos, respectivamente. A genitora (Fig. 18; II-13) apresenta esclerocórnea congênita, com 10% de visão, sem outras anomalias aparentes (Fig. 19).

Figura 18 – Heredograma da família do indivíduo 5.

Dados gestacionais e perinatais: O pré-natal aconteceu sem intercorrências, a gestação foi a termo, o parto foi cesáreo. O choro foi imediato, sem intercorrências neonatais. PN = 3.330g ($p < 50$), EN = 49cm ($p = 25$).

Exame físico: Aos 2 meses de idade, observou-se: P= 3.990g ($p = 75$), E= 54,3cm ($p = 25$), PC= 36cm ($p = 2$), DICI= 2,7cm($p = 97$), DICE= 6,9cm($p = 75$), fronte ampla, hipertelorismo ocular, opacidade de córnea, base nasal baixa, orelhas posteriorizadas com hélices simplificados, fosseta pré-auricular bilateral, fissura labiopalatina, hipoplasia de falange distal do 5º dígito bilateral, implantação baixa de háluces com distância aumentada entre o 1º e 2º artelhos, desvio tibial de artelhos com unhas levemente convexas, discreta hipotonia generalizada e leve atraso no desenvolvimento neuromotor.

Evolução: Aos 4 meses e 17 dias de idade já iniciava o controle cervical. Aos 10m14d, evoluía com atraso no DNM, sentava com apoio, falava alguns monossílabos e não havia queixa auditiva. P= 9000g ($p<50$), A= 73cm ($p=75$), PC= 44,8cm ($p=50$), DICI= 2,8cm ($75<p<97$), DICE= 9,1cm ($p>97$).

Os achados clínicos podem ser observados na figura 19.

Figura 19 – Aspectos clínicos do indivíduo 5 e de sua genitora.

Exames realizados:

- Avaliação oftalmológica revelou esclerocórnea bilateral, fundo de olho normal, visão reduzida por provável causa central, sem outras anomalias oculares.
- Análise citogenética, por meio de bandas G, mostrou 46,XX,rec(7)(7pter→q36::p13→pter) (Figura 20), da genitora mostrou 46,XX,inv(7)(p13;q36) (Figura 21). Estudo citogenético do genitor revelou-se normal. Os cromossomos 7 normal e rearranjados estão ilustrados, para melhor visualização, nos idiogramas da Fig. 22.

Figura 20 – Cariótipo 46,XX,rec(7)(7pter→q36::p13→pter), a seta indica o cromossomo 7, do propósito, com a duplicação.

Figura 21 – Cariótipo 46,XX,inv(7)(p13;q36), a seta indica o cromossomo 7, da genitora, com a inversão.

Figura 22 – Idiogramas representando, em padrão de bandas G, os cromossomos 7, inv(7) e dup(7).

O indivíduo 5 apresentou duplicação do segmento (p13 pter) do cromossomo 7 no cromossomo recombinante; este foi originado por *crossing-over* entre o cromossomo 7 normal e o cromossomo 7 invertido de sua mãe.

Fenótipo característico para duplicação 7p foi definido por Milunsky, Wyandt e Milunsky (1989) após o estudo de 20 casos (3 casos novos e 17 publicados na literatura), e inclui retardo psicomotor, dolicocefalia ou microbraquicefalia, fontanela anterior ampla, sutura sagital ou metópica ampla, hipertelorismo, orelhas grandes, com implantação baixa, micrognatia, hiperextensibilidade de articulações, com tendência a deslocamento, e alta incidência de defeitos de septo cardíaco. Reisch et al (1996) descreveram um caso, e revisando 21 casos da literatura, ampliaram o quadro clínico desta anomalia cromossômica incluindo anomalias gastrointestinais e genitourinárias.

Papadopoulos et al (2006) revisando todos os casos publicados encontrou a descrição de pelo menos 58 casos da síndrome de duplicação 7p; sugeriu um quadro clínico

característico, que incluiu atraso mental, hipotonia, micro e/ou braquicefalia, fontanela anterior ampla, frontal alto, hipertelorismo ocular, fendas palpebrais anômalas, ponte nasal baixa, orelhas com implantação baixa, anomalias de palato, anomalias cardiovasculares, pregas palmares atípicas e anomalias esqueléticas. O prognóstico não é favorável, pelo menos um terço dos afetados vão a óbito na infância e quase a metade apresenta retardo mental grave (Kozma, Haddad e Meck 2000).

Delicado et al (1991) descreveram uma criança do sexo masculino que apresentava duplicação de 7p15→pter, originada por inversão materna 7p15q36. Os achados clínicos eram similares aos apresentados pela propósita e a extensão do segmento duplicado era pouco menor que o segmento apresentado pela mesma.

Duplicação da região p11.2-p13 no cromossomo 7 foi relatada em associação com síndrome de Silver-Russell (OMIM 180860)(OMIM 2009c), cujos achados clínicos incluem déficit pôn timero-estatural pré e pós-natal, fácies triangular, com frontal achatado e pontiagudo, queixo largo e lábios finos, clinodactilia e assimetria, dificuldade na alimentação pode ser útil para o diagnóstico. Alguns casos associados à dissomia uniparental materna foram descritos por Price et al (1999). Os sinais clínicos apresentados pela propósita não correspondem aos sinais clínicos dessa síndrome.

A propósita apresentou anomalias congênitas similares às aquelas observadas na literatura por indivíduos com duplicações de 7p, exceto pela presença de esclerocórnea. É o único caso descrito de associação entre duplicação 7p e esclerocórnea.

Esclerocórnea (OMIM 269400) (OMIM 2009h) é uma malformação da córnea, tal que a região entre a córnea e a esclera está obscura. Normalmente, o envolvimento é limitado à parte periférica da córnea, mas pode se estender pela córnea toda, a chamada esclerocórnea total. A forma branda (OMIM 181700)(OMIM 2009d) é herdada de modo dominante, e a forma grave como recessiva. É uma anomalia rara do desenvolvimento do segmento anterior

devido à disgenesia mesenquimal, apresentada como uma anomalia congênita estacionária, com prevalência estimada em 0,36/100.000 (Bermejo e Martinez-Frias 1998).

Frequentemente é observada como anomalia ocular isolada, afetando ambos os olhos. Ocorrem esporadicamente, mas podem ser familiares. Clinicamente, é uma película periférica, branca e vascularizada de 1-2mm que mescla com a esclera e oblitera o limbo. O centro da córnea geralmente é normal. Na esclerocórnea total, a córnea toda é envolvida e o centro da córnea é mais claro que a periferia, o que a distingue da anomalia de Peter, cuja opacidade é mais central. A opacificação afeta o estroma que limita a visualização da superfície da córnea posterior e estruturas intra-oculares. Histologicamente inclui tecido colagenoso desorganizado contendo fibrilas que são mais longas que o normal. Potencialmente coexiste com outras anomalias oculares como microftalmia ou anomalias de íris. Anomalias de membros, craniofaciais e genitourinárias também podem estar associadas (Bhat e Sanoj 2005).

Associação de esclerocórnea à anomalia cromossômica foi descrita por Binenbaum et al (2008) em sete indivíduos com deleção 22q11.2, sugerindo que genes neste *locus* possam estar envolvidos na embriogênese do segmento anterior e serem responsáveis pela esclerocórnea.

A propósito, aqui descrita, apresentou quadro clínico de duplicação 7p associado à esclerocórnea herdada de modo dominante, porém não podemos descartar a possibilidade da presença de algum gene ligado a esclerocórnea localizado em um dos pontos de quebras do cromossomo invertido da genitora.

5.2.3 Grupo 3 – Deleção

Deleção corresponde à perda de um segmento cromossômico devido a uma ou duas quebras em determinado cromossomo. Uma única quebra leva a uma deleção terminal, pois o segmento perdido vai de seu ponto de quebra até o seu telômero; quando ocorrem duas

quebras e o material entre os pontos de quebra é perdido, a deleção é chamada intersticial. A frequência de deleções intersticiais é de pelo menos 1/5.000 indivíduos, e as deleções terminais mais frequentes incluem os segmentos cromossômicos 1p, 4p, 9p, 11q, 18q e 22q (Shaffer e Lupski 2000). O indivíduo 6 (Fig. 23; III-2) apresentou deleção no cromossomo 9 e os indivíduos 7 (Fig. 27; II-1) e 8 (Fig. 31; III-2) apresentaram deleção do cromossomo 18.

5.2.3.1 Deleção do cromossomo 9

Indivíduo 6:

A propósita é filha de casal não consanguíneo, cujas idades paterna e materna na concepção eram 17 e 22 anos respectivamente. A genitora (Fig. 23; II-2) teve outro filho (Fig. 23; III-1), aparentemente normal, em relacionamento anterior.

Figura 23 – Heredograma da família do indivíduo 6.

Dados gestacionais e perinatais: A gestação foi a termo, sem intercorrências, sem acompanhamento pré-natal. Nasceu de parto normal, apresentou, ao nascimento, choro imediato, Apgar 10, PN= 3.100g (p=25), E= 54cm (90<p<97), sem intercorrências neonatais.

Exame físico: Aos 1a2m de idade apresentava P= 10.870g (p=75), E= 75,6cm (p=50), PC= 50cm (p>98), ao exame físico, observou-se: macrocefalia, sutura metópica proeminente,

hemangioma plano na fronte e nariz, aparente hipertelorismo ocular, epicanto bilateral, base nasal baixa, filtro longo, lábio superior fino, fissura palatina, hemangioma verdadeiro (região axilar direita, dorso da mão direita e antebraço esquerdo), atraso na aquisição de fala e ADNPM.

Evolução: Iniciou controle cervical aos 4 meses, sentava-se com apoio, sem queixa auditiva, andou com 2a2m, não falava, observou-se fácies grosseiro, frontal proeminente, olhos grandes, bochechas salientes, lábio inferior protuso.

Os achados clínicos podem ser observados na Fig. 24.

Figura 24 – Aspectos clínicos do indivíduo 6.

Exames:

- Análise citogenética por meio de bandas G, mostrou 46,XX,del(9)(p21) (Fig. 25), o cariótipo da mãe foi normal e o do pai não foi analisado. Os cromossomos 9 e del(9) estão ilustrados, para melhor visualização, nos idiogramas da Fig. 26.

Figura 25 – Cariótipo 46,XX,del(9)(p21), a seta indica o cromossomo 9 que apresenta a deleção.

Figura 26 – Idiogramas representando em padrão de bandas G, os cromossomos 9 e del(9)(q21).

A deleção terminal do segmento (p21p24) do cromossomo 9 apresentada pelo indivíduo 6, bem como seus sinais clínicos, são compatíveis com a síndrome de deleção 9p.

A síndrome da deleção 9p (OMIM 158170)(OMIM 2009a) foi primeiramente descrita por Alfi et al (1973), com a descrição de dois indivíduos não relacionados, que apresentavam trigonocefalia, occipital achatado, frontal proeminente, ponte nasal achatada, narinas antevertidas, orelhas malformadas, hipertelorismo e hipertonia e ADNPM. Um apresentava duto arterioso patente e o outro apresentava defeito de septo ventricular.

Em 1988, Huret et al descreveram 11 pacientes com deleção em 9p, com vários pontos de quebra, e revisaram outros 69 casos previamente descritos na literatura; destes 80 casos, 39 apresentaram apenas a deleção 9p sem outras anomalias cromossômicas (5 casos com ponto de quebra em 9p21). Com base nesse estudo, concluíram que os sinais clínicos típicos em indivíduos com essa deleção são: trigonocefalia, fendas palpebrais para cima, filtro longo, nariz com ponta pequena, pescoço curto e largo, implantação baixa de cabelos, excesso de verticilos nos dedos e dolicomiesofalange com linhas de flexão acessória nos dedos. Outros achados menos frequentes são: epicanto, hipertelorismo ocular, micro-retrognatia, orelhas de implantação baixa, tonus anormal, após a infância sinais do trato piramidal, epilepsia, estrabismo, nistagmo e anomalias dentárias.

Para Chilosi et al (2001), os achados clínicos da síndrome de deleção 9p incluem trigonocefalia, fenda palpebral oblíqua para cima, olhos proeminentes com pontes supraorbitárias hipoplásicas, pregas epicânticas, sobrancelhas arqueadas, hipoplasia da face média, ponte nasal chata, narinas antevertidas, filtro longo, micrognatia, orelhas pequenas e posteriorizadas, pescoço largo, ADNPM.

Os achados clínicos observados na propósta são comparados com os achados de Huret et al (1988), Chilosi et al (2001) e Swinkel et al (2008) na tabela 5.

Tabela 5 – Comparação entre o quadro clínico apresentado pelo indivíduo 6 e os descritos na literatura.

Achados clínicos	Indivíduo 6	Huret et al (1988)	Chilosi et al, 2001	Swinkel et al (2008)
Cariótipo	46,XX,del(9)(p21)	39 casos com pontos de quebra variável		13 casos com pontos de quebra entre p22 e p24
Craniofaciais	Macrocefalia, hemangioma plano na fronte e nariz, sutura metópica proeminente, frontal proeminente, bochechas salientes	Trigonocefalia/frontal proeminente,	Trigonocefalia, hipoplasia de face média	Trigonocefalia, hipoplasia de face média
Auriculares		Orelhas de implantação baixa	Orelhas pequenas e posteriorizadas	Orelhas de implantação baixa, pequenas e posteriorizadas
Oculares	Hipertelorismo ocular, epicanto bilateral, olhos grandes	Fissura palpebral oblíqua para cima, epicanto, hipertelorismo, estrabismo, nistagmo	Fissura palpebral oblíqua para cima, olhos proeminentes com pontes supra-orbitárias hipoplásicas, pregas epicânticas, sobrancelhas arqueadas	Fissura palpebral oblíqua para cima, fissura palpebral pequena, pregas epicânticas, sobrancelhas arqueadas
Nasais	Base nasal baixa	Ponte nasal achatada, narinas antevertidas	Ponte nasal achatada, narinas antevertidas	Ponte nasal achatada, narinas antevertidas
Orais	Filtro longo, lábio superior fino, fissura palatina, lábio inferior protuso	Filtro longo, micro-retrognatia, palato alto/fissura de palato	Filtro longo, micrognatia	Filtro longo, lábio superior fino, palato alto ou estreito, micro-retrognatia
Pescoço		Pescoço curto e largo	Pescoço largo	Pescoço curto e largo
Membros	Hemangioma na região axilar direita, dorso da mão direita, antebraço esquerdo	Excesso de verticilos nos dedos, dolicocefalia com linhas de flexão acessória nos dedos		Dedos afilados, prega palmar única, pé chato
DNPM	ADNPM, atraso na aquisição da fala	tonus anormal, sinais do trato piramidal, epilepsia, média de QI= 49	ADNPM	ADNPM, hipotonia, atraso na aquisição da fala

DNPM = desenvolvimento neuropsicomotor; ADNPM = atraso do desenvolvimento neuropsicomotor; QI = quociente de inteligência

Nota: Huret JL, Leonard C, Forestier B, Rethoré MO, Lejeune J. Eleven new cases of del (9p) and features from 80 cases. *J Med Genet* 1988; 25(11): 741-9; Chilosi A, Battaglia A, Brizzolara D, Cipriani P, Pfanner L, Carey JC. Del (9p) syndrome: proposed behavior phenotype. *Am J Med Genet*. 2001; 100(2): 138-44; Swinkels MEM, Simons A, Smeets DF, Vissers LE, Veltman JA, Pfundt R, et al Clinical and cytogenetical characterization of 13 dutch patients with deletion 9p syndrome: delineation of the critical region for a consensus phenotype. *Am J Med Genet A*. 2008; 146A(11): 1430-8.

Christ et al (1999) correlacionaram dados moleculares com achados fenotípicos apresentados por 24 indivíduos, para delinear uma região crítica para o fenótipo da síndrome de deleção 9p, reduzindo a região de 15-MB (de D9S286 a D9S162) descrita por Wagstaff e Hermann's (1995), para uma região de ~4-6-Mb em 9p23, no intervalo compreendido entre D9S286 e D9S285.

Swinkels et al (2008) estudando 13 indivíduos alemães, presumivelmente não relacionados, com a síndrome de deleção 9p, reduziu a região crítica para ~300 kb (flanqueada por RP11-392B2 e RP11-271D19) em 9p22.3. Porém, essa região definida pelos autores, está distante cerca de 300kb do gene candidato funcional CER1, localizado em 9p23-p22, que está relacionado com a trigonocefalia. Interessantemente, cinco dos 13 indivíduos não apresentavam trigonocefalia, justamente os que apresentavam deleção mais distal a 9p23, ou seja, mais terminal.

Livadas et al (2003) descreveram um indivíduo, aparentemente do sexo feminino, que apresentava sinais clínicos da síndrome de deleção 9p, entre os sinais clínicos observou-se a presença de hemangioma na região frontal média e cariótipo 46,XY,del(9)(p22). Sexo reverso foi descrito em 23 entre aproximadamente 100 indivíduos com síndrome de deleção 9p, entre eles 3 apresentaram gonadoblastoma.

Alguns achados clínicos presentes no indivíduo 6, como a presença de hemangioma, que raramente é observada no fenótipo de indivíduos descritos na literatura, por outro lado, não foi observada trigonocefalia entre os achados clínicos apresentados por esse indivíduo, o que também não é comum em indivíduos que apresentam deleção proximal. É provável que essas diferenças mostrem a expressividade variável do fenótipo da deleção 9p.

5.2.3.2 Deleção do cromossomo 18

Deleções no cromossomo 18 [(del 18p), (del 18q) e r(18)] são as anomalias autossômicas mais frequentemente observadas em nativos. Não existe um fenótipo

característico, pois esse depende da localização e extensão do segmento deletado. Os achados clínicos mais comuns incluem baixa estatura; microcefalia; hipoplasia de face média; boca de carpa; anti-hélices e antitragos proeminentes; atresia/estenose do canal auditivo externo; anomalias genitais; dígitos longos; deformidades nos pés; hipotonia e atraso mental (Stankiewicz et al 2001).

Anomalias menos frequentes associadas à deleções no cromossomo 18, tem sido relatada. Dessas anomalias, fístulas no lábio inferior foram descritas em apenas um caso (Kalker, Gabriel e Jacobi 1988), trata-se de um achado clínico característico de alguns quadros genéticos, dentre eles, a síndrome de Van der Woude (OMIM 119300) (OMIM 2009e), que é determinada por mutação no gene *IRF6* (cromossomo 1), com caráter autossômico dominante. Os indivíduos 7 (Fig. 22; II-1) e 8 (Fig. 23; III-2) apresentaram anomalias no cromossomo 18 [del(18q) e r(18)] e fístulas no lábio inferior dentre outras anomalias.

Indivíduo 7:

O propósito (Fig. 27; II-1) é o primeiro filho de casal não consanguíneo, cujas idades paterna e materna na concepção eram 20 e 15 anos, respectivamente. Não há informação de recorrência familiar.

Figura 27 – Heredograma da família do indivíduo 7.

Dados gestacionais e perinatais: A gestação foi a termo, sem uso de medicamentos ou qualquer tipo de intercorrência. Nasceu de parto cesáreo, e ao nascimento apresentou PN= 2.940g (p=10), EN= 47cm (p=3).

Exame físico: Aos 3a 9m de idade observou-se: P= 17.500 g (p=75), E= 111 cm (p>97), crânio pequeno, hipoplasia de face média, fissura palatina, incisivos centrais longos e afastados, fístula labial, insuficiência velofaríngea (IVF) e ADNPM.

Evolução: Andou aos 3 anos de idade.

Os achados clínicos do indivíduo 7 podem ser visualizados na Fig. 28.

Figura 28 – Aspectos clínicos do indivíduo 7.

Exames:

- Estudo citogenético revelou cariótipo: 46,XX,del(18)(q21.3) (Fig. 29), o cariótipo dos pais revelaram-se normais. Os cromossomos 18 e del(18) estão ilustrados, para melhor visualização, nos idiogramas da Fig. 30.

Figura 29 – Cariótipo 46,XY,del(18)(p21.3), a seta indica o cromossomo 18 que apresenta a deleção.

Figura 30 – Idiogramas representando em padrão de bandas G, os cromossomos 18 e del(18)(q21.3).

O indivíduo 7 apresentou deleção parcial do braço longo do cromossomo 18 e sinais clínicos compatíveis com a síndrome de deleção 18q. Apresentou ainda, fístulas no lábio inferior, sinal característico da síndrome de Van der Woude.

Indivíduo 8:

A propósita (Fig. 31; III-2) é a primeira filha de casal aparentemente normal e não consanguíneo, cujas idades paterna e materna na concepção eram 21 e 17 anos, respectivamente. O genitor (Fig.31; II-3) teve um filho (Fig. 31; III-1) aparentemente normal, de relacionamento anterior.

Figura 31 – Heredograma da família do indivíduo 8.

Dados gestacionais e perinatais: A gestação foi de 38 e ½ semanas, com uso de Macrofantina durante toda a gestação, teve sangramento e perda de líquido amniótico no 4º mês de gestação, nasceu de parto cesáreo. Ao nascimento, apresentou Apgar 5, PN= 3.080g (p=25) e EN= 47cm (p=10), demorou a chorar, permaneceu internada 3 dias devido a dificuldades alimentares.

Exame físico: Aos 9m de idade, observou-se P= 6.120g (P<3), E= 65,5cm (P<3), PC= 43cm (P<50), déficit pômbero-estatural, frontal proeminente com hemangioma plano, pontes supra-orbitárias proeminentes, sobrancelhas ralas, blefarofimose, orelhas posteriorizadas com baixa implantação, hélices dobrados, lábio superior fino, fissura de palato, fístulas no lábio inferior, discreta micrognatia, pescoço curto, comunicação interatrial (CIA), hipotonia generalizada e ADNPM. Os achados clínicos podem ser observados na figura 32.

Evolução: Controle cervical aos 5 meses, CIA fechou com 12 meses, usou gesso nos pés até 1 ano, sentou com apoio aos 1a2m de idade; aos 1a8m de idade, observou-se aparente hipertelorismo ocular, estrabismo convergente, filtro curto, rima bucal inclinada para baixo, mãos e pés pequenos. P= 8.820g ($p<3$), E= 77cm ($3<p<10$), PC= 46,5cm ($p=50$), DICI= 2,7cm ($50<p<75$), DICE= 5,83cm ($p<3$), não ficava em pé (nem com apoio), apresentava interesse por objetos, não falava, reconhecia pessoas com quem convivia, fazia uso de tubo de ventilação à esquerda, apresentava perda auditiva à direita.

Os achados clínicos do indivíduo 8 podem ser observados na Fig. 32.

Figura 32 – Aspectos clínicos do indivíduo 8.

Exames realizados:

- Estudo citogenético mostrou 46,XX,r(18),22pstk+mat (Figura 33). O cariótipo da genitora foi normal e apresentou heteromorfismo cromossômico 22pstk+, e o do genitor não foi analisado. A análise de 100 metáfases da propósita revelou a presença de três metáfases 45,XX,-18,22pstk+mat, uma metáfase 46,XX,dupr(18),22pstk+mat (Figura 34) e uma metáfase 46,XX,r(18),r(18),22pstk+mat, sub-clones diferentes da linhagem principal, provavelmente devido à instabilidade do cromossomo em anel. Os cromossomos 18 normal e r(18) estão ilustrados, para melhor visualização, nos idiogramas da Fig. 35.

Figura 33 – Cariótipo 46,XX,r(18),22pstk+mat, a seta indica o cromossomo 18 em anel.

Figura 34 – Cariótipo 46,XX,dup r(18),22pstk+, a seta indica o cromossomo 18 em anel duplicado.

Figura 35 – Idiograma dos cromossomos 18 normal e r (18).

O indivíduo 8 apresentou cromossomo 18 em anel e sinais clínicos compatíveis com deleções no cromossomo 18. Apresentava também, fístulas no lábio inferior, descritas em apenas um indivíduo com r(18) por Kalker, Gabriel e Jacobi (1988).

Os indivíduos 7 (Fig. 27; II-1) e 8 (Fig. 31; III-2) apresentaram anomalias no cromossomo 18 [del(18q) e r(18)] e fístulas no lábio inferior dentre outras anomalias.

A síndrome de deleção do cromossomo 18q é uma das mais comuns, com frequência estimada em 1/40.000 nascimentos. Tem fenótipo variável e a inteligência varia da média até o retardo profundo. Baixa estatura (possivelmente por deficiência do hormônio de crescimento), mielinização incompleta do SNC e deficiência auditiva estão entre as características principais (Cody et al 1997). O quadro clínico é leve e inclui hipoplasia da face média, boca de carpa, anomalias auriculares, oculares e de extremidades, malformações genitourinárias e ADNPM (Kline et al 1993).

Monossomia 18p refere-se à anomalia cromossômica resultante da deleção de todo ou parte do braço curto do cromossomo 18. Com incidência estimada em 1:50.000 nativos, o fenótipo é moderado e não específico. Os principais achados clínicos são baixa estatura, face redonda com filtro curto, ptose palpebral e orelhas grandes e proeminentes. Deficiência mental varia de leve a moderado, 10 a 15% apresenta anomalias cerebrais e faciais característicos do espectro da HPE. Dois terços dos casos são ocorrências de novo e um terço são devidos a translocação de novo com perda de 18p, falha na segregação de translocação ou inversão parental, ou um anel do cromossomo 18. O risco de recorrência é baixo nas deleções e translocações de novo, mas é significativo quando existe o rearranjo parental.

O diagnóstico diferencial inclui um grande número de síndromes com baixa estatura e deficiência intelectual leve. Em crianças muito jovens pode lembrar vagamente as síndromes de Turner ou de Down. Não existe tratamento específico, mas a estimulação precoce pode melhorar o desempenho das crianças. Exceto para aqueles com malformações graves, a expectativa de vida não parece ser reduzida (Turleau 2008).

O desenvolvimento mental varia de normal a moderado, sendo que os casos mais leves são aqueles com pontos de quebra mais distais em 18p (Wester et al 2006).

Cromossomo em anel ocorre quando acontecem quebras em ambas as extremidades de um cromossomo e estas se unem, formando uma estrutura circular (anel). É uma condição relativamente rara com frequência de aproximadamente 1/25.000 conceptos (Jacobs 1981). Quando encontrados em cariótipos mosaicos, frequentemente são resultado de mosaicismo dinâmico. Acredita-se que seja devido à não disjunção mitótica e/ou instabilidade do cromossomo em anel, principalmente nos casos em que os anéis são pequenos aparecem subclones sem a presença de anel. Kellermayer et al (2005) sugerem que quando se encontra um cariótipo com r(18) o número de células deva ser aumentado para pelo menos 100 para detecção de variações raras, resultantes da instabilidade do cromossomo e/ou da não disjunção (aneuploidia secundária). Além disso, quando é detectado cromossomo em anel não extranumerário e um subconjunto de células normais, um número similar de células deve ser contado. Isto poderia ajudar o delineamento de possíveis eventos que levam à formação de cromossomo em anel. Análise de FISH pode promover a detecção de tais eventos. Isto significaria que em tais casos, a formação do anel seria resultado de sucessivas alterações e não a deleção simultânea de ambos telômeros cromossômicos. Esses mesmos autores descrevem, ainda, um exemplo de formação de cromossomo 18 em anel como resultado de sucessivos eventos em um cromossomo 18.

Os indivíduos, aqui estudados, apresentaram além dos achados clínicos comuns à deleção 18q, fístulas no lábio inferior, associação que havia sido descrita apenas uma única vez, por Kalker, Gabriel e Jacobi (1988) em um indivíduo que apresentava r(18), o que pode indicar uma ampliação do espectro fenotípico da deleção 18q, levando à formação do r(18).

Na tabela 6 são comparados os achados clínicos presentes nos indivíduos 7 e 8, com a descrição Kalker, Gabriel e Jacobi (1988) e das síndromes de deleção 18p e 18q descritos por Schinzel (2001) e apontados por Miller et al (2003).

Tabela 6 – Achados clínicos apresentados pelos indivíduos 7 e 8, pelo indivíduo descrito por Kalker et al (1988) e sinais descritos por Miller et (2003).

Achados clínicos	18q-	Indivíduo 7	Indivíduo 8	Kalker et al (1988)	18p-
Cariótipo	46,X_,del(18)(q?)	46,XY,del(18)(q?)	46,XX,r(18)	46,XX,r(18)	46,X_,del(18)(p?)
Craniofaciais	Braquicefalia, microcefalia, hipoplasia de face média	Crânio pequeno, hipoplasia de face média	Frontal proeminente, Hemangioma plano	Pequeno apêndice cutâneo	Braqui-microcefalia, holoprosencefalia, face achatada e falta de expressão
Auriculares	Anti-hélices e antitragos proeminentes, atresia do canal auditivo		Orelhas posteriorizadas com implantação baixa, hélices dobrados, DA a direita	Estenose do canal auditivo	Orelhas grandes, rodadas posteriormente e simplificadas
Oculares	Olhos encovados, prega epicântica, estrabismo, nistagmo		Pontes supra-orbitárias proeminentes, sobrancelhas ralas, blefarofimose, olhos encovados, fendas palpebrais estreitas, aparente hipertelorismo ocular, estrabismo convergente	Hipertelorismo, epicanto, posição antimongolóide dos olhos	Hipertelorismo, pregas epicânticas, ptose, estrabismo
Nasais	Nariz pequeno com ponte ampla e baixa				Nariz achatado
Orais	Ausência de filtro, lábio superior fino, cantos da boca voltados para baixo	Fissura labiopalatina, incisivos centrais longos e afastados, fístulas no lábio, IVF	Filtro curto, fissura de palato, lábio superior fino, fístulas no lábio inferior, discreta micrognatia, rima bucal inclinada para baixo	Fissura mediana de palato, fístulas no lábio inferior	Macrostomia, cantos da boca voltados para baixo
Pescoço			Pescoço curto		Curto e largo, linha de implantação do cabelo baixa e posterior

continua

Continuação

Achados clínicos	18q-	Indivíduo 7	Indivíduo 8	Kalker et al (1988)	18p-
Cárdio-respiratórias			Cardiopatia congênita (CIA)	Defeito de septo atrial	Cifose, escoliose ou ambos
Vertebral	Cifose, escoliose ou ambos, anomalias vertebrais				
Membros	Polegares posicionados proximalmente, dedos largos com clinodactilia do 5º dígito, prega palmar transversa, coxa valga, pé torto		Pé torto congênito, mãos e pés pequenos	Posição plantar do terceiro artelho	Mãos grandes, dedos curtos, clinodactilia do 5º dígito, coxa vara
DNPM		ADNPM	ADNPM, hipotonia		
Geral			Déficit pondero-estatural		Baixa estatura

DNPM = desenvolvimento neuropsicomotor; ADNPM = atraso do desenvolvimento neuropsicomotor

Nota: Kalker U, Gabriel M, Jacobi G. [Van der Woude syndrome in combination with ring chromosome 18]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1988; 136(2): 95-8; Miller K, Pabst B, Ritter H, Nürnberg P, Siebert R, Schmidtke J, et al Chromosome 18 replaced by two ring chromosomes of chromosome 18 origin. *Hum Genet* 2003, 112:343-7.

5.2.3.3 Cromossomo 21 em anel

Anel cromossômico é formado quando ocorrem quebras em ambos os telômeros de um cromossomo, e estas extremidades se unem, formando uma estrutura circular, o anel. É uma condição relativamente rara, com frequência de, aproximadamente, 1/25.000 conceptos e, embora possa acontecer com qualquer cromossomo, quase metade ocorre com cromossomos acrocêntricos (Muroya et al 2002). Fenótipo de portadores de r(21) varia de normal até indivíduos com dismorfismos craniofaciais que incluem fenda palpebral para baixo, olhos profundos, mandíbula pequena, orelhas de implantação baixa, anomalias cardíacas, atraso no crescimento e mental de leve a moderado (Rope et al 2004).

Os indivíduos 9 (Fig. 36; III-4), 10 (Fig.38; III-2) e 11 (Fig. 40; III-2) apresentaram cromossomo 21 em anel.

Indivíduo 9:

A propósita (Fig. 36; III-4) é a quarta filha de casal não consanguíneo, cujas idades paterna e materna na concepção eram 42 e 31 anos, respectivamente. Prima (Fig. 36; III-5), segundo a genitora, apresenta ADNPM e fácies síndrômico porém não foi examinada.

Figura 36 – Heredograma da família do indivíduo 9.

Dados gestacionais e perinatais: A gestação foi sem intercorrências, nasceu de parto cesáreo. Ao nascimento apresentou Apgar 4/6/10, PN= 3.360g (p=50), EN= 48cm (p=10), PC= 34cm (p=50), apresentou hidrocefalia compensada e disjunção de suturas, permanecendo internada 29 dias por desconforto respiratório.

Exame físico: Aos 5m e 15d de idade, apresentou P= 4.750g (p<3), E= 59 cm (p=3), PC= 41 cm (p<50), frontal proeminente, orelhas de implantação baixa, fâcies grosseiro, nistagmo, base nasal baixa, narinas largas, boca grande, lábio superior fino e arco de cupido discretamente invertido, fissura palatina, glossoptose e micrognatia, cardiopatia, hidrocefalia compensada e ADNPM.

Exames realizados:

- TC de crânio: hidrocefalia compensada e disjunção de suturas.
- ECG: CIV sem repercussão hemodinâmica.
- Estudo citogenético através de bandas G revelou o cariótipo: 46,XX,r(21) (Fig. 37). O cariótipo da genitora revelou-se normal e o do genitor não foi estudado. Os cromossomos 21 normal e r(21) estão ilustrados, para melhor visualização, nos idiogramas da Fig. 43.

Figura 37 – Cariótipo 46,XX,r(21), a seta indica o cromossomo 21 em anel.

O indivíduo 9 apresentou cromossomo 21 em anel e sinais clínicos compatíveis com os descritos por Rope et al (2004).

Indivíduo 10:

A propósita (Fig. 38; III-2), primeira filha de casal não consanguíneo. Tio paterno (Fig. 38; II-7) apresentava sindactilia.

Figura 38 – Heredograma da família do indivíduo 10.

Dados gestacionais e perinatais: A gestação foi a termo, o parto foi cesáreo. Ao nascimento, apresentou: P= 4200g (90<p<97), E= 55,5cm (p>97) e PC: 36,5cm (p=98).

Exame físico: Aos 6m de idade, observou-se P= 6.610g (p=10), E= 60,5cm (p<3), PC: 42cm (p<50), PT= 42,5cm (p=50), DICI= 3,2cm (p>97), DICE= 8,1cm (p>97), frontal proeminente, orelhas pequenas, hélices enrolados, anti-hélices simplificados, hipertelorismo, ptose palpebral a esquerda, fissura mediana incompleta (lábio + parte do arco).

Evolução: Aos 11 anos de idade apresentou DNPM normal e baixa estatura P= 20,900g (p>3), E= 121,5cm (P<3). Os achados clínicos podem ser observados na figura 39.

Figura 39 – Aspectos clínicos e tomográficos do indivíduo 10.

Exames realizados:

- TC de crânio aos 4 anos demonstrou dilatação do 3º ventrículo que se interpõe entre os ventrículos laterais, paralelismo dos ventrículos laterais e agenesia de corpo caloso (Fig. 39).
- Análise citogenética revelou o cariótipo 46,XX,r(21). A análise citogenética dos genitores não foi realizada. Os cromossomos 21 normal e r(21) estão ilustrados, para melhor visualização, nos idiogramas da Fig 43.

O indivíduo 10 apresentou cromossomo 21 em anel, e sinais clínicos compatíveis com r(21) descritos por Rope et al (2004). Apresentou ainda, anomalias de linha média como agenesia de corpo caloso e fissura mediana de lábio.

Indivíduo 11:

O propósito (Fig. 40; III-2), é o 2º filho de casal não consanguíneo, cujas idades paterna e materna na concepção eram 26 e 27 anos, respectivamente. Avó paterna (Fig. 40; I-2) apresenta apêndice cutâneo na região cervical.

Figura 40 – Heredograma da família do indivíduo 11.

Dados gestacionais e perinatais: A genitora engravidou fazendo uso de medicamento para tireóide, porém não sabia especificar qual. A gestação foi sem intercorrências até o 8º mês, quando rompeu a bolsa. Nasceu de parto cesáreo, demorou a chorar e apresentou Apgar 5/7, PN= 2.550g (p=3) e EN= 47cm (p=3), PC= 31cm (p<2), PT= 32cm (p=50).

Exame físico: Aos 3 meses e 7 dias de idade, mostrou assimetria facial, sobrancelhas arqueadas, aparente hipertelorismo ocular, olhos proeminentes, olho direito aparentemente menor que o esquerdo, microtia tipo III à direita, apêndice cutâneo na linha oro-auricular, hipoplasia do ramo mandibular à direita, lábio superior fino, filtro longo, macrostomia, fissura palatina, obstrução respiratória tipo III, dígitos longos, criptorquidia à esquerda.

Evolução: Óbito aos 9 meses de idade.

Os achados clínicos do indivíduo 11 podem ser observados na Fig. 41.

Figura 41 – Aspectos clínicos do indivíduo 11.

Exames:

- ECG revelou CIA sem repercussão hemodinâmica.
- Estudo citogenético através de bandas G revelou-se 46,XY,r dup(21) *de novo* (Fig. 42). Os cariótipos dos genitores revelaram-se normais. Os cromossomos 21 normal e r(21) estão ilustrados, para melhor visualização, nos idiogramas das Fig. 43 e 44.

Figura 42 – Cariótipo 46,XX,dup r(21), a seta indica o cromossomo 21 em anel duplicado.

O indivíduo 11 apresentou cromossomo 21 em anel duplicado dupr(21) e sinais clínicos com aqueles descritos por Rope et al (2004), além de anomalias do espectro oculoauriculvertebral (OAVS) como assimetria facial, hipoplasia do ramo mandibular, microtia, apêndice preauricular. Apresentou ainda, criptorquidia esquerda.

Discussão:

Cromossomo 21 em anel é uma anomalia cromossômica rara, que se forma quando ocorrem quebras na região de ambos telômeros e se reúnem formando uma estrutura circular (Fig. 43). O fenótipo de seus portadores é variável, pois depende da extensão do segmento deletado. Deleções que envolvem apenas telômeros poderiam ser transmitidas através de gerações como uma variante cromossômica, se não existisse a instabilidade característica desse tipo de cromossomo. Deleções mais proximais envolvem segmentos deletados maiores e produzem efeitos fenotípicos mais graves.

Figura 43 – Idiograma dos cromossomos 21 e r(21).

A instabilidade dos cromossomos em anel ocorre durante a meiose, quando o material genético é duplicado e posteriormente dividido em suas células filhas. Nesse processo, o anel pode se perder e provocar monossomia do cromossomo 21, pode se duplicar, formando anéis

dicêntricos, tricêntricos, etc. e provocar fenótipo variável. O anel pode ser formado pela simples quebra de telômeros, ou pode ser formado a partir de um isocromossomo, formando um anel duplicado (Fig. 44).

Figura 44 – Esquema de formação de um anel de cromossomo 21 duplicado r dup(21), apresentado pelo indivíduo 11.

Fonte: Hoo JJ, Stein CK. “Zwilling” versus “Tai Chi” configuration of double-sized ring chromosome. *Am J Med Genet A*. 2007; 143A: 903-905.

Foram descritos três mecanismos para formação de cromossomo 21 em anel em casos esporádicos e familiares. Primeiro, o cromossomo em anel pode resultar de quebras em ambos os braços cromossômicos e fusão dos pontos de quebra. Segundo, a partir de um isocromossomo ou de uma translocação Robertsoniana intermediária que sofreu quebra assimétrica e reunião dos braços longos. Isto leva a formação de cromossomos em anel dicêntrico com duplicação de uma única cópia de porções proximais do braço longo. Terceiro, através da troca entre duas cromátides irmãs de um cromossomo em anel formado pelo primeiro mecanismo, pode resultar um cariótipo mosaico com vários tamanhos de anéis. Todos os mecanismos de formação de cromossomo em anel resultam em deleção do material genético distal aos pontos de quebra (Muroya et al 2002).

Os indivíduos 9, 10 e 11 apresentaram cromossomo 21 em anel, e alguns achados clínicos similares, característicos da deleção do cromossomo 21, porém apresentaram sinais que os diferenciavam, o indivíduo 9 apresentava SPR, o indivíduo 10, anomalias de linha média (fissura mediana e agenesia de corpo caloso) e o indivíduo 11, OAVS.

SPR (OMIM 261800) (OMIM 2009i) formada pela tríade glossoptose, micrognatia e fissura de palato, tem frequência estimada em 1/8.500 a 1/20.000 nascimentos (Breugem e Mink van den Molen, 2008). Para casos isolados, é postulada herança autossômica dominante ou autossômica recessiva, mas 80% dos casos de SPR apresentam síndromes associadas, muitas delas, cromossômicas.

A linha média é um tipo especial de campo de desenvolvimento, e representa o plano de simetria que determina a posição das víceras (Opitz 1984). Defeitos de linha média podem ocorrer associados a várias anomalias, caracterizando síndromes diversas, porém, frequentemente são esporádicos.

OAVS (OMIM 164210) (OMIM 2009g) é uma anomalia congênita que envolve derivados do primeiro e segundo arcos branquiais, é um termo sugerido por Gorlin (1963) que resume diferentes expressões fenotípicas da microsomia hemifacial, síndrome de Goldenhar, ou anomalias de primeiro e segundo arcos branquiais. A maioria dos casos é esporádica, mas existem casos familiares que exibem herança autossômica dominante. Os achados clínicos da OAVS incluem anomalia unilateral da orelha externa e assimetria facial com dermóide epibubar e anomalias vertebrais. Deformidades de orelha variam de apêndices preauriculares a atresia de canal auditório externo, anomalias de tamanho e forma da orelha externa ou mesmo anotia. Além de anomalias craniofaciais, pode apresentar anomalias cardíacas, vertebrais e do sistema nervoso central.

Os achados clínicos desses indivíduos e os achados descritos por Rope et al (2004) são apresentados na tabela 7.

Tabela 7 – Achados clínicos descritos por Rope et al (2004) e os observados nos indivíduos estudados com r(21).

Achados clínicos	Rope et al 2004	Indivíduo 9	Indivíduo 10	Indivíduo 11
Cariótipo	46,X_,r(21)	46,XX,r(21)	46,XX,r(21)	46,XY,r dup(21)
Craniofaciais	Microcefalia, frontal e occipital proeminente, cabelos esparsos	Hidrocefalia compensada, frontal proeminente, fâcias grosseiro	Frontal proeminente, agenesia de corpo caloso, dilatação de ventrículos	Assimetria facial, hipoplasia do ramo mandibular direito
Auriculares	Orelhas grandes	Orelhas rebaixadas	Microtia, hélices enrolados, anti-hélices simplificados	Microtia tipo III direita, apêndice pré-auricular na linha oro-ocular
Oculares	Fendas palpebrais para baixo, cílios longos	Nistagmo	Hipertelorismo, ptose palpebral E,	Sobrancelhas arqueadas, hipertelorismo aparente, olhos proeminentes, olho direito aparentemente menor que esquerdo
Nasais	Base nasal proeminente, ponta achatada e antevertida	Base nasal baixa, narinas largas		
Orais	Filtro longo, boca pequena, lábio superior fino, retrognatía	Fissura palatina, micrognatía, glossoptose, macrostomia, lábio superior fino, arco de cupido invertida	Fissura mediana de lábio	Filtro longo, fissura palatina, micrognatía, glossoptose, macrostomia, lábio superior fino
Cárdio-respiratórias		Cardiopatia		CIA sem repercussão hemodinâmica, obstrução respiratória tipo III
Membros				Dígitos longos
Genitourinárias				Criptorquidia esquerda
DNPM	ADNPM, Hipertonia	ADNPM	normal	Não examinado

CIA = comunicação interatrial; DNPM = desenvolvimento neuropsicomotor; ADNPM = atraso no desenvolvimento neuropsicomotor

Nota: Rope AF, Hinton RB, Spicer RL, Blough-Pfau R, Saal HM. Dilated ascending aorta in a child with ring chromosome 21 syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004; 130A(2): 191-5.

Diferenças entre os fenótipos dos três indivíduos apresentados podem ser explicadas pela diferença na extensão dos segmentos deletados, que dependendo do ponto de quebra pode provocar deleção de genes inteiros, ou parte de um gene, interrompendo sua transcrição.

O fenótipo de indivíduos portadores de cromossomo 21 em anel é muito variável, depende do tipo de anomalia cromossômica (deleção ou duplicação), originada durante a formação do anel e da extensão dessa anomalia.

Indivíduos com cromossomo 21 em anel com material duplicado, tipicamente tem fenótipo da síndrome de Down, porém descrição de indivíduo sem o fenótipo completo foi descrito por Crombez et al (2005). Em indivíduos com deleção, o fenótipo depende da extensão da deleção.

Muitos indivíduos com fenótipo normal foram encontrados após o nascimento de indivíduos com fenótipo anômalo em sua prole. Acredita-se que a deleção seja tão pequena, talvez envolvendo apenas de telômeros, que não tivesse havido perda de genes importantes e, durante a meiose, devido à instabilidade do anel, ocorresse perda ou duplicação de algum segmento cromossômico, o que determinaria o fenótipo observado na prole desses portadores.

5.2.4 Grupo 4 - Cromossomo derivado extranumerário

- **der(22)**

Pequenos cromossomos extranumerários (PCEs), a princípio são chamados cromossomos marcadores, e após sua identificação são chamados cromossomos derivados; estão presentes em 0,043% dos recém-nascidos e 0,076 dos casos pré-natais, o cromossomo derivado de 22 [der(22)t(11;22)(q23;q11.2)] representa aproximadamente 10% deste tipo de cromossomo e é a causa da síndrome de Emanuel ou síndrome do der(22) extranumerário(OMIM #609029I). Outra síndrome associada com PCEs é a síndrome do olho do gato (OMIM #115470) (OMIM 2009f), nesse caso, o PCE é um inv dup(22), que representa aproximadamente 7% dos casos com PCEs (Liehr et al, 2004). Os

casos 12 (Fig. 45; III-5), 13 (Fig.48; III-8) e 14 (Fig.51; III-8) apresentaram cromossomos derivados de 22 herdados de um de seus genitores e o indivíduo 15 (Fig. 54; III-1) era um caso *de novo*.

Indivíduo 12:

O propósito (Fig. 45; III-5), é 2º filho de casal não consanguíneo, aparentemente normais, cujas idades paterna e materna na concepção eram 34 e 32 anos, respectivamente. Primo materno (Fig. 45; III-10) apresenta atraso mental.

Figura 45 – Heredograma da família do indivíduo 12.

Dados gestacionais e perinatais: Queixa de dores abdominais com grande movimentação fetal, muita contração de 7 a 8 meses. Fez uso de Buscopan e Dramin. Nasceu de parto cesáreo e a termo. Ao nascimento, apresentou Apgar 5/7, cianose e permaneceu de 4 dias em incubadora. Aos dois dias de idade apresentou dificuldade respiratória devido a glossoptose.

Exame físico: Aos 2m e 16d de idade, mostrou P= 4.800g (p>97), E= 58 cm (p>97), PC= 38 cm (p<50), lagoftalmia à direita, base nasal baixa, ponte nasal alta, filtro proeminente e longo, macrostomia com rima bucal oblíqua para baixo, fissura palatina, micrognatia,

glossoptose, pouca expressão facial, orelhas grandes e proeminentes, dificuldade respiratória, disfagia, hérnia inguinal e umbilical, cardiopatia congênita, hipotonia, ADNPM.

Evolução: Aos 3a8m, evoluindo com ADNPM, faz fisioterapia e fono, engatinhou com 2a11m.

Os achados clínicos do indivíduo 12 podem ser observados na Fig. 46.

Figura 46 – Aspectos clínicos do indivíduo 12.

Exames realizados:

- ECG revelou CIA com discreta repercussão hemodinâmica e estenose valvar pulmonar leve.
- Análise citogenética através de bandamento G, mostrou 47,XY,+der(22)t(11;22)(q23;q11)pat (Fig. 47).O cariótipo do genitor mostrou 46,XY,t(11;22)(q23;q11) e o da genitora foi normal. Os cromossomos 11 e 22 normais e os cromossomos der(11) e der(22) estão ilustrados, para melhor visualização, nos idiogramas da Fig. 59.

Figura 47 – Cariótipo 47,XY,+der(22)t(11;22)(q23;q11)pat., a seta indica o cromossomo der(22).

O indivíduo 12 apresentou cromossomo der(22)t(11;22) extranumerário, de origem paterna, e sinais clínicos compatíveis com a anomalia cromossômica observada. Seu genitor, portador da translocação equilibrada t(11;22)(q23;q11), não apresentava anomalias clínicas aparentes.

Indivíduo 13:

O propósito (Fig. 48; III-8), é o 7º filho de casal não consanguíneo, cujas idades paterna e materna na concepção eram 38 e 41 anos, respectivamente. Tia materna (Fig. 48; II-2) teve 5 abortos e 3 filhos aparentemente normais.

Figura 48 – Heredograma da família do indivíduo 13.

Dados gestacionais e neonatais: Gestação de 8 ½ meses, demorou a apresentar movimentos fetais. Nasceu de parto cesáreo, choro ao nascimento, porém apresentou cianose, PN= 2.230g (p<3).

Exame físico: Aos 5 m de idade, mostrou P= 4.590g (p=75), E= 58,8cm (p=90), PC= 40cm (p<3), crânio alongado, fendas palpebrais pequenas e oblíquas p/ cima, anomalia auricular à direita, aparente duplicação de tragos, apêndice pré-auricular bilateral, macrostomia à direita, fissura palatina, glossoptose tipo III ou IV, discreta micrognatia, laringotraqueomalácea, sopro cardíaco, dígitos afilados, hipotonia e ADNPM.

Os achados clínicos do indivíduo 13 podem ser observados na Fig. 49.

Figura 49 – Aspectos clínicos do indivíduo 13.

Exames:

- Estudo citogenético revelou cariótipo: 47,XY,+der(22)t(11;22)(q25;q12)mat (Fig. 50), o cariótipo da genitora revelou 46,XX,t(11;22)(q25;q12). Quatro irmãs e um irmão apresentaram a mesma translocação materna; o pai e uma das irmãs apresentaram cariótipo normal. Os cromossomos 11 e 22 normais e os cromossomos der(11) e der(22) estão ilustrados, para melhor visualização, nos idiogramas da Fig. 59.

Figura 50 – Cariótipo 47,XY,+der(22) t(11;22)(q23;q11)mat, a seta indica o cromossomo der(22).

O indivíduo 13 apresentou cromossomo der(22)t(11;22) extranumerário, de origem materna, e sinais clínicos compatíveis com a anomalia cromossômica observada. Sua genitora e cinco de seus seis irmãos apresentaram t(11;22)(q23;q11) sem anomalias clínicas aparentes.

Indivíduo 14:

O propósito (Fig. 51; III-8) é o 3º filho, de casal não consanguíneo, cujas idades paterna e materna na concepção eram 38 e 36 anos, respectivamente. Irmã (Fig. 51; III-6) apresenta sopro cardíaco.

Figura 51 – Heredograma da família do indivíduo 14.

Dados gestacionais e perinatais: Gestação sem intercorrências, fez uso de Buscopan e vitaminas, nasceu a termo, de parto normal, PN= 2.640g ($p=3$), EN= 47cm ($p=3$).

Exame físico: Aos 4m apresentou P= 3.750g ($p>3$), E= 58cm ($3<p<10$), PC= 37,5cm ($p<2$), fendas palpebrais estreitas, orelha posteriorizada, fístula pré-auricular bilateral, apêndice pré-auricular à direita, narinas antevertidas, filtro longo, microstomia, SPR com obstrução respiratória alta (traqueostomia), distúrbio de deglutição, dígitos longos e finos, crise convulsiva, ADNPM.

Os achados clínicos do indivíduo 14 podem ser observados na Fig. 52.

Figura 52 – Aspectos clínicos do indivíduo 14.

Exames:

- TC crânio-encefálica: normal.
- US abdominal: normal.

- ECG: CIA discreta com repercussão hemodinâmica, estenose pulmonar.
- Estudo citogenético através de bandas G revelou 48,XXY,+der(22)t(11;22)(q23;q11)mat (Fig. 53). Cariótipo da genitora revelou ser ela portadora de translocação aparentemente equilibrada com cariótipo 46,XX,t(11;22)(q23;q11), o cariótipo do genitor e dos irmãos foram normais. Os cromossomos 11 e 22 normais e os cromossomos der(11) e der(22) estão ilustrados, para melhor visualização, nos idiogramas da Fig. 59.

Figura 53 – Cariótipo 48,XXY,+der(22)t(11;22)(q23;q11)mat.

O propósito é portador de uma combinação das síndromes do der(22)t(11;22) por possuir o der(22) e de Klinefelter por haver dois cromossomos X e um Y em seu cariótipo. Cada uma das anomalias cromossômicas é responsável por um quadro clínico característico que no propósito estão associados casualmente.

Indivíduo 15:

A propósita (Fig. 54; III-1) é 1ª filha, de casal não consanguíneo, cujas idades paterna e materna na concepção eram 30 e 40 anos, respectivamente. O genitor (Fig. 54; II-10) apresenta fâcies alongada e estatura alta e prima materna (Fig. 54; III-2) com fissura de palato.

Figura 54 – Heredograma da família do indivíduo 15.

Dados gestacionais e perinatais: Gestação sem intercorrências, nasceu de parto cesáreo. Ao nascimento não chorou, apresentou cianose, porém nega dificuldade respiratória posterior, PN= 3.750g (p=75).

Exame físico: Na idade de 1 ano apresentou P= 8.310g (p=10), E= 75,5cm (50<p<75), PC= 44cm (p>2), fissura palatina, micrognatia, base nasal baixa, epicanto / ou telecanto, bochechas caídas, boca pequena, dígitos afilados, hipotonia e ADNPM.

Evolução: Aos 5a5m apresentava déficit pômbero-estatural com P= 14kg (p<3) e E= 106cm (p=25) e ADNPM; iniciou as primeiras palavras ($\pm$ 20 palavras), não apresentava controle de esfíncter, não mantinha muito contato, gostava de livros e revistas. Conhecia as pessoas com que convivia. Apresentava crises nervosas.

Os achados clínicos do indivíduo 15 podem ser observados na Fig. 55.

Figura 55 – Aspectos clínicos do indivíduo 15.

Exames realizados:

- ECG: prolapso de válvula mitral
- Estudo citogenético através de bandamento G e AgNOR, mostrou 47,XX,+inv dup(22)*de novo* (Figuras 56 e 57). Os cariótipos dos genitores se mostraram normais. Os cromossomos 22 normal e inv dup(22) estão ilustrados, para melhor visualização, nos idiogramas da Fig. 59.

Figura 56 – Fotomicrografias de metáfases após bandamento G e AgNor, as setas indicam os cromossomos invdup(22).

Figura 57 – Cariótipo 47,XX,+inv dup(22)*de novo*, a seta indica o cromossomo der(22).

Inv dup (22) normalmente é associada ao quadro clínico da síndrome do olho do gato, caracterizada principalmente por coloboma de íris e atresia anal, a propósito não apresentou estes sinais clínicos, mas os sinais característicos de der(22) devido à translocação (11;22).

Discussão:

A maioria das translocações recíprocas em seres humanos são únicas com relação aos cromossomos envolvidos e seus pontos de quebra. A única exceção é a translocação $t(11;22)(q23;q11)$, ilustrada pelo cariótipo feminino mostrada na Fig. 58; portadores dessa translocação são fenotipicamente normais, mas existe o risco de ocorrência da síndrome do der (22) $t(11;22)$ extranumerário para sua progênie (Liehr, Claussen e Starke 2004). Foram identificadas mais de 100 famílias não relacionadas, portadoras desta translocação (Fraccaro et al 1980). A identificação destas famílias geralmente é feita através de uma criança com cariótipo 47,XX ou XY,der(22) $t(11;22)(q23;q11)$, resultante de segregação meiótica parental 3:1.

Figura 58 – Cariótipo 46,XX,t(11;22)(q23;q11), as setas indicam os cromossomos der(11) e der (22).

Os indivíduos 12, 13, 14 e 15, apresentaram sinais clínicos similares e um cromossomo derivado de 22 [der(22)t(11;22)] em seus cariótipos.

A presença do cromossomo derivado der(22)t(11;22) é a característica citogenética da síndrome de Emanuel ou síndrome do cromossomo der(22)t(11;22) extranumerário. Portadores da translocação constitucional t(11;22) são fenotipicamente normais, porém existe risco de malsegregação do der (22) para sua progênie. Indivíduos com a síndrome do der(22) tem como fenótipo característico, atraso mental grave, apêndice preauricular, anomalias auriculares, fissura de palato ou palato alto, micrognatia, microcefalia, anomalias renais, cardíacas e genitais no sexo masculino (Zackai e Emanuel 1980). Descrevemos três indivíduos que apresentavam essa característica citogenética (indivíduos 12,13 e 14), o indivíduo 14, além do cromossomo der(22) apresentou também, um cromossomo X extranumerário.

Outra síndrome que tem como característica um cromossomo der (22), é a síndrome do Olho do Gato, esta é associada a um marcador citogenético extranumerário com dois satélites, derivado de cromossomo 22, inv dup(22)(q11), o que resulta em tetrassomia parcial do cromossomo 22. O fenótipo é variável dependendo do tamanho do marcador, inclui coloboma de íris e atresia anal com fístula, fissuras palpebrais oblíquas para baixo, apêndices e/ou fístulas pré-auriculares, anomalias cardíacas e renais com desenvolvimento mental normal ou quase normal (Shaffer e Lupski 2000, Meins et al 2003). O indivíduo 15 apresentou esse marcador citogenético.

Os idiogramas da figura 59 representam os cromossomos observados nessas duas síndromes.

Figura 59 – Idiogramas representando em padrão de bandas G, os cromossomos 11, der(11), der(22), 22 e invdup(22).

É bem documentada a distorção na segregação da translocação recíproca (11;22). A frequência de portadores de translocação na progênie de portadores da translocação é de 71%, e o risco para descendentes não balanceados é significativo para portadores da translocação de

ambos os sexos (4 - 7% para sexo feminino e 6 - 10% para o sexo masculino) devido à segregação meiótica 3:1 (Zackai e Emanuel, 1980 e Shaffer e Lupski 2000).

Para estudar o mecanismo de malsegregação do der (22), Shaikh et al (1999) analisou 16 famílias com a translocação t(11;22) através de marcadores polimórficos de repetições curtas de nucleotídeos em tandem (STR – short tandem repeats) de cromossomos 11 e 22. Seus dados sugeriram fortemente que ocorreu malsegregação tipo 3:1 na meiose I em todas 16 famílias, e concluíram que a maioria das translocações t(11;22) ocorreram dentro desse intervalo genômico.

Os achados clínicos observados nos indivíduos 12, 13, 14 e 15 estão resumidos, para comparação com achados característicos das síndromes de Emanuel [der(22)t(11;22)] e do Olho do Gato, na tabela 8.

Tabela 8 – Achados clínicos observados nos indivíduos com der(22).

Achados clínicos	S. Emanuel	Indivíduo 12	Indivíduo 13	Indivíduo 14	Indivíduo 15	S. Olho do gato
Craniofaciais	Microcefalia,	Pouca expressão facial	Crânio alongado		Sem expressão facial	
Auriculares	Apêndice preauricular, fistula preauricular, anomalias auriculares	Orelhas grandes e proeminentes	Anomalia auricular direita, apêndice preauricular bilateral	Orelhas rodadas, apêndice preauricular direita, fistula preauricular	Orelhas grandes e proeminentes	Apêndice preauricular, fistula preauricular
Oculares		Lagofthalmia direita	Fendas palpebrais pequenas e oblíquas para cima	Fendas palpebrais estreitas		Coloboma de íris, hipertelorismo ocular, fendas palpebrais oblíquas para baixo
Nasais		Base nasal baixa, ponte nasal alta, filtro bem marcado e longo		Narinas antevertidas, filtro longo	Base nasal baixa, ponte nasal alta, filtro bem marcado e longo	Ponte nasal achatada
Orais	Fissura de palato, palato alto, micrognatia	Fissura palatina, micrognatia, glossoptose, macros tomia, rima bucal oblíqua para baixo, reflexo de sucção, dificuldade de deglutição	Fissura palatina, micrognatia discreta, glossoptose tipo III ou IV, macrostomia a direita	Fissura palatina, micrognatia, glossoptose, microstomia, distúrbio de deglutição	Fissura palatina, micrognatia, glossoptose, microstomia, bochechas caídas	
Cárdio-respiratório	Anomalias cardíacas	Sopro cardíaco, CIA, dificuldade respiratória, estenose valvar pulmonar leve	Sopro cardíaco, dificuldade respiratória, laringo-traqueomalácea	CIA discreta, obstrução respiratória alta, estenose pulmonar	Sopro cardíaco, dificuldade respiratória	Anomalias cardíacas
Abdome		Hérnia inguinal e umbilical				
Genito-urinário	Anomalias renais, anomalias genitais (sexo masculino)					Anomalias urogenitais, atresia anal
Membros		Dígitos afilados	Dígitos afilados	Dígitos longos e finos		

continua

Continuação

Achados clínicos	S. Emanuel	Indivíduo 12	Indivíduo 13	Indivíduo 14	Indivíduo 15	S. Olho do Gato
DNPM	ADNPM	ADNPM, paralisia cerebral, hipotonia	ADNPM, hipotonia	ADNPM, crise convulsiva	ADNPM, hipotonia	
Cariótipo	47,X ₋ ,+der(22)t(11;22)(q23;q11)	47,XY,+der(22)pat	47,XY,+der(22)mat	48,XXY,+der(22)mat	47,XX,+invdup(22) <i>de novo</i>	47,X ₋ ,invdup(22)

CIA = comunicação interatrial; DNPM = desenvolvimento neuropsicomotor; ADNPM = atraso no desenvolvimento neuropsicomotor

Os indivíduos 12 e 13 apresentaram fenótipo típico da síndrome do der(22)t(11;22).

O indivíduo 14 [48,XXY,+der(22)t(11;22)(q23;q11)] é portador de uma combinação das síndromes do der(22)t(11;22) e de Klinefelter. Cada uma das anomalias cromossômicas é responsável por um quadro clínico característico que no propósito estão associados casualmente, o cromossomo der(22) foi herdado de sua genitora e o cromossomo X adicional provavelmente foi um evento casual durante a meiose materna ou paterna.

A síndrome de Klinefelter foi descrita em 1942, por Klinefelter e colaboradores. É caracterizada por hipogonadismo (testículos pequenos e firmes), ginecomastia, dosagem alta de FSH, tem incidência de 1/600 nativos do sexo masculino. É a causa mais frequente de hipogonadismo e infertilidade masculina (3,1% da população de homens inférteis), apesar de sua incidência relativamente alta, muitas vezes não é diagnosticada, diagnosticado apenas na puberdade ou mesmo na idade adulta devido à infertilidade (Kamischke et al 2003, Lanfranco et al 2004). Abramsky e Chapple (1997) calculam que 10% são diagnosticados antes do nascimento, 26% na adolescência ou quando adultos devido ao hipogonadismo, ginecomastia ou infertilidade, e 64% não são diagnosticados. O propósito, provavelmente devido a pouca idade, não manifestava sinais clínicos da síndrome de Klinefelter.

O indivíduo 15 é portador da síndrome do olho do gato, que é causada por um cromossomo adicional inv dup (22), ou seja, tetrassomia parcial do cromossomo 22. Na maior parte dos casos, o indivíduo apresenta o cromossomo marcador em apenas algumas das células e, algumas vezes este mosaicismos é transmitido por gerações sem que seja detectado. A variabilidade clínica é grande, e dentro de uma mesma família podem ser observados membros com fenótipo quase normal até aqueles com padrão malformativo letal (OMIM 20091). O indivíduo 15 apresentava o marcador citogenético, porém não apresentava o coloboma de íris, nem atresia anal, que caracterizam o fenótipo da síndrome.

Meins et al (2003) descreveram um indivíduo com características da síndrome do Olho do Gato, porém, este não apresentava o cromossomo marcador característico da síndrome, mas uma duplicação intersticial do segmento 22q11.2, sugerindo que a trissomia da região proximal 22q11.2 é suficiente para causar o fenótipo clássico da síndrome.

Lin et al (2006) descreveram um caso de diagnóstico pré-natal de inv dup(22)(q11.2) *de novo* em gestação gemelar, ao nascimento, observaram fenótipo normal, exceto por defeito de septo atrial tipo II que teve fechamento espontâneo antes de dois anos.

Os quatro indivíduos aqui descritos apresentaram sinais clínicos muito similares, característicos da síndrome do der (22)t(11;22), inclusive o indivíduo 15, que não apresentava o fenótipo clássico da síndrome do olho do gato, apesar do cromossomo inv dup(22) apresentar a região crítica descrita por Meins (2003).

5.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Inúmeras síndromes cromossômicas foram descritas com FLP em seu quadro clínico, algumas são mais comuns e tem seu quadro clínico bem delineado, e outras devido à sua raridade, não o tem. O estabelecimento de uma relação genótipo-fenótipo para a presença ou ausência de pequenas bandas em alguns casos torna-se bastante difícil, uma vez que síndromes podem exibir considerável variação fenotípica, além de haver inúmeros genes envolvidos, aliado ao fato de que muitas bandas no genoma humano sobrepõem-se em sua morfologia, mascarando a correta identificação do material genético adicional. Os mecanismos que produzem cariótipos aberrantes ainda não são bem conhecidos, porém, através do uso de marcadores citogenéticos e moleculares, progressos estão sendo feitos para o estabelecimento da identidade de cromossomos extras, principalmente pela técnica de FISH.

Foram observadas deleções em 7 cromossomos de 7 indivíduos, duplicações em 11 cromossomos de 8 indivíduos, anéis em 4 cromossomos de quatro indivíduos e translocação entre dois cromossomos em um indivíduo (Tabela 9).

Tabela 9 – Anomalias cromossômicas estruturais observadas, por cromossomo, na casuística estudada.

Cromossomo	del	Dup	r	t
1				1
3		1		
4	1	2		
7		1		1
9	1			
11		3		
18	2		1	
21	3	1	3	
22		4		
Total	7	11	4	2

Por se tratar de um estudo basicamente retrospectivo, isto é, foram utilizados dados coletados anteriormente, as anomalias cromossômicas estudadas foram aquelas relativamente comuns e com pouco comprometimento físico. Se o estudo tivesse sido realizado com indivíduos atendidos na(s) primeira(s) consulta(s) no HRAC (casos novos), provavelmente encontraríamos anomalias mais raras, mais graves e que causassem maior comprometimento físico, mental ou mesmo à própria vida do indivíduo, uma vez que anomalias cromossômicas representam 9,5% dos óbitos de indivíduos com FL/P associada a MAC, no HRAC-USP (Richieri-Costa et al, 2007).

CONCLUSÕES

---

6 CONCLUSÕES

Da presente casuística, composta por 15 indivíduos com fissura labiopalatina associada a múltiplas anomalias congênitas e alterações cromossômicas estruturais pode-se concluir que:

- O indivíduo 1 apresentou translocação equilibrada entre os cromossomos 1 e 7 herdada de seu genitor, seu quadro clínico pode ser devido a fatores ambientais como diabetes materno e a anomalia citogenética, um achado casual;
- O indivíduo 2 apresentou cromossomo derivado $\text{der}(4)\text{t}(3;4)$, com deleção parcial do braço p do cromossomo 4 e trissomia parcial do braço p do cromossomo 3 e sobreposição de sinais clínicos observados em indivíduos com essas anomalias;
- Os indivíduos 3 e 4 apresentaram duplicação 4q e sinais clínicos compatíveis com alguns daqueles apresentados na literatura com essa anomalia cromossômica, porém não um dos sinais principais que é a microcefalia;
- O indivíduo 5 apresentou cromossomo recombinante $\text{rec}(7)$ com duplicação do braço p do cromossomo 7, herdado de sua genitora que apresentava $\text{inv}(7)$. Apresentou quadro clínico compatível com a síndrome da trissomia 7p descrita pela literatura, exceto pela esclerocórnea, também herdada da mãe, o que pode representar uma associação casual, ou uma evidência para localização de um gene ligado à esclerocórnea;
- Os indivíduos 6, 7, 8, 9, 10 e 11 apresentaram deleções dos cromossomos 9, 18 e 21. O indivíduo 6 apresentou deleção parcial do braço p do cromossomo 9, com achados clínicos compatíveis com os descritos na literatura para a deleção 9p; os indivíduos 7 e 8 apresentaram deleções no cromossomo 18, sendo que o indivíduo 8 o apresentava em anel. Os achados clínicos foram compatíveis com os descritos pela literatura, porém, encontramos associação com fístulas no lábio inferior, sinal clínico descrito em apenas um indivíduo na literatura; os

indivíduos 8, 9 e 10 apresentaram deleções no cromossomo 21 que se apresentaram em anel nos três indivíduos, os achados clínicos demonstraram grande variabilidade fenotípica, que pode ser explicada pela diferença nos pontos de quebra e extensão da deleção na formação dos anéis;

- Os indivíduos 12, 13, 14 e 15 apresentaram cromossomo derivado de 22 extranumerário, os indivíduos 12, 13 e 14 herdaram esse cromossomo extranumerário de um de seus genitores que apresentavam translocação equilibrada e o indivíduo 15 recebeu esse cromossomo *de novo*. Apesar de os quatro indivíduos apresentaram sinais clínicos similares, o indivíduo 15 apresentou cromossomo extranumerário inv dup(22) diferente dos outros indivíduos que apresentaram der(22)t(11;22), porém, não apresentou sinais clássicos da síndrome do olho do gato.

- Caracterizou-se 7 quadros sindrômicos de etiologia cromossômica com fissura de lábio e/ou palato em seu quadro clínico (dup 3p, dup 4q, dup 7p, del 9p, del 18q, del 21q e dup 22q) e um quadro de padrão único com provável etiologia ambiental.

- Ampliou-se o espectro fenotípico das síndromes de duplicação 7p com a possível inclusão de esclerocórnea em seu quadro clínico, da deleção 9p com a adição de mais um caso de presença de hemangioma e, da deleção 18q com a confirmação de dois casos adicionais de fístulas no lábio inferior.

REFERÊNCIAS

---

7 REFERÊNCIAS

- Abramsky L, Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,XYY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. *Prenat Diagn*. 1997; 17(4): 363–8.
- Akarsu AN, Turacli ME, Aktan SG, Barsoum-Homsy M, Chevrette L, Sayli BS, Sarfarazi M. A second locus (GLC3B) for primary congenital glaucoma (Buphtalmos maps to the 1p36 region. *Hum Molec Genet*. 1996; 5(8):1199-203.
- Alfi O, Donnell GN, Crandall BF, Derencsenyi A, Menon R. Deletion of the short arm of chromosome 9 (46,9p-): a new deletion syndrome. *Ann Genet*. 1973; 16(1): 17-22.
- Almeida ILB. Estudo genético-epidemiológico de fissura labial não sindrômica no sudeste brasileiro [dissertação]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 1997.
- Altherr MR, Wright TJ, Denison K, Perez-Castro AV, Johnson VP. Delimiting the Wolf-Hirschhorn syndrome critical region to 750 kilobase pairs. *Am J Med Genet*. 1997; 71(1):47-53.
- Barch MJ, Knutsen T, Spurbeck JL. The AGT cytogenetics laboratory manual. 3rd. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
- Bhat YR, Sanoj KM. Sclerocornea. *Indian Pediatr*. 2005; 42(3):277.
- Bermejo E, Martínez-Frías M-L. Congenital eye malformations: clinical-epidemiological analysis of 1,124,654 consecutive births in Spain. *Am J Med Genet*. 1998; 75(5):497-504.
- Bertier CE, Machado Neto JS, Montagnolli LC. Tratamento cirúrgico da fissura labial unilateral. In: Carreirão S, Lessa S, Zanini AS. Tratamento das fissuras labiopalatinas. 2a. Rio de Janeiro: Revinter; 1996. p. 67-75.
- Binenbaum G, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Walker M, Coleman K, Mach AM, et al. Sclerocornea associated with the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2008; 146A(7): 904-9.
- Bittel DC, Kibiryeve N, Dasouki M, Knoll JHM, Butler MG. A 9-year-old male with a duplication of chromosome 3p25.3p26.2: clinical report and gene expression analysis. *Am J Med Genet A*. 2006; 140A(6): 573-9.
- Bixler D. Genetics and clefting. *Cleft Palate J*. 1981; 18(1):10-8.
- Breugem CC, Mink Van der Molen. What is “Pierre Robin sequence”? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [serial on the internet]. 2008; [cited 6 maio 2009]; [4p]. Available from:

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIImg&_imagekey=B7XNJ-4TTNCMX-1-1&_cdi=29700&_user=5674931&_orig=search&_coverDate=11%2F01%2F2008&_sk=999999999&view=c&wchp=dGLzVlz-zSkWA&md5=a6c59c763cd338653c019c0f95c70ec4&ie=/sdarticle.pdf

Brewer C, Holloway S, Zawalnyski P, Schinzel A, FitzPatrick D. A chromosomal duplication map of malformations: regions of suspected haplo- and triplolethality- and tolerance of segmental aneuploidy – in humans. *Am J Hum Genet.* 1999; 64(6): 1702-8.

Calzolari E, Pierini A, Astolfi G, Bianchi F, Neville AJ, Riveri F. Associated anomalies in multi-malformed infants with cleft lip and palate: an epidemiologic study of nearly 6 million births in 23 EUROCAT registries. *Am J Med Genet A.* 2007; 143A(6):528-37.

Carrascosa Romero MC, García Mialdeia O, Vidal Company A, Cabezas Tapia ME, González Piñera J. Duplicación parcial del cromosoma 4q (q31,q35): síndrome aurículo-acro-renal. *An Pediatr.* 2008; 68: 361-4.

Chang TH, Coursin DB, Hauck M. Leucocyte chromosome study of 22 families with cleft lip and/or palate members. *Cleft Palate J.* 1970; 7:402-10.

Chen CP, Chern SR, Lee CC, Chen WL, Wang W. Prenatal diagnosis of interstitially satellited 6p. *Prenat Diagn.* 2004; 24(6):430-3.

Chilosi A, Battaglia A, Brizzolara D, Cipriani P, Pfanner L, Carey JC. Del (9p) syndrome: proposed behavior phenotype. *Am J Med Genet.* 2001; 100(2): 138-44.

Christ LA, Crowe CA, Micale MA, Conroy JM, Schwartz S. Chromosome breakage hotspots and delineation of the critical region for the 9p- deletion syndrome. *Am J Hum Genet.* 1999; 65(5):1387-95.

Chuang L, Kuo PL, Yang HB, Chien CH, Chen PY, Chang CH, et al. Prenatal diagnosis of holoprosencephaly in two fetuses with der (7)t(1;7)(q32;q32)pat inherited from the father with double translocations. *Prenat Diagn.* 2003; 23(2):134-7.

Cody JD, Pierce JF, Brkanac Z, Plaetke R, Ghidoni PD, Kaye CI, et al. Preferential loss of the paternal alleles in the 18q- syndrome. *Am J Med Genet.* 1997; 69(3):280-6.

Cohen Junior MM. The child with multiple birth defects. 2nd. ed. New York: Raven Press, 1982. p. 1-26.

Cohen Junior MM. Holoprosencephaly: clinical, anatomic, and molecular dimensions. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006; 76(9): 658-73.

Cohen Junior MM. Malformations of the craniofacial region: evolutionary, embryonic, genetic, and clinical perspectives. *Am J Med Genet.* 2002; 115(4): 245-68.

- Cohen Junior MM, Bankier A. Syndrome delineation involving orofacial clefting. *Cleft Palate Craniofac J*. 1991; 28(1):119-20.
- Crombez EA, Dipple KM, Schimmenti LA, Rao N. Duplication of the Down syndrome critical region does not predict facial phenotype in a baby with a ring chromosome 21. *Clin Dysmorphol*. 2005; 14(4): 183-7.
- Delicado A, Escribano E, Lopes Pajares I, de Diaz Bustamante A, Carrasco S. A malformed child with a recombinant chromosome 7, rec(7) dup p, derived from a maternal pericentric inversion inv(7)(p15q36). *J Med Genet*. 1991; 28(2):126-7.
- Dubourg C, Bendavid C, Pasquier L, Henry C, Odent S, David V. Holoprosencephaly. *Orphanet J Rare Dis*. [serial on the internet]. 2007 [cited 19 jun 2008]; 2:[14p]. Available from: <http://www.orphankb.com/content/pdf/1750-1172-2-8.pdf>.
- Elghezal H, Sendi HS, Monastiri K, Lapierrre JM, Romdhane SI, Mougou S, et al. Large duplication 4q25-q34 with mild clinical effect. *Ann Genet*. 2004; 47(4): 419-22.
- Feingold M, Bossert WH. appud Normal standards. In: Smith DW. Recognizable patterns of human malformation. 2nd. ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1976. p.451-72.
- Fonseca EP, Rezende JRV. Incidência das malformações do lábio e do palato. *Rev Fac Odontol Sao Paulo*. 1971; 9(1):45-58.
- Fonseca SAS. Alterações cromossômicas estruturais no mapeamento de regiões candidatas para quadros síndrômicos [tese]. São Paulo: Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo; 2005.
- Fraccaro M, Lindstein J, Ford CE, Iselius L. The 11q;22q translocation: a European collaborative analysis of 43 cases. *Hum Genet* 1980; 56(1): 21-51.
- Fraser FC. The genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Hum Genet*. 1970; 22(3):336-52.
- Hirschhorn K, Cooper HL, Firschein IL. Deletion of short arms of chromosome 4-5 in a child with defects of midline fusion. *Humangenetik*. 1965; 1:479-82.
- Hofstee T, Kors N, Hennekam RCM. Genetic survey of a group of children with clefting: implications for genetic counseling. *Cleft Palate Craniofac J*. 1993; 30(5):447-51.
- Huret JL, Leonard C, Forestier B, Rethoré MO, Lejeune J. Eleven new cases of del (9p) and features from 80 cases. *J Med Genet*. 1988; 25(11): 741-9.
- Jackson JF. Chromosomes in cleft palate tissues. *Lancet*. 1966; 1(7447):1156.
- Jacobs PA. Mutation rates of structural chromosome rearrangements in man, *Am J Hum Genet*. 1981; 33:44-54.

- Jacobs PA, Browne C, Gregson N, Joyce C, White H. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. *J Med Genet.* 1992; 29(2):103-8.
- Jenderny J, Poetsch M, Hoeltzenbein M, Friedreich U, Jauch A. Detection of a concomitant distal deletion in a inverted duplication of chromosome 3: is there an overall mechanism for the origin of such duplications/deficiencies? *Eur J Hum Genet.* 1998; 6(5):439-44.
- Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL. *Genética médica.* 2a. ed. Tradução por Paulo Armando Motta. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1999. Tradução de *Medical Genetics*.
- Kaiser-Rogers K, Rao K. Structural chromosome rearrangements. In: Gersen SL, Keagle MK, editors. *The principles of clinical cytogenetics* 2nd. ed. Totowa: Humana Press; 2005. p.165-206.
- Kalker U, Gabriel M, Jacobi G. [Van der Woude syndrome in combination with ring chromosome 18]. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1988; 136(2): 95-8.
- Kamischke A, Baumgardt, Horst J, Nieschlag E. Clinical and diagnostic features of patients with suspected Klinefelter syndrome. *J Androl.* 2003; 24:41-48.
- Kamiya TY, Rodrigues RM, Sandri RMCS, Cardoso ALPC. Estudo citogenético em pacientes portadores de múltiplas anomalias congênitas associadas à fissura labiopalatina atendidos pelo Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC-USP). In *Resumo do 50º Congresso Brasileiro de Genética*; 7-10 setembro 2004; Florianópolis, Brasil. Florianópolis: Sociedade Brasileira de Genética; 2004. p.675. (CD-Rom).
- Kellermayer R, Gyarmati J, Czakó M, Tészás A, Masszi G, Ertl T, et al. Mos 46,XX,r(18).ish r(18)918ptel_,18qtel_): an example for successive ring chromosome formation. *Am J Med Genet A.* 2005; 139A(3): 234-5
- Kennedy D, Silver MM, Winsor EJT, Toi A, Provias J, Macha M, et al. Inverted duplication of the distal short arm of chromosome 3 associated with lobar holoprosencephaly and lumbosacral meningomyelocele. *Am J Med Genet.* 2000; 91(3): 167-70.
- Kline AD, White ME, Wapner R, Rojas K, Biesecker LG, Kamholz J, et al. Molecular analysis of the 18q- syndrome – and correlation with phenotype. *Am J Hum Genet.* 1993; 52(5): 895-906.
- Kosztolányi G. Does “ring chromosome” exist? An analysis of 207 case reports on patients with ring autosome. *Hum Genet.* 1987; 75(2):174-9.
- Kowalczyk M, Srebniak M, Tomaszewska A. Chromosome abnormalities without phenotypic consequences. *J Appl Genet.* 2007; 48:157-66.

- Kozma C, Haddad BR, Meck JM. Trisomy 7p resulting from 7p15;9p24 translocation : report of a new case and review of associated medical complications. *Am J Med Genet.* 2000; 91(4): 286-90.
- Krauss RS. Holoprosencephaly: new models, new insights. *Expert Rev Mol Med.* 2007; 9(26): 1-17.
- Lanfranco F, Kamiske A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2004; 364(9430): 273-83.
- Lewandoswiski Junior RC, Yunis, JJ. New chromosomal syndromes. *Am J Dis Child.* 1975; 129(4):515-29.
- Liehr T, Claussen U, Starke H. Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in humans. *Cytogenet Genome Res.* 2004; 107(1/2): 55-67.
- Lin C-C, Hsieh Y-Y, Wang C-H, Li Y-C, Hsieh L-J, Lee C-C et al. Prenatal detection and characterization of a small supernumerary marker chromosome (sSMC) derived from chromosome 22 with apparently normal phenotype. *Prenat Diagn.* 2006; 26: 898-902.
- Livadas S, Mavrou A, Sofocleous C, Van Vliet-Constantinidou C, Dracopoulou M, Dacou – Voutetakis C. Gonadoblastoma in a patient with del(9)(p22) and sex reversal: report of a case and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet.* 2003; 143(2): 174-7.
- Maas NMC, Van Buggenhout G, Hannes F, Thienpont B, Sanlaville D, Kok K, et al. Genotype phenotype correlation in 21 patients with Wolf Hirschhorn syndrome using high resolution array comparative genome hybridisation (CGH). *Am J Med Genet.* 2008;45(2):71-80.
- Makino J. Chromosomal studies in normal subjects and in 300 cases of congenital disorders.II. *Cytologia.* 1964; 29(2): 125-50.
- Massa GG, Langenhorst V, Oostdijk W, Wit JM. [Micropenis in children: etiology, diagnosis and therapy]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1997; 141(11):511-5.
- Meins M, Burfeind P, Motsch S, Trappe R, Bartmus D, Langer S, et al. Partial trisomy of chromosome 22 resulting from an interstitial duplication of 22q11.2 in a child with typical cat eye syndrome. *J Med Genet.* 2003; 40(5): e62.
- Melnick M. Cleft lip (+/- cleft palate) etiology: a search for solutions. *Am J Med Genet.* 1992; 42(1):10-4.
- Menegotto BG, Salzano FM. Epidemiology of oral clefts in a large south american sample. *Cleft Palate Craniofac J.* 1991; 28(4): 373-6.
- Miller I, Songster G, Fontana S, Hsieh CL. Satellited 4q identified in amniotic fluid cells. *Am J Med Genet.* 1995; 55(2):237-9.

- Miller OJ, Therman E. Human chromosomes. 4th. ed. New York: Springer; 2001.
- Milunsky JM, Wyandt HE, Milunsky A. Emerging phenotype of duplication (7p): a report of three cases and review of the literature. *Am J Med Genet.* 1989; 33(3): 364-8.
- Mitelman F, editor. ISCN 1995: An international system for human cytogenetic nomenclature. Basel: Karger; 1995
- Muroya K, Yamamoto K, Fukushima Y, Ogata T. Ring chromosome 21 in a boy and a derivative chromosome 21 in the mother: implication for ring chromosome formation. *Am J Med Genet.* 2002; 110(4):332-7.
- Nagem HF, Moraes N, Rocha FGR. Contribuições para o estudo da prevalência das malformações congênitas lábio-palatais na população escolar de Bauru. *Rev Fac Odontol Sao Paulo.* 1968; 6(2): 111-28.
- Noronha L, Ghanem RC, Medeiros F, Knopfholz J, Magalhães TA, Sampaio GA, et al. Holoprosencefalia: análise do seu espectro morfológico em doze casos de autópsia. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001; 59(4):913-9.
- OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. #158170: chromosomal 9p deletion syndrome. [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2009a [12 maio 2009]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=158170>.
- OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. #194190: Wolf-Hirschhorn; WHS. [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2009b [12 maio 2009]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=194190>.
- OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. %180860: Silver Russel syndrome: [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2009c [12 maio 2009]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=180860>.
- OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. 181700: sclerocornea, autosomal dominant. [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2009d [12 maio 2009]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=181700>.
- OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. 119300: Van der Woude syndrome; VWS. [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2009e [12 maio 2009]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=119300>.
- OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. #115470: cat eye syndrome; CES [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2009f [12 maio 2009]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=115470>.
- OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. %164210 hemifacial microsomia; HFM. [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2009g [12 maio 2009]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=164210>.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. 269400: sclerocornea. [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2009h [12 maio 2009]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=269400>.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. %261800: Pierre Robin syndrome. [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2009i [12 maio 2009]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=216800>.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. 236100: Holoprosencephaly, familial alobar HPE, familial; HPEC arhinencephaly holoprosencephaly 1, included; HPE1, included cyclopia, included. [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2009j [12 maio 2009]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=236100>.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. #231300: glaucoma 3, primary congenital, A; GLC3A. [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2009k [12 maio 2009]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=231300>.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. #609029: Emanuel syndrome. [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2009l [12 maio 2009]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=609029>.

Opitz JM. Tópicos recentes de genética clínica. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética; 1984.

Orioli IM, Castilla EE. Clinical epidemiologic study of holoprosencephaly in South America. *Am J Med Genet A*. 2007; 143A(24):3088-99.

Papadopoulou E, Sifakis S, Sarri C, Gyftodimou J, Liehr T, Mrasek K, et al. A report of pure 7p duplication syndrome and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2006; 140A(24): 2802-6.

Perrotin F, de Poncheville LM, Marret H, Paillet C, Lansac J, Body G. Chromosomal defects and associated malformations in fetal cleft lip with or without cleft palate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001; 99(1): 19-24.

Pinkel D, Straume T, Gray JW. Cytogenetic analysis using quantitative, high-sensitivity, fluorescence hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986; 83(9):2934-8.

Price SM, Stanhope R, Garrett C, Preece MA, Trembath RC. The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *J Med Genet*. 1999; 36(11): 837-42

Rauch A, Schellmoser S, Kraus C, Dörr HG, Trautmann U, Altherr MR, et al. First known microdeletion within the Wolf-Hirschhorn-syndrome critical region refines genotype-phenotype correlation. *Am J Med Genet*. 2001; 99(4):338-42.

- Reish O, Berry SA, Dewald G, King RA. Duplication of 7p: further delineation of the phenotype and restriction of the critical region to the distal part of the short arm. *Am J Med Genet.* 1996; 61(1):21-5.
- Richieri-Costa FM, Rodrigues RM, Guion-Almeida ML. Perfil diagnóstico clínico/genético dos óbitos intra-hospitalar, em 40 anos de atividade do HRAC-USP: dados preliminares. In: *Anais do VII Encontro Científico de Pós-Graduação HRAC USP*; 30 nov – 1 dez 2007; Bauru, Brasil. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2007. p.49.
- Rodini ESO. Estudo genético e clínico da fissura pós forame incisivo [tese]. Botucatu: Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista. 1992.
- Rope AF, Hinton RB, Spicer RL, Blough-Pfau R, Saal HM. Dilated ascending aorta in a child with ring chromosome 21 syndrome. *Am J Med Genet A.* 2004; 130A(2): 191-5.
- Russell KA, Allen VM, MacDonald ME, Smith K, Dodds L. A population-based evaluation of antenatal diagnosis of orofacial clefts. *Cleft Palate Craniofac J.* 2008; 45(2): 148-53.
- Sarfarazi M. Recent advances in molecular genetics of glaucomas. *Hum Molec Genet.* 1997; 6(10):1667-77.
- Sárkozi A, Wyszynski DF, Czeizel AE. Oral clefts with associated anomalies: findings in the Hungarian Congenital Abnormality Registry. *BMC Oral Health.* 2005; 5: 1-6.
- Schinzel A. Cyclopia and cebocephaly in two newborn infants with unbalanced segregation of a translocation rcp (1;7)(q32;q34). *Am J Med Genet.* 1984; 18(1):153-61.
- Schinzel A. A further case of cyclopia due to unbalanced segregation of a previously reported rcp (1;7)(q32;q34) familial translocation. *Am J Med Genet.* 1986; 24(1):205-6.
- Shaffer LG, Lupski JR. Molecular mechanisms for constitutional chromosomal rearrangements in humans. *Annu Rev Genet.* 2000; 34: 297-329.
- Shaikh TH, Budarf ML, Celle L, Zackai EH, Emanuel BS. Clustered 11q23 and 22q11 breakpoints and 3:1 meiotic malsegregation in multiple unrelated t(11;22) families. *Am J Med Genet.* 1999; 65(6):1595-607.
- Shields ED, Bixler D, Fogh-Andersen P. Cleft palate: a genetic and epidemiologic investigation. *Clin Genet.* 1981; 20(1):13-24.
- Shprintzen RJ, Siegel-Sadewitz VL, Amato J, Goldberg RB. Anomalies associated with cleft lip, cleft palate, or both. *Am J Med Genet.* 1985; 20(4): 585-95.
- Soukup S, Warkany J. Chromosomes in cleft palate tissues. *Lancet.* 1966; 1(7435): 492-3.

Stankiewicz P, Brozek I, Hélias-Rodzewicz Z, Wierzba J, Pilch J, Bocian E, et al. Clinical and molecular-cytogenetic studies in seven patients with ring chromosome 18. *Am J Med Genet*. 2001; 101(3): 226-39.

Swinkels MEM, Simons A, Smeets DF, Vissers LE, Veltman JA, Pfundt R, et al. Clinical and cytogenetical characterization of 13 dutch patients with deletion 9p syndrome: delineation of the critical region for a consensus phenotype. *Am J Med Genet A*. 2008; 146A(11): 1430-8.

Tabet AC, Dupont JM, Lebbar A, Couturier-Turpin, Feldman G, Rabineau D. Heteromorphism 18ph+: with or without reproductive consequences? *Ann Genet*. 2001; 44(3):139-42.

Therman E. Human chromosome, structure, behavior, effects. 2nd. ed. New York: Springer-Verlag; 1985.

Tolarova MM. Cleft lip and palate among hispanics in California. *Biomedicina*. 1998; 2(2):65-72.

Tolarova MM, Harris J. Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptional supplementation with high-dose folic acid and multivitamins. *Teratology*. 1995; 51(2):71-8.

Turleau C. Monosomy 18p. *Orphanet J Rare Dis* [serial on the internet]. 2008 [cited 6 jun 2008]; 3:[5p]. Available from: <http://www.ajrd.com/content/pdf/1750-1172-3-4.pdf>

Van Hemel JO, Eussen HJ. Interchromosomal insertions – identification of five cases and review. *Hum Genet*. 2000; 107(5):415-32.

Verma RS, Babu A. - Human chromosomes - principles and techniques. 2nd. ed. New York: McGraw-Hill; 1995.

Vianna-Morgante AM. FISH no estudo dos cromossomos humanos. In Guerra M. FISH: conceitos e aplicações na citogenética. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética; 2004. p.133-48.

Vogel F, Motulsky AG. Genética humana: problemas e abordagens. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2000.

Wester U, Bondeson ML, Edeby C, Annerén G. Clinical and molecular characterization of individuals with 18p deletion: a genotype-phenotype correlation. *Am J Med Genet A*. 2006; 140A(11): 1164-71.

Willatt L, Green AJ, Trump D. Satellites on the terminal short arm of chromosome 12 (12ps), inherited through several generations in three families: a new variant without phenotypic effect. *J Med Genet*. 2001; 38(10): 723-7.

Wieczorek D, Krause M, Majewski F, Albrecht B, Meinecke P, Reiss O, et al. Unexpected

high frequency of de novo unbalanced translocation in patients with Wolf-Hirschhorn syndrome (VWS). *J Med Genet.* 2000; 37(10):798-804.

Wiggs JL. Genetic etiologies of glaucoma. *Arch ophthalmol.* 2007; 125(1): 30-37.

Winter R, Donnai D. Editorial. *J Med Genet.* 1988; 25(7): 433.

Wolf U, Reinwein H, Porsch R, Schroter R, Baitsch H. Defizienz an den kurzen Armen eines Chromosoms Nr. 4. *Humangenetik.* 1965; 1:397-413.

Wyszynski DF, Beaty TH, Maestri NE. Genetics of nonsyndromic oral clefts revisited. *Cleft Palate Craniofac J.* 1996; 33(5): 406-17.

Zackai EH, Emanuel BS. Site-specific reciprocal translocation t(11;22)(q23;q11) in several unrelated families with 3:1 meiotic disjunction. *Am J Med Genet.* 1980; 7(4): 507-21.

Zang XX. Chromosome instability. In: Gersen SL, Keagle MB. *The principles of clinical cytogenetics.* 2nd. ed. Totowa: Humana Press; 2005. p.347-61.

Zaslav AL, Pierno G, Fougner A, Jacob J, Shikora G, Kazi R, et al. Prenatal diagnosis of a rare inherited heterochromatic variant chromosome 4. *Am J Med Genet A.* 2004; 126A(4): 420-2.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Allanson JE, Cunniff C, Hoyme HE, McGaughran MM, Neri G. Elements of morphology: standard terminology for the head and face. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A:6-28

Andrei E, editor. *Dicionário Médico* Blakiston. 2a. ed. São Paulo: Andrei; 1987.

Carey JC, Cohen Junior MM, Curry CJR, Devriendt K, Holmes LB, Verloes A. Elements of morphology: standard terminology for the lips, mouth and oral region. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A(1): 77-92.

Feingold M, Bossert WH. appud Normal standards. In: Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. 2nd. ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1976. p.451-72.

Grigolli AAG. *Metodologia do trabalho científico e recursos informacionais na área de saúde*. São Paulo: Editora Santos; 2008.

Hall BD, Grahah JM, Cassidy SB, Opitz JM. Elements of morphology: standard terminology for the periorbital region. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A(1):29-39

Hennekam RCM, Cormier-Daire V, Hall JG, Méhes K, Patton M, Stevenson RE. Elements of morphology: standard terminology for the nose and philtrum. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A(1):61-71.

Hoo JJ, Stein CK. “Zwilling” versus “Tai Chi” configuration of double-sized ring chromosome. *Am J Med Genet A*. 2007; 143A(8): 903-905.

Hunter A, Frias JM, Gillensen-Kaesbach G, Hughes H, Jones KL, Wilson L. Elements of morphology: standard terminology for the ear. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A(1): 40-60.

Nakata, NMK. *Síndromes genéticas e ambientais em distúrbios da audição [tese]*. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2006.

Nelhaus G. appud Normal standards. In: Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. 2nd. ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1976. p.451-72.

Tanner JM, Whitehouse RH. appud Normal standards. In: Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. 2nd. ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1976. p.451-72.

GLOSSÁRIO

GLOSSÁRIO

Acrocêntrico: cromossomo cujo centrômero está situado próximo a uma de suas extremidades.

Agenesia: ausência de uma parte do corpo, devido à ausência do primórdio embrionário.

Aneuploidia: condição na qual há acréscimo ou perda de um ou mais cromossomos, ou parte de um ou mais cromossomos, de um conjunto euplóide completo.

Anomalia congênita: anormalidade estrutural presente ao nascimento, podendo ser malformação primária, secundária, disrupção ou deformação.

Anomalia cromossômica: alteração observável microscopicamente no número ou forma de cromossomos.

Anti-hélix: representa uma dobra da cartilagem da concha e usualmente tem uma proeminência similar ao helix.

Antitrigo: projeção do pavilhão auditivo em posição exatamente oposta e posterior ao trago.

Apêndice preauricular: pequena protusão não cartilaginosa, situada em posição anterior à inserção da orelha.

Associação: ocorrência não casual, de duas ou mais anomalias, não reconhecidas como defeito politópico de um campo de desenvolvimento, sequência ou síndrome, com frequência maior que o esperado.

Atresia: imperfuração ou oclusão de uma abertura ou canal normal.

Autossomo: qualquer cromossomo diferente dos cromossomos sexuais X e Y.

Bandas: áreas claras e escuras, observáveis nos cromossomos, quando submetidos a determinados tratamentos e corados com corantes específicos.

Banda Ag-NOR: tipo de coloração com prata, que evidencia as regiões organizadoras do nucléolo (NORs).

Banda C: tipo de coloração que destaca a heterocromatina constitutiva, localizadas próximo ao centrômero.

Banda G: evidência áreas claras e escuras através de coloração com corante Giemsa.

Base nasal: linha imaginária entre os pontos mais laterais da parte inferior do nariz.

Bossa: protuberância arredondada ou calombo, ao lado de um osso ou de um tumor.

Campo de desenvolvimento: unidade do embrião na qual o desenvolvimento de estruturas é determinada e controlada de maneira espacialmente coordenada, temporalmente sincrônica e hierarquicamente epimórfica.

Cariótipo: constituição cromossômica de um indivíduo, dispostos ordenadamente, de acordo com regras internacionais.

Centrômero: a principal constrição de um cromossomo, que separa o braço curto do braço longo. É também a posição na qual as fibras do fuso se ligam para puxar e separar os cromossomos durante a divisão celular.

Citogenética: ramo da genética que estuda os cromossomos e suas anormalidades.

Coloboma: qualquer falha congênita, patológica ou operatória, especialmente nos olhos; ocorre mais comumente na íris, no corpo ciliar ou na coróide, em geral como uma fenda situada inferiormente.

Congênito: presente ao nascimento, não necessariamente genético.

Consanguíneo: relacionados por ancestral comum, aparentado.

Constitucional: uma anormalidade ou uma mutação de um genótipo que estava presente no ovo fertilizado e, portanto, está presente em todas as células de uma pessoa.

Criptorquidia: defeito do desenvolvimento em que os testículos ficam retidos no interior do abdome, deixando de descer para a bolsa escrotal.

Cromátide: do final da fase S do ciclo celular até a anáfase da divisão celular os cromossomos consistem de duas cromátides irmãs. Cada uma contém uma hélice dupla completa e as duas são cópias exatas uma da outra

Cromátide-irmã: as duas cromátides presentes em um mesmo cromossomo e unidas por um centrômero. Cromátides não-irmãs estão presentes em cromossomos diferentes, não homólogos.

Cromatina: combinação de proteínas e ácidos nucleicos que constituem os cromossomos.

Cromossomo: estrutura filamentar que consiste de cromatina, onde os genes estão localizados.

Cromossomo derivado: cromossomo alterado como resultado de translocação.

Cromossomo em anel: anomalia cromossômica estrutural onde o cromossomo perde seus telômeros e suas extremidades se fundem formando uma estrutura circular em forma de anel.

Cromossomos homólogos: os dois exemplares de um cromossomo em uma célula diplóide. Ao contrário das cromátides-irmãs, os cromossomos homólogos não são cópias um do outro: um foi herdado do pai, e o outro, da mãe.

Crossing-over: troca de material genético entre cromossomos homólogos durante a meiose, produzindo recombinação do material genético.

Crossing-over desigual: recombinação entre sequências não-alélicas entre cromátides não-irmãs de cromossomos homólogos, produzindo cromossomos com deleções e/ou duplicações de material genético.

de novo: não herdado.

Deformação: forma ou posição anômala de uma parte do corpo, devido à causa mecânica, durante o desenvolvimento fetal.

Deleção: perda de parte ou todo de um cromossomo.

Deleção intersticial: deleção de parte do interior do cromossomo.

Deleção terminal: deleção de parte do cromossomo que inclui o telômero.

Dicêntrico: cromossomo com dois centrômeros resultante de translocação.

Diplóide: que tem duas cópias de cada tipo de cromossomo; a constituição normal da maioria das células somáticas humanas.

Dismorfismo: deformidade, forma anormal.

Dismorfologia: estudo do desenvolvimento físico anormal, é a atividade clínica relativa ao diagnóstico e ao estudo das anomalias congênitas.

Displasia: anormalidade da organização das células ao formarem tecidos e seus resultados morfológicos.

DNA repetitivo: uma sequência que está presente em muitas cópias idênticas ou similares no genoma. As cópias podem estar repetidas em tandem ou dispersas.

Dominante: (em genética humana) descreve qualquer traço expresso tanto em homozigose como também em heterozigose.

Ectrópio: eversão de pálpebra inferior.

Epicanto: prega cutânea medial e inferior da pálpebra superior, que encobre o canto interno interno e a carúncula; caráter normal em asiáticos.

Esclerocórnea: malformação da córnea, tal que a região entre a córnea e a esclera se mescla.

Esporádica: ocorrência de uma doença ou anomalia em uma família, sem padrão aparente de transmissão genética.

Estenose: constrição ou estreitamento de uma luz ou de um orifício.

Eucromatina: a fração do genoma nuclear que contém DNA sendo ativamente transcrito e que, diferente da heterocromatina, adota uma conformação relativamente distendida.

Euploidia: o estado de ter um ou mais conjuntos complementos de cromossomos sem nenhum ausente ou extra; o oposto de aneuploidia.

Expressividade (ou expressão) variável: sinais fenotípicos de extensão e intensidade variáveis entre pessoas com um determinado genótipo.

Fenótipo: características observáveis em um indivíduo, em suas células ou organismo, determinadas pela interação do genótipo e o ambiente, inclusive o resultado de qualquer teste que não seja um teste direto de genótipo.

Fístula labial: depressão localizado no vermelhão do lábio inferior, usualmente paramediano.

Gene: unidade fundamental da hereditariedade, sequência de DNA que determina as características genéticas.

Gene candidato: gene que, com base em suas propriedades conhecidas ou produto gênico, é considerado causador de uma anomalia genética específica.

Genoma: o complemento genético total de um organismo ou vírus. Para organismos celulares, o conjunto de diferentes moléculas de DNA.

Genótipo: a constituição genética de um indivíduo, tanto como um todo, como em um locus específico.

Glabela: proeminência óssea no osso frontal acima da raiz nasal, unindo as cristas supraorbitárias.

Glossoptose: deslocamento para baixo ou queda para trás da língua, geralmente secundária a um hipodesenvolvimento da mandíbula.

Hélix: borda externa que se enrola da orelha.

Hemangioma: tumor hamartomatoso composto de vasos sanguíneos ou linfáticos.

Haplóide: descreve uma célula (tipicamente, um gameta), que tem somente um único exemplar de cada cromossomo (isto é, 23 no homem).

Heterocromatina: uma região cromossômica que se mantém altamente condensada durante todo o ciclo celular e mostra pouca ou nenhuma evidência de expressão gênica.

Heterocromatina constitutiva: a heterocromatina que é sempre heterocromática (principalmente nos centrômeros de cromossomos).

Heterocromatina facultativa: a cromatina que pode existir como eucromatina ou heterocromatina, dependendo do estado da célula.

Heterogeneidade clínica: ocorrência de fenótipos clinicamente diferentes, causados por mutações diferentes em um mesmo gene.

Heterogeneidade genética: produção de fenótipos idênticos ou similares, por mecanismos genéticos diferentes.

Heteromorfismo: variação no aspecto microscópico do cromossomo e que não produz alteração no fenótipo.

Hibridização *in situ* com fluorescência (FISH): hibridização *in situ* utilizando uma sonda de DNA ou RNA marcada com um composto fluorescente.

Hiperplasia: hiperdesenvolvimento de um tecido ou órgão devido ao aumento do número de células.

Hipertelorismo: aumento da distância entre dois órgãos ou partes do corpo.

Hipertrofia: aumento do tamanho das células, tecidos ou órgãos.

Hipoplasia: hipodesenvolvimento de um tecido ou órgão, devido à diminuição do número de células.

Hipotelorismo: diminuição da distância entre dois órgãos ou partes do corpo.

Hipotonia: diminuição da tonicidade muscular.

Hipotrofia: diminuição do tamanho das células, tecidos ou órgãos.

Idiograma: representação esquemática de cromossomos.

Imprinting genômico: é o processo no qual o material genético se expressa diferentemente quando herdado da mãe em comparação ao herdado do pai.

Interfase: fase do ciclo celular em que a célula não está se dividindo. O DNA é replicado e reparado durante essa fase.

Inversão: rearranjo estrutural de um cromossomo no qual ocorrem duas quebras em um braço cromossômico e o segmento entre essas quebras é reinserido no cromossomo em sentido contrário.

Inversão paracêntrica: inversão de um segmento cromossômico que não inclui o centrômero.

Inversão pericêntrica: inversão de um segmento cromossômico que inclui o centrômero.

ISCN: sistema internacional utilizado para uniformização da nomenclatura em citogenética humana.

Isocromossomo: cromossomo anormalmente simétrico, consistindo em dois braços idênticos, que normalmente são o braço curto ou o braço longo de um cromossomo normal.

Lagofthalmia: incapacidade de fechar completamente as pálpebras enquanto acordado, dormindo ou ambos.

Locus: localização cromossômica única que define a posição de um gene individual ou de uma sequência de DNA.

Macrocefalia: circunferência occipitofrontal maior que o percentil 97 para a idade e gênero.

Macrostomia: boca anormalmente grande.

Malformação: defeito morfológico primário de um órgão, parte de um órgão ou região mais ampla do corpo, que resulta de um processo de desenvolvimento intrinsecamente anormal.

Megabase (Mb): um milhão de pares de base.

Meiose: processo de multiplicação celular no qual são formados gametas haplóides a partir de células germinativas diplóides.

Mendeliano: referente a Gregor Mendel; descreve uma característica que é atribuível a um só gene.

Metacêntrico: cromossomo que apresenta o centrômero em posição central ou quase central em relação aos braços cromossômicos.

Metáfase: estágio da divisão celular (mitose ou meiose) em que cromossomos estão contraídos ao máximo e alinhados no plano equatorial (placa equatorial) de uma célula.

Microcefalia: cabeça pequena, cuja circunferência é menor que dois desvios padrão (percentil 2) abaixo da média para a idade e o gênero.

Microdeleção: deleção tão pequena que não é observável ao microscópio.

Micrognatia: aparente redução do comprimento e largura da mandíbula quando observada frontalmente, mas não lateralmente.

Microstomia: boca anormalmente pequena.

Microtia: consiste desde uma orelha pequena até uma orelha rudimentar.

Mitose: processo de multiplicação celular, no qual as células filhas idênticas são produzidas a partir de uma única célula parental.

Monossomia: presença de apenas uma cópia de um determinado cromossomo em uma célula.

Morfogênese: processo de desenvolvimento de uma célula, órgão ou organismo.

Mosaico: um indivíduo que tem duas ou mais linhagens de células geneticamente diferentes, derivadas de um único zigoto. As diferenças podem ser mutações pontuais ou cromossômicas.

Multifatorial: descreve características ou doenças que são produto da interação de múltiplos fatores genéticos e ambientais.

Mutação: alteração na sequência de DNA.

Nistagmo: movimento oscilatório dos globos oculares.

Não disjunção: falha de cromossomos (cromátides-irmãs em mitose ou meiose II; homólogos pareados na meiose I) em se separar (desunir) na anáfase. É a maior causa de anormalidade cromossômica numérica.

Não penetrância: situação na qual alguém portando um alelo que normalmente causa um fenótipo dominante não apresenta aquele fenótipo. Resultante dos efeitos de outro locus gênico ou do ambiente.

Número MIM: o número de um gene ou característica mendeliana, como está listado no catálogo Mendelian Inheritance in Man (Herança Mendeliana no Homem) de Victor McKusick, encontrado na forma de livro ou eletronicamente (OMIM).

OMIM: Herança Mendeliana no Homem on line (On-line Mendelian Inheritance in Man) é um importante banco de dados central de genes humanos e de características mendelianas (consultar <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> ou <http://hgmp.mrc.ac.uk/omim/>). Os números MIM são os números de indexação para as entradas no OMIM.

Penetrância: frequência com a qual um genótipo se manifesta como um dado fenótipo.

Polimorfismo: rigorosamente, a existência de duas ou mais variantes (alelos, fenótipos, variantes de sequências, variantes de estrutura cromossômica) em frequências significativas na população.

Poliploidia: múltiplos conjuntos de cromossomos como resultado de um evento genético anormal (por ex. triploidia constitucional ou de mosaico, tetraploidia, etc.) ou programado.

Ponte nasal: área em forma de sela que inclui a raiz nasal e o espaço intercantal interno dos olhos.

Ponte supraorbitária: porção supraorbital dos ossos frontais.

Propósito ou probando: a primeira pessoa em um heredograma a ser identificada clinicamente como tendo a anomalia em questão.

Ptose: anomalia que consiste da queda das pálpebras superiores, devido à inervação ausente ou incompleta dos músculos elevadores das pálpebras.

Quebra cromossômica: fratura no cromossomo.

Quiasma: uma recombinação visível entre cromossomos homólogos pareados na prófase I da meiose.

Recorrência: ocorrência de uma anomalia em mais de um indivíduo dentro da mesma família.

Recessivo: uma característica é recessiva ao manifestar-se apenas em homozigose.

Região Organizadora do Nucléolo (NOR): as hastes dos satélites dos cromossomos humanos 13, 14, 21, 22. As NORs contêm arranjos de genes de DNA ribossômico e podem ser seletivamente corados com prata. Cada NOR forma um nucléolo durante a telófase da divisão celular; os nucléolos fusionam-se na interfase.

Repetições em tandem: sequências de DNA que ocorrem em múltiplas cópias situadas diretamente próximas umas das outras.

Satélite: palavra que tem dois significados em genética: (I) satélites em cromossomos são projeções pedunculadas, presentes de modo variável nos braços curtos dos cromossomos acrocêntricos humanos. (II) DNA satélite originalmente descrevia uma fração de DNA que forma bandas menores individuais em centrifugação de gradiente de densidade devido à sua composição incomum de bases. O DNA é composto de arranjos de sequências de DNA repetidas em tandem.

Sequência: defeito primário com mudanças estruturais secundárias no desenvolvimento.

Sindactilia: aderência de dedos ou artelhos.

Síndrome: padrão de múltiplas malformações primárias ou defeitos, todos devidos a uma única causa subjacente.

Síndrome de gene contíguo: síndrome causada pela deleção ou duplicação de um conjunto de genes contíguos, dos quais vários ou todos contribuem para um fenótipo.

Telecanto: aumento da distância intercantal ocular interna (dois desvios padrão acima da média), acompanhada pelo distanciamento dos pontos lacrimais inferiores, com preservação das medidas de distância interpupilar e intercantal externa.

Telômero: estrutura especializada nas pontas dos cromossomos. Consistem em um arranjo de repetições curtas em tandem (TTAGGG)_n em humanos, que forma uma alça fechada e protege a extremidade do cromossomo.

Trago: protuberância de cartilagem coberta com pele, situado em posição levemente inferior, anterior ao meato auditivo.

Translocação: transferência de regiões cromossômicas entre cromossomos não homólogos.

Translocação recíproca: translocação resultante de quebras em dois cromossomos diferentes e da subsequente troca de material. Os portadores de translocação recíproca mantem o número normal de cromossomos e a quantidade normal de material genético.

Translocação robertsoniana: translocação na qual os braços longos de dois acrocêntricos se fundem no centrômero; os braços curtos são perdidos e o portador tem 45 cromossomos, mas é fenotipicamente normal porque os braços curtos dos acrocêntricos não contem material genético indispensável.

Trigonocefalia: cabeça em forma triangular, com o ápice do triângulo na linha média da testa e a base do triângulo no occipital, ocorre devido à sinostose prematura da sutura metópica.

Triplóide: presença de três cópias do genoma em cada uma das células do organismo.

Trissomia: presença de três cópias de um cromossomo em particular.

Trissomia parcial: anomalia cromossômica onde uma parte de um cromossomo está presente em três cópias; pode ser produzida por translocação ou *crossing-over* desigual.

ANEXOS

Anexo 1 – Carta de Informação aos Sujeitos da Pesquisa **CARTA DE INFORMAÇÃO AOS SUJEITOS DA PESQUISA****Pesquisa : “Caracterização do espectro fenotípico de pacientes com fissuras labiopalatinas associadas a múltiplas anomalias congênitas e alterações cromossômicas estruturais.”**

Aproximadamente 20% dos pacientes atendidos pelo Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC-USP), apresentam outras anomalias congênitas (ao nascimento) associadas à fissura; uma pequena parte apresenta anomalias cromossômicas estruturais observadas em seu cariótipo.

Esta pesquisa pretende estudar os sinais clínicos observados em pacientes atendidos pelo HRAC-USP, portadores de fissura de lábio com ou sem fissura de palato associada à outras anomalias congênitas, que apresentem anomalias cromossômicas estruturais em seu cariótipo. Tem a finalidade de caracterizar o quadro clínico apresentado por estes pacientes, além de procurar, através do estudo do cariótipo de seus pais, verificar a possível origem de tais anomalias cromossômicas, possibilitando um aconselhamento genético mais adequado.

A pesquisa consistirá de uma reavaliação clínica realizada no Setor de Genética Clínica do HRAC com o preenchimento de uma ficha própria, quando serão solicitadas fotografias que serão realizadas no Setor de Fotografia do HRAC, e será coletado sangue do paciente e de seus pais para exame de cariótipo que será realizado no Laboratório de Citogenética do HRAC. Dependendo dos sinais clínicos observados no paciente, outros exames poderão ser solicitados (raio X, exames laboratoriais ou outros). O desconforto maior sofrido pelo paciente será a picada de uma agulha (25x8) descartável, para a coleta de sangue necessária para o exame de cariótipo. Todos os cuidados com a biossegurança serão assegurados e o risco para o paciente neste procedimento é praticamente inexistente.

Informamos ainda que os resultados obtidos por esta pesquisa podem não ser de utilidade imediata ao paciente, mas poderão ser úteis para diagnóstico de pacientes portadores de quadro clínico semelhante, bem como resultarem em benefício às famílias no que se refere à prevenção de anomalias congênitas. Fica assegurado ao paciente que todas as informações serão tratadas de forma ética e que será mantida em sigilo toda informação relativa a sua privacidade e sua identificação.

O paciente e/ou seu responsável tem a liberdade de a qualquer momento, sem a necessidade de se justificar, retirar seu consentimento para a participação nesta pesquisa, sem que isto traga qualquer prejuízo ao seu tratamento neste Hospital.

Bauru, _____.

Nome do sujeito ou responsável: _____

Assinatura do sujeito ou responsável: _____

Nome do pesquisador responsável: Tânia Yoshico Kamiya – Bióloga – CRBio 03263/01-D

Assinatura do pesquisador responsável: _____

"Caso o sujeito da pesquisa queira apresentar reclamações em relação a sua participação na pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, do HRAC-USP, pelo endereço Rua Silvio Marchione, 3-20 na Unidade de Ensino e Pesquisa ou pelo telefone (14) 3235-8421"

Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a) _____, portador da cédula de identidade _____, * responsável pelo paciente _____, após leitura minuciosa da **CARTA DE INFORMAÇÃO AO SUJEITO DA PESQUISA**, devidamente explicada pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** concordando em participar da pesquisa: **“Caracterização do espectro fenotípico de pacientes com fissuras labiopalatinas associadas a múltiplas anomalias congênitas e alterações cromossômicas estruturais.”**, realizada por: Tânia Yoshico Kamiya nº do Conselho: CRBio 03263/01-D, sob orientação da Dra: Elaine Sbroggio de Oliveira Rodini, nº do Conselho: CRBio 03564/01-D.

Fica claro que o sujeito da pesquisa ou seu representante legal, pode a qualquer momento retirar seu **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornaram-se confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. 20 do Código de Ética Profissional do Biólogo).

Por estarem de acordo assinam o presente termo.

Bauru-SP, _____ de _____ de .

_____
Assinatura do Sujeito da Pesquisa
ou responsável

_____
Tânia Yoshico Kamiya
CRBio 03263/01-D

* A SER PREENCHIDO, SE O SUJEITO DA PESQUISA NÃO FOR O PACIENTE.

Nome do Pesquisador Responsável: **Tânia Yoshico Kamiya**

Endereço do Pesquisador Responsável : Rua Christiano Pagani, 10-49 apto 14-D

Cidade: Bauru

Estado: SP

CEP: 17.047-530

Telefone: (14) 3281-5107

E-mail: tykamiya@usp.br

Endereço Institucional : Rua Sílvio Marchione, 3-20

Cidade: Bauru

Estado: SP

CEP: 17.043-900

Telefone: (14) 3235-8149

Anexo 3 – Ofício nº 313/2005-UEP-CEP

Ofício nº 313/2005-UEP-CEP

Bauru, 01 de dezembro de 2005.

Prezado(a) Senhor(a)

O projeto de pesquisa encaminhado a este Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, denominado “*Caracterização do espectro fenotípico de pacientes com fissuras labiopalatinas associadas a múltiplas anomalias congênitas e alterações cromossômicas estruturais*”, de autoria de V. S^a. desenvolvido sob orientação de ELAINE SBROGGIO DE OLIVEIRA RODINI, foi enviado ao relator para avaliação.

O parecer do relator, **aprovando o projeto**, foi aceito pelo Comitê, considerando que não existem infrações éticas pendentes para início da pesquisa.

A pesquisadora fica responsável pela entrega na Unidade de Ensino e Pesquisa dos relatórios semestrais, bem como comunicar ao CEP todas as alterações que possam ocorrer no projeto.

Informamos que após o recebimento do trabalho concluído, este Comitê enviará o parecer final para publicação.

Atenciosamente

PROF. DR. ROBERTO LOUREIRO MARINGONI

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do HRAC-USP

Ilma. Sra.

Tânia Yoshico Kamiya

Laboratório de Citogenética / HRAC-USP

Anexo 4 – ficha composta por anamnese genética-clínica e exame físico

Data:

Paciente:

RG:

Nasc.: __ / __ / __

Idade:

Sexo: M ( ) F ( )

Naturalidade:

Pai:

Idade:

Idade concepção:

Profissão:

Mãe:

Idade:

Idade concepção:

Profissão:

Procedência:

Heredograma***Dados gestacionais / perinatais******Principais Achados Clínicos******H.D.:******Conduta:******Retorno:***

Anexo 5 – Protocolos para obtenção do cariótipo adotados pelo Laboratório de Citogenética, adaptados daqueles descritos em Verma e Babu (1995) e Barch (1997)

Análise do cariótipo de metáfases obtidas a partir de cultura de linfócitos de sangue periférico.

Coleta de sangue:

A coleta do sangue é realizada através de venipunção; após assepsia com álcool 70% do local a ser puncionado, é coletado 2 a 3 ml de sangue periférico em seringa heparinizada.

A heparinização da seringa é feita aspirando-se aproximadamente 1 ml de heparina para o interior da seringa e retornando este material para o interior do frasco sem retirar a agulha da rolha do frasco, troca-se a agulha antes de puncionar a veia.

A amostra é encaminhada ao laboratório na própria seringa, onde é registrada e posteriormente processada.

Processamento das amostras:

O sangue é processado em Capela de Fluxo Laminar Vertical, são utilizados para cada paciente dois meios de cultura diferentes entre aqueles utilizados pelo laboratório (Meio 199, Ham F10, F12 ou RPMI 1640).

Os meios de cultura são enriquecidos com Soro Fetal Bovino e acrescidos de fitohemaglutinina P.

Para cada cultura utilizamos:

- 4ml de meio de cultura,
- 1 ml de soro fetal bovino,
- 0,2 ml de fitohemaglutinina P,
- 10 a 15 gotas de sangue total heparinizado.

As culturas são incubadas por 72 ou 96 horas em estufa com câmara d'água a 37°C.

Uma hora antes de se completar o tempo de incubação, é adicionada à cultura, 0,1 ml de colchicina 0,016%.

Colheita das células e preparação das lâminas:

Decorridas as 72 ou 96 horas de incubação, as culturas são centrifugas 10 minutos a 800-900 rpm, o meio sobrenadante é aspirado e desprezado, as células colhidas são

submetidas a hipotonização com solução de cloreto de potássio (KCl 0,075M) a 37°C; a cada 5 minutos são adicionadas às células, 2 ml da solução de KCl e, ao final de 20 minutos, a hipotonização é interrompida pela adição de 0,5 ml de fixador preparado com 3 partes de metanol e uma parte de ácido acético. A preparação é centrifugada a 800-900 rpm por 10 minutos e desprezado o sobrenadante.

Procede-se a lavagem das células em fixador metanol-ácido acético 3:1, ressuspensando as células com o auxílio de uma pipeta tipo Pasteur, em aproximadamente 8 ml de fixador, centrifuga-se a 800-900 rpm por 10 minutos e despreza-se o sobrenadante. Repete-se a lavagem das células 3 vezes.

Após a terceira lavagem, as células são ressuspensas em aproximadamente 1 ml de fixador, observando-se a turbidez da suspensão.

As células são gotejadas sobre lâminas de microscopia extra-finas limpas e desengorduras em álcool.

De cada cultura são feitas 5 lâminas, a primeira lâmina é corada com corante Giemsa (4%), diluído em tampão fosfato Sorënsen pH 6,8, lavada em água corrente e seca ao ar, para verificação de seu índice mitótico e posterior análise convencional. As lâminas restantes são embaladas em papel alumínio, identificadas e guardadas em geladeira para posterior coloração com técnicas de bandas.

Análise do cariótipo:

Para cada indivíduo é aberta uma pasta com uma ficha de identificação, é realizada a análise de 21 metáfases com banda G, onde 16 metáfases são desenhadas e identificadas através de suas bandas e 5 cariótipos são montados a partir de fotomicrografias de metáfases, obtidas através do sistema de captura de imagens CHROMU (Atonus).

Na análise com bandeamento G, os cromossomos são submetidos a tratamento e coloração específicos que confere ao cromossomo padrão de coloração característico para cada um dos 24 cromossomos (22 autossomos e cromossomos X e Y). Através destes padrões de banda podem ser detectadas aberrações numéricas e estruturais observáveis no nível de ~450 bandas.

Técnicas de bandeamento C ou NOR serão empregados em casos específicos.

Após a análise das 21 metáfases, o laudo é elaborado.

Técnicas de Bandas.

Bandas G com tampão borato: As bandas G são obtidas mergulhando-se as lâminas em uma cuba com tampão borato pH 9,2 aquecido a 60°C durante 10 minutos, seguido da coloração das lâminas em corante Wright-Giemsa diluído em tampão borato a 50%, durante 1 a 2 minutos e lavadas em água corrente.

Bandas G com tripsina: As bandas G são obtidas mergulhando-se as lâminas em uma cuba com uma solução de tripsina em tampão fosfato a 37°C por alguns segundos, dependendo da atividade da tripsina e da idade da lâmina, as lâminas são lavadas em água corrente e coradas com corante Giemsa (4%), diluído em tampão fosfato Sorënsen pH 6,8, durante 4 minutos e lavadas em água corrente.

Bandas C: As bandas C são obtidas mergulhando-se as lâminas em uma solução de ácido clorídrico (HCl 0,2N) durante 10 minutos, em seguida são lavadas em água corrente e colocadas em solução de hidróxido de bário (BaOH 5%) a 60°C durante 25 segundos, as lâminas são novamente lavadas em água corrente e incubadas durante 10 minutos em solução salina citratada (2XSSC), após sua lavagem em água corrente, as lâminas são coradas durante 20 minutos em corante Giemsa 1% em tampão fosfato pH 6,8 e lavadas em água corrente.

Bandas AgNOR: As bandas AgNOR são obtidas pela deposição de prata em regiões específicas dos cromossomos, para isto pingamos duas gotas de solução coloidal de gelatina 1% com ácido fórmico, e uma gota de nitrato de prata (AgNO₃) 50% sobre uma lâmina que é recoberta com uma lamínula e mantida em câmara úmida a 60°C por aproximadamente 1 minuto, ou até que a mesma adquira coloração caramelo. A lâmina é lavada e fotografada no mesmo dia.