

**JULIANA RISSETTI DELBIM DOVIGO**

**ANÁLISE DA CASUÍSTICA NÃO-ONCOLÓGICA DO  
LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA HUMANA DO  
DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA**

**FCM – UNICAMP (1970-1999)**

Dissertação de mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas, área de concentração em Ciências Biomédicas.

200207073

**Campinas – SP**

**2001**

**UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE**

**JULIANA RISSETTI DELBIM DOVIGO**

**ANÁLISE DA CASUÍSTICA NÃO-ONCOLÓGICA DO  
LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA HUMANA DO  
DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA**

**FCM – UNICAMP (1970-1999)**

Dissertação de mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas, área de concentração em Ciências Biomédicas.

**Orientadora: Profa. Dra. ANDRÉA TREVAS MACIEL GUERRA**

**Co-orientadora: Profa. Dra. NILMA LÚCIA VIGUETTI CAMPOS**

**Campinas – SP**

**2001**

|              |                                     |
|--------------|-------------------------------------|
| UNIDADE      | BC                                  |
| N.º CHAMADA: | TI/Unicamp                          |
|              | D 451a                              |
| V.           | 47719                               |
| P.           | 837102                              |
| C            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| PREC.        | R\$ 11,00                           |
| DATA         | 08-02-02                            |
| N.º CPD      |                                     |

CM00163524-5

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

D75a

Dovigo, Juliana Rissetti Delbim

Análise da casuística não-oncológica do laboratório de citogenética humana do Departamento de Genética Médica FCM - Unicamp / Juliana Rissetti Delbim Dovigo. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

Orientadores : Andréa Trevas Maciel Guerra, Nilma Lúcia Viguetti Campos

Dissertação ( Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Cariótipos. 2. Citogenética Humana. I. Andréa Trevas Maciel Guerra. II. Nilma Lúcia Viguetti Campos. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

---

## **Banca examinadora da Dissertação de Mestrado**

---

---

**Orientador: Profa. Dra. Andréa Trevas Maciel Guerra**

---

---

### **Membros:**

---

**1. Profa. Dra. Antônio Paula Marques de Faria**

---

**2. Profa. Dra. Joyce Anderson Duffles Andrade**

---

**3. Prof. Dr. Aquiles Eugênio Piedrabuena**

---

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, Área de Concentração em Ciências Biomédicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

---

**Data: 04/12/2001**

---

*Dedico este trabalho aos meus pais que me deram apoio em todos os momentos de minha vida e ao meu marido Anderson Dovigo, que com seu amor e carinho conseguiu derrubar toda a ansiedade e nervosismo durante toda a elaboração de minha tese.*

## **Agradecimentos Especiais**

A Profa. Dra. Andréa Trevas Maciel Guerra, pela sua dedicada orientação e perseverança.

A Profa. Dra. Nilma Lúcia Vigueti Campos, pelo auxílio dado a realização do meu trabalho e pela grande amizade e companheirismo.

A todos os professores, médicos e residentes que passaram pelo Departamento de Genética Médica da UNICAMP e que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

A todos os funcionários, alunos e estagiários que passaram pelo Laboratório de Citogenética Humana do Departamento de Genética Médica da UNICAMP.

Aos Profs. Drs. Antonia Paula Marques de Faria, Joyce Anderson Duffles Andrade e Aquiles Eugênio Piedrabuena, pelas enriquecedoras correções e sugestões dadas na pré-banca.

Aos amigos que conviveram comigo diariamente e que me apoiaram durante a realização deste trabalho.

*A você foram concedidas as dádivas dos deuses; você cria sua realidade de acordo com suas crenças. A energia criativa que faz o seu mundo é sua. Não há limitações para o eu, salvo aquelas em que você acredita.*

Seth

## Sumário

|                                     |      |
|-------------------------------------|------|
| Lista de Figuras .....              | viii |
| Lista de Tabelas .....              | x    |
| Resumo .....                        | xi   |
| I. Justificativa .....              | 14   |
| II. Introdução .....                | 16   |
| III. Objetivos .....                | 43   |
| IV. Casuística e Métodos .....      | 45   |
| V. Resultados .....                 | 48   |
| VI. Discussão .....                 | 60   |
| VII. Conclusões .....               | 66   |
| VIII. Summary .....                 | 69   |
| X. Referências Bibliográficas ..... | 72   |
| X. Anexos.....                      | 81   |

## Listas de Figuras

|                                                                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Representação esquemática de diferentes aberrações cromossômicas estruturais equilibradas .....                                                                                | 21 |
| Figura 2. Representação esquemática de diferentes aberrações cromossômicas estruturais desequilibradas .....                                                                             | 22 |
| Figura 3. Célula em metáfase onde se observa o sítio frágil do cromossomo X .....                                                                                                        | 23 |
| Figura 4. Célula em metáfase submetida à técnica de bandas Q .....                                                                                                                       | 27 |
| Figura 5. Célula em metáfase submetida à técnica de bandas G .....                                                                                                                       | 28 |
| Figura 6. Célula em metáfase submetida à técnica de bandas C .....                                                                                                                       | 28 |
| Figura 7. Célula em metáfase submetida a técnica de bandas NOR .....                                                                                                                     | 29 |
| Figura 8. Célula submetida à técnica de alta resolução para análise cromossômica (550 bandas por lote haplóide) .....                                                                    | 32 |
| Figura 9. Célula em metáfase submetida à técnica de hibridização <i>in situ</i> por fluorescência com sonda centromérica do cromossomo X .....                                           | 33 |
| Figura 10. Distribuição percentual dos cariótipos normais e anômalos nas três décadas analisadas e no total da amostra .....                                                             | 52 |
| Figura 11. Distribuição percentual dos cariótipos masculinos e femininos normais nas três décadas e no total da amostra .....                                                            | 53 |
| Figura 12. Distribuição percentual dos cariótipos normais, aberrações numéricas e aberrações estruturais nas três décadas analisadas e no total da amostra .....                         | 53 |
| Figura 13. Distribuição percentual dos diferentes tipos de aberrações cromossômicas detectadas em outras casuísticas de laboratórios de citogenética humana e no presente trabalho ..... | 58 |

|                                                                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 14. Distribuição percentual dos diferentes tipos de aberração cromossômica numérica no presente trabalho e no estudo de NIELSEN & WOHLERT (1991) ..... | 59 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## Lista de Tabelas

|                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela I. Aberrações cromossômicas em abortos espontâneos (percentual em relação ao total de abortos cromossomicamente anômalos) .....                                                                                                  | 34 |
| Tabela II. Incidência de aberrações cromossômicas em crianças recém-nascidas .....                                                                                                                                                      | 35 |
| Tabela III. Frequência de abortamento espontâneo entre conceptos com aneuploidias comumente reconhecidas .....                                                                                                                          | 35 |
| Tabela IV. Casuísticas não-oncológicas de laboratórios de citogenética humana ligados a serviços universitários de genética clínica .....                                                                                               | 41 |
| Tabela V. Distribuição do resultado dos exames de cariótipo analisados no LCH – UNICAMP segundo a época da sua realização .....                                                                                                         | 52 |
| Tabela VI. Distribuição dos casos de aberrações cromossômicas diagnosticadas no LCH – UNICAMP segundo a época de sua realização.....                                                                                                    | 54 |
| Tabela VII. Distribuição dos casos de aberrações cromossômicas estruturais em que foram realizados os exames de cariótipo dos genitores, de acordo com a origem (“de novo”, herança materna ou paterna) .....                           | 55 |
| Tabela VIII. Comparação entre os dados agrupados de MILIA e colaboradores (1984), YOUNG e colaboradores (1984) e AL HUSAIN & ZAKI (1999) e aqueles observados nos anos 90 e no total da casuística analisada no presente trabalho ..... | 56 |
| Tabela IX. Comparação entre o estudo realizado por NIELSEN & WOHLERT (1991) numa amostra de recém-nascidos e o presente trabalho.....                                                                                                   | 57 |

# Resumo

## Resumo

Com a melhoria na atenção primária à saúde, tem havido um aumento relativo na frequência das anomalias congênitas como causa de morbidade e mortalidade, entre elas as causadas por aberrações cromossômicas. São indicações para análise cromossômica as anomalias congênitas múltiplas, retardo mental, ambigüidade genital ou hipogonadismo, esterilidade, infertilidade, natimortalidade, síndromes de quebras cromossômicas e neoplasias. O Laboratório de Citogenética Humana (LCH) do Departamento de Genética Médica – FCM – UNICAMP é um dos poucos serviços público de citogenética da região de Campinas, responsável pelo diagnóstico de grande parte dos casos de aberração cromossômica dessa região. Este trabalho teve por objetivo avaliar a casuística do LCH, a fim de estimar a frequência das diversas aberrações detectadas, analisar a origem das aberrações estruturais, comparar os resultados obtidos com os de outros laboratórios ligados a serviços de genética clínica, e comparar a distribuição das aberrações numéricas com aquela observada em amostras de recém-nascidos. Foram analisados 4244 exames de cariótipo não oncológicos realizados de 1970 a 1999, referentes aos *casos-índice* de cada família; os casos foram ainda subdivididos segundo a época em que os exames foram realizados (anos 70, 80 e 90). Cerca de 38% dos exames de cariótipo, em todas as épocas, detectaram uma aberração cromossômica. As aberrações numéricas predominaram sobre as estruturais, porém houve um aumento progressivo na frequência e diversidade dessas últimas no período analisado. Manteve-se, porém, a proporção de cariótipos com resultado normal, e houve ainda uma queda na frequência das aberrações numéricas. Entre essas, houve um predomínio acentuado da S. de Down e uma queda progressiva na frequência das aneuploidias de cromossomos sexuais. As aberrações estruturais desequilibradas predominaram sobre a equilibradas; quando havia resultado do cariótipo dos genitores, a anomalia havia sido herdada em cerca de 31% dos casos, sendo 72% de herança materna. Em comparação com outras casuísticas, verificou-se neste trabalho um predomínio mais acentuado de casos de S. de Down e uma menor proporção de aberrações estruturais, e observou-se diferenças significativas na distribuição das aberrações numéricas em comparação com amostras de recém-nascidos. Os resultados deste trabalho refletem as

diversas distorções de averiguação das aberrações cromossômicas em serviços de genética clínica, em particular no LCH do Departamento de Genética Médica da UNICAMP, e indicam a necessidade de ampliar a oferta de exames citogenéticos à população e de atuar junto aos profissionais de saúde que lidam com as diversas condições médicas que constituem indicações para análise cromossômica.

# **I. Justificativa**

As aberrações cromossômicas numéricas e estruturais são importante causa de morbidade e mortalidade no ser humano. Sua expressão fenotípica é extremamente variada: podem determinar desde um abortamento espontâneo até uma neoplasia maligna, passando pelos mais variados quadros de anomalias congênitas, distúrbios de crescimento e de desenvolvimento.

O Laboratório de Citogenética Humana (LCH) do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP vem se desenvolvendo, nos últimos 30 anos, em estreita ligação com o Serviço de Genética Clínica (SGC) do mesmo departamento e incorporando, progressivamente, novas técnicas de análise cromossômica. A partir dos anos 80, o LCH vivenciou uma grande expansão de suas atividades, paralelamente àquela observada no SGC. Como um dos únicos serviços públicos de citogenética da região de Campinas, o LCH é responsável pelo diagnóstico de grande parte dos casos de aberração cromossômica dessa região.

A perspectiva de analisar a casuística não oncológica do LCH, que compreende mais de 4.000 exames ao longo de 30 anos, surgiu no bojo de um projeto de análise dos arquivos do SGC. O estudo de uma casuística de tal monta, e que cobre um amplo período que se confunde com a própria história da citogenética humana e da genética clínica no Brasil, permite não só o estudo da frequência com que as diferentes anomalias são averiguadas no SGC e a comparação com trabalhos semelhantes encontrados na literatura especializada, mas também a análise de grande número de casos de aberração estrutural no que se refere a origem e implicações em termos de recorrência familiar, o que é de grande importância na prática clínica.

## II. Introdução

Com o declínio na incidência de doenças infecto-contagiosas ocorrido nas últimas décadas, associado à melhoria na atenção à saúde materno-infantil e ao parto, tem sido observado um aumento relativo na frequência das anomalias congênitas como causa de morbidade e mortalidade na infância. Entre as causas de anomalias congênitas encontram-se as aberrações cromossômicas; de fato, a estabilidade do número e da morfologia dos cromossomos é fundamental para um desenvolvimento harmonioso, e qualquer alteração estrutural ou numérica pode alterar a expressão gênica, produzindo conceitos anômalos.

## II.1. Histórico

As pesquisas na área da citogenética humana tiveram início no final do século XIX quando ARNOLD [1879] e FLEMMING [1882] examinaram pela primeira vez os cromossomos humanos em mitose. Nos anos seguintes foram publicados muitos estudos com várias estimativas diferentes quanto ao número exato dos cromossomos humanos.

Em 1923, PAINTER, trabalhando com células em meiose de testículos, descreveu o número cromossômico da espécie humana como sendo de 48. Esse conceito predominou nas décadas seguintes, até que em 1956 TJIO & LEVAN, trabalhando com fibroblastos do pulmão de embriões humanos, e FORD & HAMERTON, examinando tecido testicular, provaram haver 46 cromossomos nas células diplóides humanas. Três anos depois começaram a ser descritas as primeiras aberrações cromossômicas: LEJEUNE *et al.* [1959] descreveram a trissomia do cromossomo 21 em células provenientes de culturas de fibroblastos de crianças com a síndrome de Down, JACOBS & STRONG [1959] encontraram o cariótipo 47, XXY nas células de medula óssea de indivíduos com a síndrome de Klinefelter, e FORD *et al.* [1959] o cariótipo 45,X em células desse mesmo tecido nas pacientes com síndrome de Turner. Esse período de nascimento da citogenética humana (1956 a 1959) é considerado por VOGEL & MOTULSKY [1997] uma verdadeira revolução científica.

Em 1960, MOOREHEAD *et al.* publicaram um método para preparação cromossômica a partir de cultura de linfócitos de curta duração que até hoje, com algumas

modificações, vem sendo aplicado nos laboratórios de citogenética de todo o mundo. A facilidade de coleta do material necessário para análise (sangue periférico) e a obtenção rápida de grande número de células em metáfase fizeram com que, a partir de então, novas descobertas se sucedessem. Nesse mesmo ano, foram descritas por PATAU *et al.* e EDWARDS *et al.* as trissomias dos cromossomos 13 e 18, respectivamente, enquanto que NOWELL & HUNGERFORD, por sua vez, descreviam o cromossomo Philadelphia na leucemia mielóide crônica. Em 1963, LEJEUNE *et al.* descreveram a primeira síndrome por deficiência cromossômica, a síndrome do *cri du chat* (del(5p)).

A existência de aumento da instabilidade cromossômica em associação com determinadas síndromes, como a anemia de Fanconi e a síndrome de Bloom, foi observada por SCHROEDER *et al.* [1964] e GERMAN *et al.* [1965]. Já o trabalho de JACOBS *et al.* [1965] fez com que se associasse a constituição cromossômica 47,XXX a psicopatia criminal, gerando uma polêmica que se prolongou pelas três décadas seguintes. No final da década de 60, COMINGS *et al.* [1968] discutiram a hipótese de rearranjo dos cromossomos humanos no núcleo interfásico. As primeiras técnicas de bandamento cromossômico foram introduzidas entre 1968 e 1970, o que permitiu não só a identificação inequívoca de todos os cromossomos humanos como também o diagnóstico de diversas aberrações estruturais dificilmente identificáveis por meio da coloração convencional [CASPERSSON *et al.*, 1968]. Em 1969, LUBS observou um sítio frágil no cromossomo X de pacientes com a síndrome descrita por MARTIN & BELL [1943].

Em 1976, YUNIS introduziu as técnicas de bandamento com alto poder de resolução na análise cromossômica, o que permitiu a identificação de minúsculas alterações estruturais ao longo dos cromossomos. Finalmente, no final dos anos 80 a técnica de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) passou a ser uma ferramenta indispensável no estudo do que se pode denominar cartografia física do genoma humano, pois permite uma localização cromossômica regional bastante precisa de genes de cópia única ou de seqüências repetidas de DNA [SPELEMANN *et al.*, 1990]. Essa técnica rápida e simples se baseia nos estudos pioneiros de GALL & PARDUE [1971] e vem permitindo a detecção específica de aneuploidias numéricas e a caracterização de pequenos cromossomos marcadores e de rearranjos estruturais complexos, tanto em células em divisão quanto em núcleos interfásicos.

O sistema de nomenclatura internacionalmente utilizado em citogenética humana é fruto de várias conferências, a primeira das quais foi realizada em Denver [1960]. Na conferência de Paris [1975] foi proposto um sistema para identificar os cromossomos humanos a partir dos padrões revelados pelas técnicas de bandamento, e descrever as diversas anomalias cromossômicas estruturais. O sistema de nomenclatura utilizado nos dias de hoje tem como base a conferência realizada em Memphis, em 1994, que originou o documento intitulado "An International System for Human Cytogenetic Nomenclature" [1995].

## II.2. As aberrações cromossômicas

Entende-se por aberrações cromossômicas as alterações do material genético suficientemente grandes a ponto de serem detectadas ao microscópio óptico. Elas podem ser classificadas em dois grandes grupos, o das *aberrações numéricas* e o das *aberrações estruturais*. Entende-se por aberrações numéricas o aumento ou a diminuição do número normal de cromossomos de uma determinada espécie, enquanto que as aberrações estruturais incluem os casos em que um ou mais cromossomos apresentam alterações na sua estrutura, perceptíveis ao microscópio comum. Esses dois tipos de aberrações cromossômicas podem, eventualmente, coincidir em um mesmo organismo e até em uma mesma célula. A classificação e a origem das aberrações cromossômicas encontra-se em BEIGUELMAN [1982] e THERMAN & SUSMAN [1994].

As *aberrações numéricas* são classificadas em dois grandes grupos, conforme haja aumento ou diminuição de um ou mais pares de cromossomos, mas não todos eles (*aneuploidias*), ou o aumento ou diminuição seja referente a pelo menos um conjunto cromossômico haplóide (*euploidias*). Nas aneuploidias em que há diminuição do número cromossômico, diz-se que uma célula somática apresenta *monossomia* de um determinado cromossomo quando este não possui homólogo na célula. Nas aneuploidias em que existe aumento do número de cromossomos homólogos, a célula será denominada *trissômica*, *tetrassômica*, *pentassômica* etc., conforme existam na célula três, quatro, cinco ou mais homólogos. Nas situações em que mais de um par cromossômico de uma mesma célula apresenta aberrações numéricas, tais células são referidas como apresentando *aneuploidia*

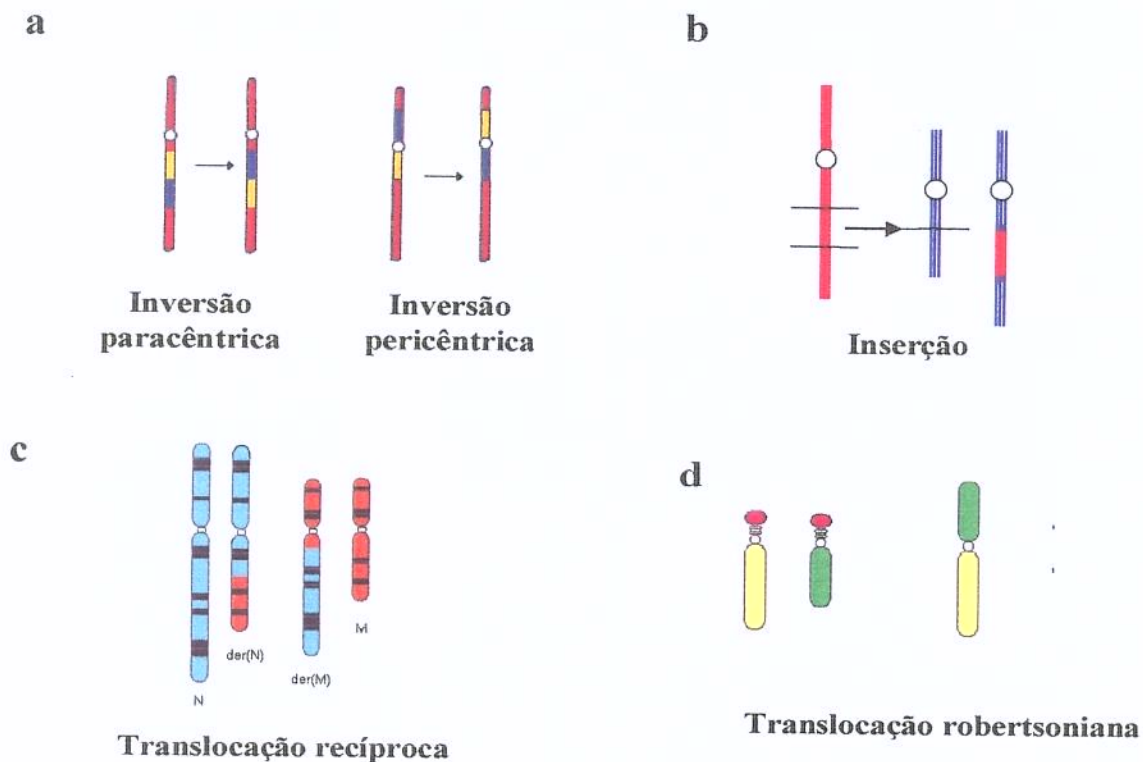
*dupla, tripla ou múltipla*, conforme o número de pares afetados. Quanto às euploidias, as células podem ser classificadas, por exemplo, como *triplóides, tetraplóides ou octoplóides* de acordo com o grau de ploidia múltipla que apresentam, isto é, conforme mostrem um número cromossômico  $3n$ ,  $4n$  ou  $8n$ , respectivamente.

As *aberrações estruturais* são definidas como *equilibradas*, se o conjunto de cromossomos possuir o complemento normal de informações genéticas, ou *desequilibradas*, se houver segmentos cromossômicos a mais ou a menos. Algumas aberrações são estáveis, capazes de passar inalteradas por divisões celulares, enquanto outras são instáveis. Para ser estável, um cromossomo com aberração estrutural deve ter elementos estruturais normais, incluindo um único centrômero funcional e dois telômeros.

As *aberrações estruturais equilibradas* não costumam ter nenhum efeito fenotípico, porque todas as informações genéticas estão presentes, embora acondicionadas de modo diferente. Elas podem ser classificadas em: *inversões* (quando um único cromossomo sofre duas quebras e é reconstituído com o segmento entre as quebras invertido), *inserções* (transferência de um segmento de um determinado cromossomo para outro, homólogo ou não), *translocações recíprocas* (resultado da quebra de cromossomos homólogos ou não homólogos, com troca recíproca dos segmentos), e *translocações robertsonianas* (quando dois cromossomos acrocêntricos se fundem próximo à região do centrômero com perda dos braços curtos) (Fig. 1).

Nas *aberrações estruturais desequilibradas*, o fenótipo é, em geral, anormal, devido ao aumento ou diminuição do material genético dos cromossomos envolvidos. Estas aberrações podem ser classificadas em: *adição* (quando um cromossomo apresenta material genético a mais e sua origem é desconhecida), *deficiência* (quando ocorre a perda de um segmento cromossômico), *cromossomos em anel* (formam-se quando um cromossomo sofre duas quebras, uma em cada braço cromossômico, e as extremidades rompidas se reúnem numa estrutura circular), *isocromossomos* (cromossomo no qual um braço está ausente e o outro, duplicado), *cromossomos marcadores* (cromossomos extras muito pequenos ou anéis de origem desconhecida), e *cromossomos derivados* (quando um cromossomo apresenta material genético extra cuja origem é conhecida, no que difere da adição) (Fig. 2).

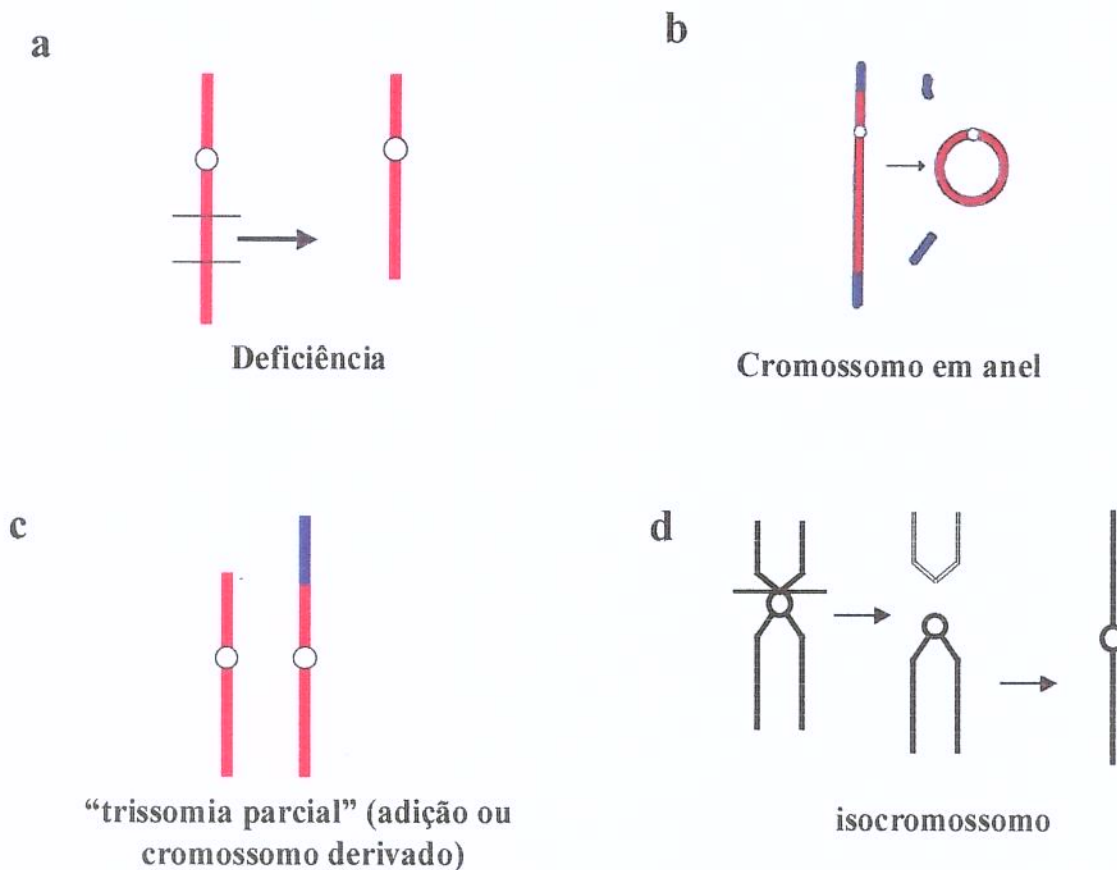
Finalmente, entre as aberrações cromossômicas observam-se ainda *sítios frágeis* (segmentos cromossômicos nos quais a cromatina não se condensa durante a mitose), dentre ao quais salienta-se o sítio frágil do cromossomo X, e que são classificados separadamente das aberrações estruturais (Fig. 3).



**Figura 1.** Representação esquemática de diferentes aberrações cromossômicas estruturais equilibradas (a= inversão; b= inserção; c= translocação recíproca; d= translocação robertsoniana).

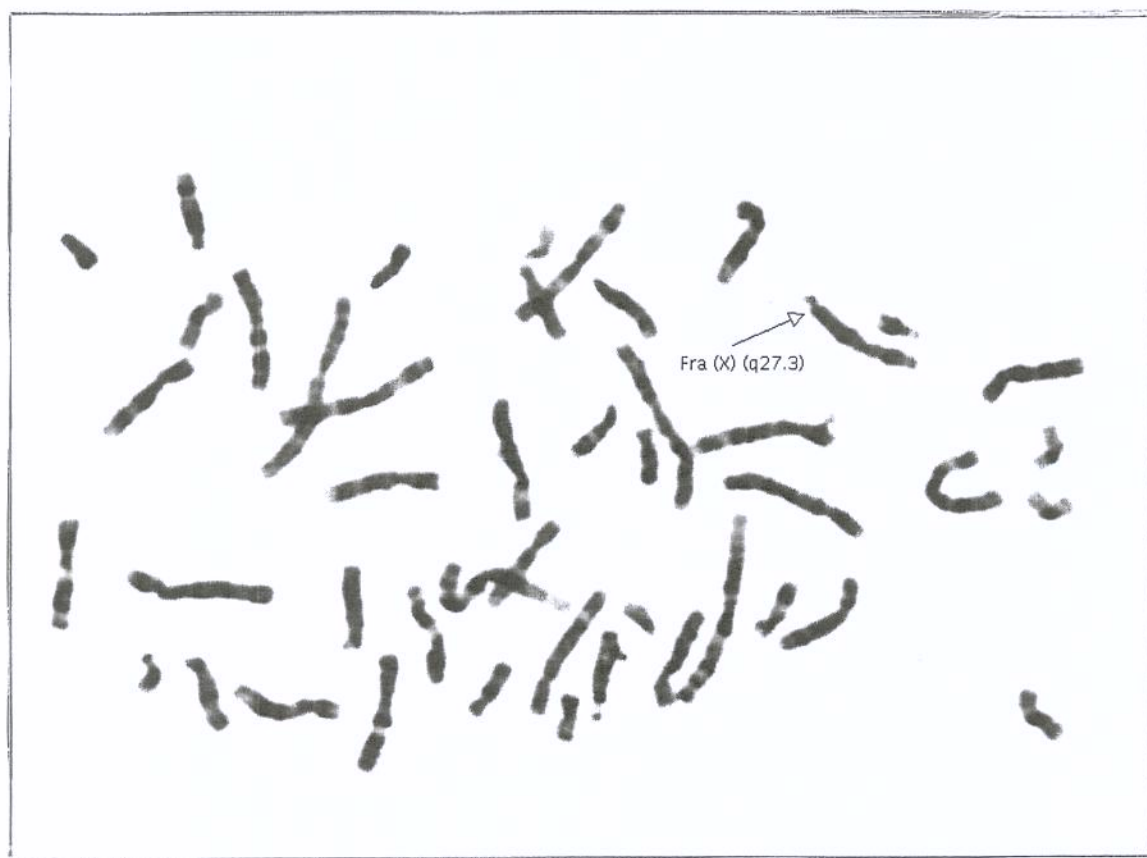
Tanto as aberrações numéricas quanto as estruturais podem ser classificadas em dois grandes grupos, se levarmos em conta o modo pelo qual se originaram. Assim, se elas tiverem sido determinadas por erros ocorridos durante a gametogênese, serão ditas *pré-zigóticas*, enquanto as que decorrerem de erros mitóticos, ocorridos depois da formação do zigoto, serão denominadas *pós-zigóticas*.

No que se refere à origem *pré-zigótica* das *aneuploidias*, sabe-se que a separação dos cromossomos homólogos e sua migração para pólos opostos do fuso (disjunção) ocorre na anáfase I, tanto na espermatogênese quanto na ovogênese. Se não houver disjunção, os dois homólogos migrarão para um mesmo pólo, resultando, assim, em duas células aneuplóides, uma das quais com ausência desse cromossomo, e a outra com um par de homólogos. Na meiose II, por sua vez, ocorre a disjunção das cromátides. Caso, ao final da metáfase II, não haja a divisão do centrômero de um dos cromossomos, as cromátides migrarão para um mesmo pólo do fuso durante a anáfase II. Isso também levará à formação de duas células-filhas aneuplóides, uma delas com ausência desse cromossomo, e a outra com dois homólogos.



**Figura 2.** Representação esquemática de diferentes aberrações cromossômicas estruturais desequilibradas (a= deficiência; b= cromossomo em anel; c= "trissomia parcial"- adição ou cromossomo derivado; d= isocromossomo).

Embora as aneuploidias sejam mais frequentemente originadas por erros meióticos, podem ainda resultar de acontecimentos *pós-zigóticos*, por perda cromossômica ou falta de disjunção das cromátides; essa última pode ocorrer já na primeira divisão mitótica do zigoto, ou durante a divisão de um dos blastômeros. A perda cromossômica pode ser decorrente de atraso na migração de uma ou mais cromátides para um dos pólos do fuso durante a anáfase, ou ainda de aberrações estruturais que impeçam a viabilidade do cromossomo afetado.



**Figura 3.** Célula em metáfase onde se observa o sítio frágil do cromossomo X (46,Y, fra(X)(q27.3)). (Cortesia do Laboratório de Citogenética Humana do Depto. de Genética Médica – FCM – UNICAMP).

Quanto à *origem das aberrações estruturais*, sabe-se que resultam de quebras cromossômicas espontâneas ou induzidas por agentes mutagênicos. As extremidades cromossômicas fraturadas tendem a unir-se, podendo originar uma deficiência ou uma reorganização estrutural dos cromossomos. Estes podem sofrer quebras em qualquer estágio do ciclo celular –  $G_1$ , S,  $G_2$  – durante a mitose ou durante a meiose; sabe-se, porém, que em um mesmo organismo os diversos tipos celulares e estágios da divisão respondem de diferentes maneiras aos agentes que provocam as quebras cromossômicas.

O *mosaicismo cromossômico* é definido como a presença de duas ou mais linhagens celulares diferentes em um mesmo indivíduo, derivadas de um único zigoto. São dois os possíveis mecanismos que resultam em mosaicismo cromossômico: o primeiro deles um evento embrionário, pós-zigótico, havendo falta de disjunção ou perda anafásica em uma divisão mitótica de um zigoto originalmente normal, produzindo assim, células com diferentes números de cromossomos. Outro seria a falta de disjunção ou perda anafásica recorrente em uma linhagem celular já alterada do ponto de vista cromossômico, sendo assim um evento pré-zigótico seguido de um pós-zigótico.

O grau de mosaicismo existente num indivíduo depende do estágio do desenvolvimento do organismo no momento em que ocorre o erro na divisão celular. Se o erro ocorrer nas primeiras divisões após a fertilização, em geral todos os tecidos do organismo são afetados; por outro lado, se a divisão celular anômala ocorrer após os três folhetos embrionários (ectoderma, mesoderma e endoderma) terem sido estabelecidos, as células anormais podem ficar localizadas em derivados de um único folheto. Nos dois casos, espera-se a manifestação de anomalias congênitas em graus variáveis. Se o erro na divisão celular ocorrer ainda mais tardiamente, a linhagem anômala poderá estar restrita a um único órgão [RICHARDSON *et al.*, 1991], sem manifestações clínicas evidentes. Sabe-se, porém, que determinadas aberrações cromossômicas adquiridas em células somáticas podem determinar o surgimento de neoplasias.

O mosaicismo diferencia-se do *quimerismo* porque neste último as linhagens celulares derivam de diferentes zigotos; pode surgir pela fusão precoce de zigotos distintos, ou pela troca de células hematopoiéticas entre gêmeos dizigóticos por meio da circulação placentária.

### 11.3. A Análise do Cariótipo Humano

Como salienta BEIGUELMAN [1982], os cromossomos metafásicos constituem o melhor material para a investigação da ocorrência de alterações numéricas ou estruturais nas células. Assim sendo, a obtenção de um grande número de células em metáfase é uma das condições necessárias para o estudo da constituição cromossômica dos seres humanos. Até 1960, quando MOOREHEAD *et al.* introduziram a técnica de cultura de linfócitos de curta duração, os cromossomos eram estudados principalmente por meio do cultivo de fibroblastos ou em células de medula óssea. A partir de então, passou-se a utilizar como rotina leucócitos do sangue periférico, sendo a multiplicação dos linfócitos obtida por meio da fitohemaglutinina, um produto de origem vegetal capaz de estimular a divisão celular. O uso da colquicina, um veneno mitótico que inibe a formação das fibras do fuso, permite que se obtenha um acúmulo de células em metáfase. Finalmente, o tratamento das células em solução hipotônica evita em grande parte a sobreposição dos cromossomos, facilitando, assim, sua análise.

Linfócitos e fibroblastos são, atualmente, as fontes mais importantes de células destinadas ao estudo de cromossomos humanos. Por sua vez, a amniocentese e a punção de vilosidades coriônicas são importantes ferramentas de diagnóstico pré-natal citogenético [BEIGUELMAN, 1982].

Até 1970, a identificação dos cromossomos metafásicos era feita, quase que exclusivamente, com base no tamanho e forma dessas organelas, levando-se em conta, no que se refere à forma, a posição do centrômero e também a localização de constrições secundárias (nos cromossomos acrocêntricos). Até então, era utilizada a técnica de coloração “usual”, na qual os cromossomos são corados diretamente com corante Giemsa ou Wright com o auxílio de uma solução de tampão fosfato, adquirindo, com isso, uma coloração uniforme [BEIGUELMAN, 1982].

O advento das técnicas de bandamento cromossômico significou um grande progresso na área de citogenética humana, já que permitiu revelar padrões de bandas transversais de diferentes tamanhos nos cromossomos. Com estes métodos, tornou-se possível identificar todos os pares cromossômicos, e também os pontos de quebra observados na maioria dos rearranjos estruturais. Quando os cromossomos são corados

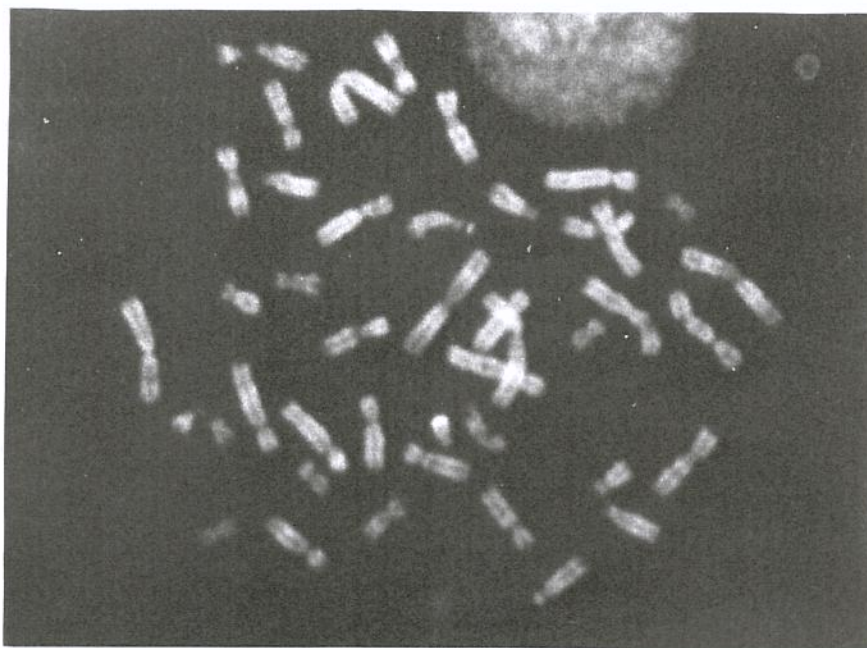
com quinacrina mostarda e vistos ao microscópio de fluorescência, mostram bandas com padrões de brilho diferentes que são denominadas bandas Q [CASPERSSON *et al.*, 1970] (Fig. 4). As preparações com quinacrina não são permanentes, já que a fluorescência desaparece em alguns minutos durante a análise ao microscópio. Um outro tipo de bandamento, mais usado, é o bandamento G (Fig. 5) [SEABRIGHT *et al.*, 1971, 1972]. É assim chamado pelo fato da coloração ser feita com Giemsa após um pré-tratamento com tampão fosfato ou com enzimas proteolíticas, normalmente a tripsina. Esta técnica proporciona o mesmo padrão de bandas observado no bandamento Q. Outra técnica que também utiliza a coloração de Giemsa é a de bandas C (Fig. 6), onde se evidencia o centrômero e regiões de heterocromatina [SUMNER *et al.*, 1971; SUMNER, 1972]. Nela, os cromossomos são tratados primeiro com uma solução ácida e depois com uma alcalina (por exemplo, hidróxido de bário), e depois são corados. Também é utilizada a técnica para regiões organizadoras de nucléolo (NOR) (Fig. 7), na qual a coloração é à base de nitrato de prata e Giemsa [GOODPASTURE & BLOOM, 1975]. Outra técnica de bandamento cromossômico é a banda R [DUTRILLAUX & LEJEUNE, 1971]; este padrão de bandas é obtido após o tratamento com solução alcalina à temperatura elevada, empregando-se os corantes Giemsa ou alaranjado de acridina para evidenciá-las. Além disso, também é possível a produção de bandas R por meio da incorporação por análogos de base. Com o uso dessa técnica, os cromossomos apresentam um padrão de bandas ao inverso da banda G. As bandas G positivas (bandas coradas) correspondem às bandas R negativas, e o oposto acontece com bandas G negativas (bandas não coradas), que correspondem às bandas R positivas.

A pesquisa do sítio frágil do cromossomo X é feita utilizando-se meio de cultura deficiente em folato (meio 199 ou RPMI 1640 com FUDR); são analisadas, em média, 100 metáfases para pacientes do sexo masculino e 200 para os do sexo feminino, sendo considerados positivos os casos em que se observa sítio frágil na região Xq27 – 28 em 4% ou mais das metáfases analisadas [JACKY *et al.*, 1991].

Um dos progressos mais importantes da citogenética humana foi o desenvolvimento de técnicas de bandamento de alto poder de resolução na análise cromossômica [YUNIS, 1976]. Enquanto as técnicas habituais mostram em torno de 400 bandas, os cromossomos profásicos ou prometáfásicos apresentam de 500 a 2000 bandas (Fig. 8). Para obter esses

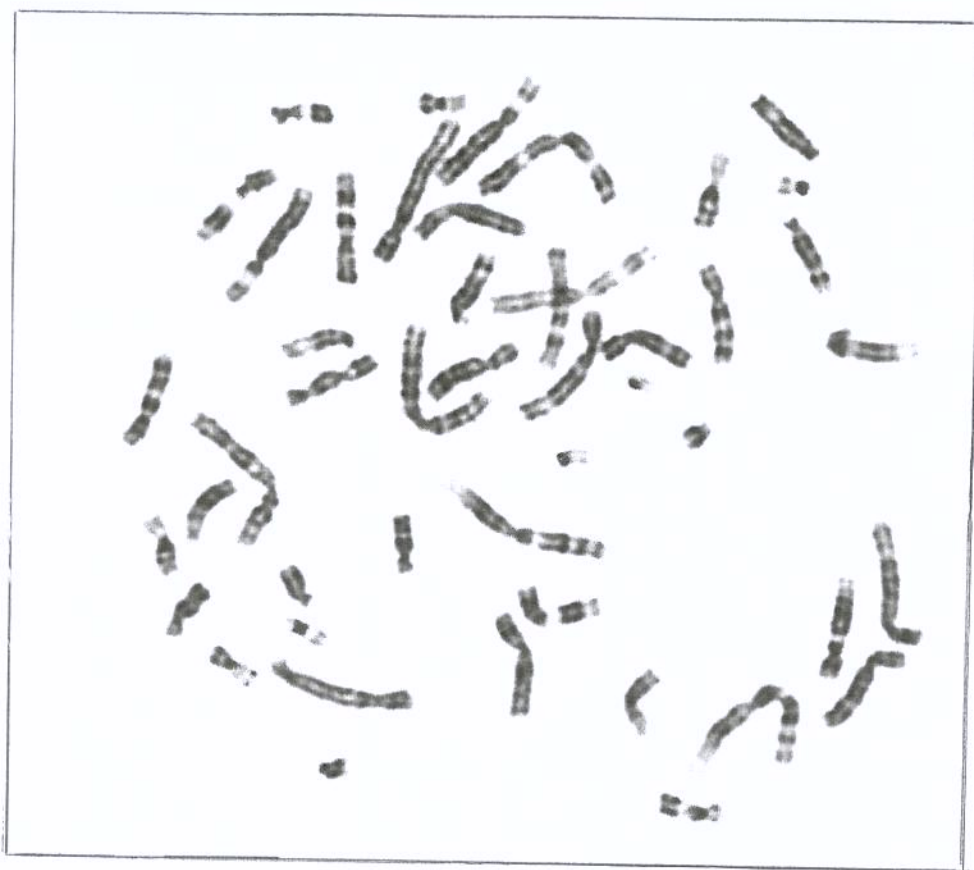
cromossomos, deve-se bloquear as células no estágio S com brometo de etídio. O papel mais importante do bandamento profásico tem sido a determinação exata dos pontos de quebra cromossômica (em particular naqueles casos em que se conhece a localização geral da quebra) e o mapeamento dos genes com métodos moleculares.

Com o aumento de até 400% no número de bandas que eram observadas pelas técnicas convencionais, constatou-se que as bandas G que são observadas nas células em metáfase, principalmente as escuras, são resultado da coalescência de diversas sub-bandas, e que cada banda e suas sub-bandas correspondentes mantêm uma localização constante durante o processo de condensação cromossômica [YUNIS, 1978]. Segundo YUNIS [1979], o número de bandas por lote haplóide no final da prófase é de 1.353, em contraposição a 350 na fase intermediária da metáfase.

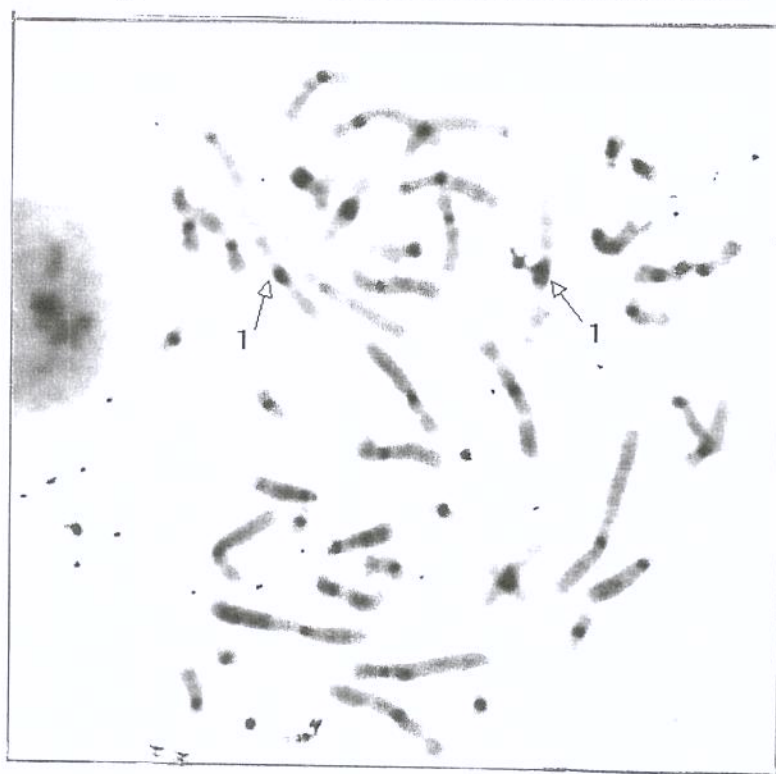


**Figura 4.** Célula em metáfase submetida à técnica de bandas Q (46,XY). (Cortesia do Laboratório de Citogenética Humana do Depto. de Genética Médica – FCM – UNICAMP).

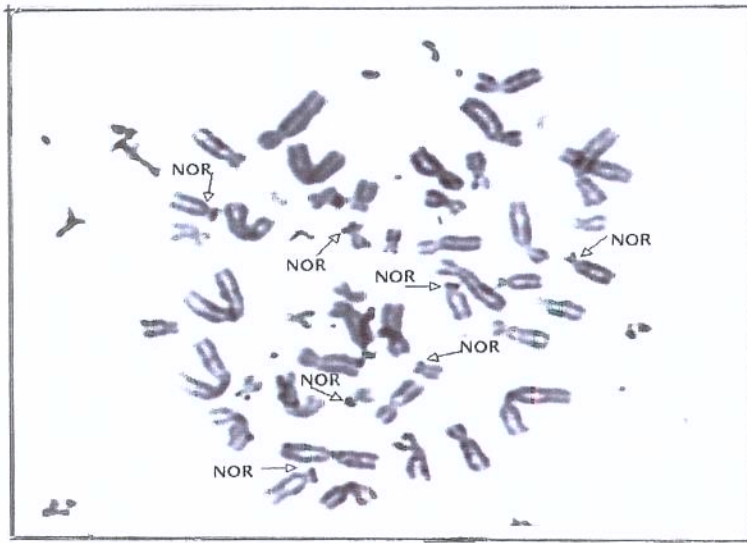
**UNICAMP**  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE



**Figura 5-** Célula em metáfase submetida à técnica de bandas G (47,XXY). (Cortesia do Laboratório de Citogenética Humana do Depto. de Genética Médica – FCM –UNICAMP).



**Figura 6-** Célula em metáfase submetida à técnica de bandas C (46,XY). (Cortesia do Laboratório de Citogenética Humana do Depto. de Genética Médica – FCM –UNICAMP).



**Figura 7-** Célula em metáfase submetida à técnica de bandas NOR (46,XY). (Cortesia do Laboratório de Citogenética Humana do Depto. de Genética Médica – FCM – UNICAMP).

Os 46 cromossomos existentes nas células humanas são divididos em 22 pares de *autossomos* (pares homólogos tanto no homem quanto na mulher) e um par de *cromossomos sexuais* (X e Y no sexo masculino, e dois cromossomos X no feminino). Os cromossomos humanos são classificados em 7 grupos (A a G) de acordo com seu tamanho e com a posição do centrômero. No grupo A estão os pares cromossômicos de 1 a 3; são cromossomos grandes, sendo o 1 e o 3 metacêntricos e o 2 submetacêntrico. O grupo B é representado pelos pares cromossômicos 4 e 5, que são submetacêntricos grandes. No grupo C estão os pares cromossômicos de 6 a 12, e também o cromossomo sexual X; nesse grupo todos os cromossomos são submetacêntricos de tamanho médio. O grupo D é composto de três pares cromossômicos (13 a 15); neste grupo, todos os cromossomos são acrocêntricos de tamanho médio. O grupo E é composto também por três pares cromossômicos (16 – 18), todos eles submetacêntricos de tamanho pequeno. No grupo F estão os pares 19 e 20, que são cromossomos metacêntricos pequenos. Finalmente, o grupo G é constituído por dois pares cromossômicos (21 e 22) e pelo cromossomo sexual Y;

esses cromossomos são pequenos acrocêntricos. A constituição cromossômica de um indivíduo é descrita colocando em primeiro lugar o número de cromossomos, seguido dos cromossomos sexuais, e de quaisquer anomalias numéricas e estruturais. A constituição cromossômica normal masculina e feminina é portanto, 46,XY e 46,XX, respectivamente [BEIGUELMAN, 1982].

O centrômero divide os cromossomos em dois braços: o braço curto é identificado pela letra *p* (do francês *petite*) e o longo pela letra *q*. Os braços curto e longo, por sua vez, foram divididos em regiões e sub-regiões, facilitando a descrição de pontos de quebra nos rearranjos estruturais. A análise do cariótipo inicia-se com a contagem do número de cromossomos em um determinado número de células (em geral 10 a 15, podendo ser aumentado em casos de suspeita de mosaicismo), seguida de análise cuidadosa desses cromossomos submetidos a técnicas de bandamento (em geral bandas G). Eles são identificados par a par, de acordo com seu padrão de bandas específico, em busca de alterações estruturais. À análise ao microscópio segue-se a análise em fotomicrografia ou em imagens obtidas por meio de sistemas computacionais.

Nas diversas conferências que se sucederam desde 1960, culminando com a de Menphis em 1994, a nomenclatura internacional foi progressivamente revista e unificada. Convencionou-se, assim, que os sinais + e – colocados antes do número de um cromossomo significa adição (+) ou perda (-) de todo esse cromossomo; por sua vez, a linha em diagonal “/” indica mosaicismo, ou seja, separa duas linhagens diferentes. No que diz respeito às aberrações estruturais, utiliza-se a abreviatura *del* para indicar deficiência, *add* para adição de material cromossômico de origem desconhecida, *i* para isocromossomo, *idic* para isocromossomos dicêntricos, *inv* para inversão, *ins* para inserção, *t* para translocação recíproca equilibrada ou desequilibrada, *rob* para translocações robertsonianas, *r* para cromossomos em anel identificáveis, *mar* para cromossomos extra-numerários e anéis muito pequenos não identificáveis, *dup* para duplicação de alguma banda dentro do cromossomo, *ins* para inserção de uma parte de um cromossomo em outro, e *der* para cromossomo derivado. Os sítios frágeis, por sua vez, são identificados pela abreviatura *fra*.

A hibridização *in situ* por fluorescência, surgida no final dos anos 80, é um método que une o mapeamento cromossômico ao molecular. Caracteriza-se pelo uso de sondas de

DNA marcadas para identificar regiões de DNA complementar em cromossomos fixados em lâminas (Fig. 9). A hibridização *in situ* oferece novas e extraordinárias possibilidades para o mapeamento gênico; atualmente pode-se mapear qualquer gene ou sequência de DNA que já tenha sido clonado. Uma vantagem adicional desta técnica é o fato de poder ser usada para detectar alterações tanto em metáfases e prometáfases quanto em núcleos interfásicos.

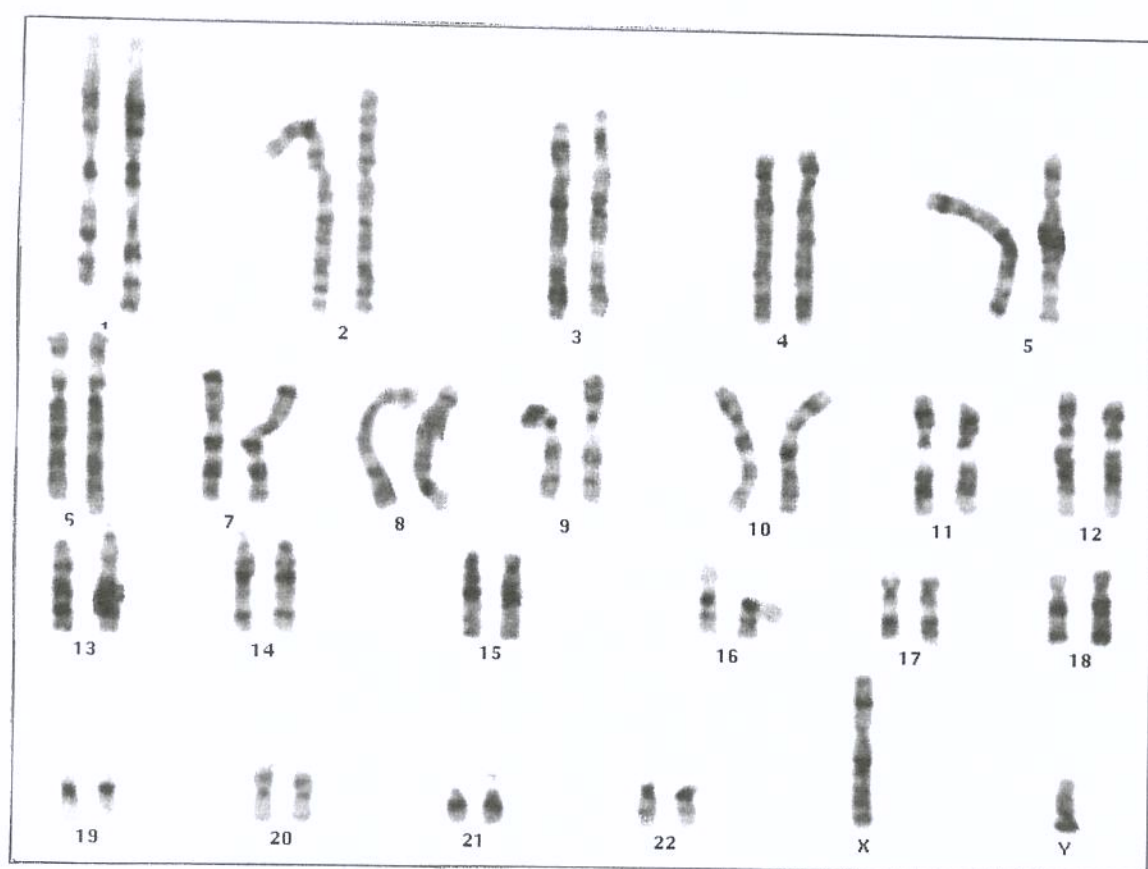
A técnica de hibridização *in situ* permite a detecção de sequências de ácidos nucleicos, tanto RNA quanto DNA, em preparações citológicas. Esse método foi aplicado, primariamente, no mapeamento de sequências de DNA específicas de determinados cromossomos. Ele se baseia nos estudos pioneiros de GALL & PARDUE [1971], que utilizaram sondas de RNA ribossômico 18 + 28S marcado para detectar esses genes no nucléolo de *Xenopus laevis*, e no estudo de JONES [1970], que localizou DNA satélite nas regiões heterocromáticas centroméricas de cromossomos de camundongos. Estudos subseqüentes, por esses e outros investigadores, estenderam a aplicação dessa técnica ao mapeamento de outras sequências repetidas de DNA em genomas de diferentes espécies.

A hibridização *in situ* pode ser utilizada para identificar todo um cromossomo (o chamado *painting*), pequenas regiões deste, ou apenas sua região centromérica diretamente sobre preparações citológicas fixadas em lâmina. O método usado para detectar a sonda de DNA vai depender, então, da marcação utilizada: radioativa ou por fluorescência.

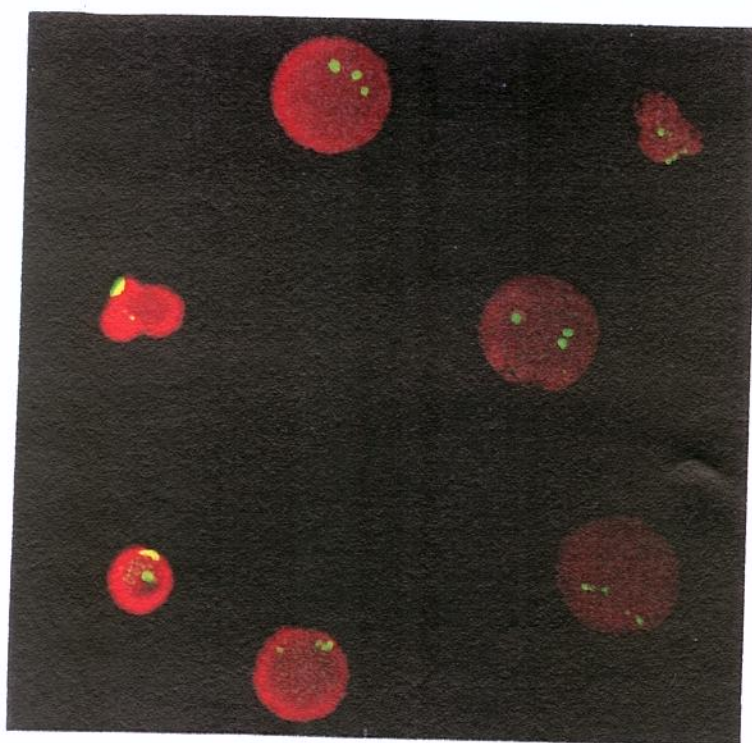
Inicialmente, a hibridização *in situ* foi aplicada com o objetivo de detectar anormalidades em investigações citogenéticas selecionadas, sendo utilizada, portanto, em preparações de células em divisão [PINKEL, 1986]. Mais tarde, a aplicação da hibridização *in situ* estendeu-se a cortes histológicos embebidos em parafina, principalmente para detecção de RNA ou DNA viral [PORTER, 1988; VIEGAS-PÉQUIGNOT, 1989]. Recentemente, passou a ser aplicada para a identificação de aberrações numéricas de cromossomos em núcleos interfásicos de tumores malignos; desse modo, a hibridização *in situ* tornou-se a base da chamada “citogenética de interfase” [HOPMAN, 1991; TIAINEN, 1992].

Citogenética de interfase, um termo introduzido por CREMER [1986], vem designando uma nova e especializada proposta para a identificação de aneuploidias em núcleos interfásicos usando sondas de DNA cromossômico específico em um

procedimento de hibridização *in situ*. A hibridização *in situ* por fluorescência está sendo muito utilizada na prática clínica [LICHTER & WAND, 1990]. Sua alta sensibilidade e o fato de exigir a simples detecção de sinais em núcleos trazem a vantagem de permitir a determinação do número exato de cromossomos por meio da análise de um grande número de células, sendo extremamente útil na determinação da verdadeira porcentagem de linhagem celular anômala, em casos de mosaicismo em diferentes órgãos e tecidos que não estejam em divisão.



**Figura 8** - Célula submetida à técnica de alta resolução para análise cromossômica (550 bandas por lote haplóide (46,XY). (Cortesia do Laboratório de Citogenética Humana do Depto. de Genética Médica – FCM –UNICAMP).



**Figura 9 .** Hibridização *in situ* por fluorescência utilizando sonda centromérica de X em núcleos interfásicos com aumento de 40 vezes. (Cortesia da Profa. Dra. Nilma Lúcia Viguetti Campos, do Laboratório de Citogenética Humana do Departamento de Genética Médica – FCM – UNICAMP)

#### **II.4. A Incidência das Aberrações Cromossômicas**

Estima-se que as aberrações cromossômicas estejam presentes em pelo menos 10% de todos os espermatozóides e 25% dos ovócitos maduros [MUELLER & YOUNG, 1998]. Sabe-se, ainda, que 15 a 20% das gestações clinicamente reconhecidas terminam em aborto espontâneo, e que, dentre estes, aproximadamente 50% são decorrentes de uma aberração cromossômica [LAURITSEN, 1976]. A frequência das diferentes aberrações encontradas em abortos espontâneos encontra-se na Tabela I.

Da concepção até o termo, a incidência de aberrações cromossômicas diminui rapidamente: ela é de 5% entre natimortos e de 0,5 a 1% entre recém-nascidos vivos [HAMERTON *et al.*, 1975; LAURITSEN, 1976; YOUNG *et al.*, 1984; MUELLER & YOUNG, 1998]. Quando se compara diferentes populações, observa-se que a incidência das aberrações numéricas em recém-nascidos é relativamente constante; por outro lado, a frequência de aberrações estruturais varia significativamente [YOUNG *et al.*, 1984]. A Tabela II mostra a incidência das diferentes aberrações cromossômicas entre recém-nascidos; é interessante notar, ainda, que uma alta proporção dos casos de aneuploidias comumente reconhecidas ao nascimento é abortada espontaneamente (Tabela III), ou seja, há uma alta seleção intra-útero contra os conceitos aneuplóides.

**Tabela I.** Aberrações cromossômicas em abortos espontâneos (percentual em relação ao total de abortos cromossomicamente anômalos) (MUELLER & YOUNG 1998).

| <b>Aberração Cromossômica</b> | <b>Frequência (%)</b> |
|-------------------------------|-----------------------|
| Trissomia 13                  | 2                     |
| Trissomia 16                  | 15                    |
| Trissomia 18                  | 3                     |
| Trissomia 21                  | 5                     |
| Outras trissomias             | 25                    |
| Monossomia X                  | 20                    |
| Triploidia                    | 15                    |
| Tetraploidia                  | 5                     |
| Outras                        | 10                    |

**Tabela II.** Incidência de aberrações cromossômicas em crianças recém-nascidas (estimada a partir dos resultados de diversos trabalhos publicados, agrupados por YOUNG *et al.* [1984], num total de 59.452 recém-nascidos).

| <b>ABERRAÇÃO CROMOSSÔMICA</b>          | <b>INCIDÊNCIA POR 10.000 NASCIMENTOS</b> |
|----------------------------------------|------------------------------------------|
| Trissomias autossômicas                | 14,3                                     |
| + 21                                   | 12,6                                     |
| + 18                                   | 1,2                                      |
| + 13                                   | 0,5                                      |
| Aneuploidias de cromossomos sexuais    | 19,8                                     |
| <i>Fenótipo feminino</i> <sup>1</sup>  | 15,2                                     |
| <i>Fenótipo masculino</i> <sup>2</sup> | 22,3                                     |
| Aberrações estruturais                 | 26,9                                     |
| <i>Equilibradas</i>                    | 21,0                                     |
| <i>Desequilibradas</i>                 | 5,9                                      |
| Outros                                 | 1,9                                      |
| <b>Total</b>                           | <b>62,9</b>                              |

1= incidência em relação aos recém-nascidos do sexo feminino

2= incidência em relação aos recém-nascidos do sexo masculino

**Tabela III.** Frequência de abortamento espontâneo entre conceptos com aneuploidias comumente reconhecidas [MUELLER & YOUNG, 1998].

| <b>Aberração Cromossômica</b> | <b>Proporção de Conceptos Abortados Espontaneamente (%)</b> |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Trissomia 13                  | 95                                                          |
| Trissomia 18                  | 95                                                          |
| Trissomia 21                  | 80                                                          |
| Monossomia X                  | 98                                                          |

## II.5. Fenótipos Associados às Aberrações Cromossômicas

Aberrações numéricas ou estruturais desequilibradas de origem pré-zigótica, bem como as pós-zigóticas surgidas precocemente no período embrionário, determinam o surgimento de anomalias congênitas e distúrbios de crescimento e desenvolvimento. As manifestações clínicas observadas em indivíduos com aberrações envolvendo autossomos (cromossomos do par 1 ao 22) são, basicamente, o retardo de crescimento intra-uterino e pós-natal, sinais dismórficos, especialmente de face, membros e genitais, malformações múltiplas, e retardamento neuropsicomotor. Embora nenhuma dessas características seja obrigatória, a deficiência mental é a mais constantemente observada. Já nas aberrações envolvendo cromossomos sexuais salientam-se os distúrbios da função gonadal e do crescimento (alta ou baixa estatura) [SCHINZEL, 1984; VOGEL & MOTULSKY, 1997].

Por sua vez, aberrações estruturais equilibradas (como inversões, translocações recíprocas e robertsonianas) não determinam, via de regra, alterações fenotípicas em seus portadores; representam, porém, um risco à geração seguinte, já que estes produzem com alta frequência gametas com desequilíbrio do material cromossômico, e, portanto, têm risco aumentado de uma progênie anormal. Costumam ser averiguados, portanto, a partir da idade reprodutiva, devido a esterilidade, infertilidade (abortamento habitual), ou pelo nascimento de crianças com anomalias congênitas múltiplas [VOGEL & MOTULSKY, 1997]. Eventualmente, indivíduos com aberrações estruturais balanceadas podem apresentar fenótipo anômalo; acredita-se que nesses casos genes específicos estejam truncados, deletados ou inativados pelo rearranjo cromossômico [JACOBS, 1974; FUNDERBEURK *et al.*, 1977; WARBURTON, 1991; TOMMERUP, 1993]. As chamadas “aberrações cromossômicas equilibradas associadas a genótipos anômalos” (DBCRs, *disease associated balanced chromosome rearrangements*) são encontradas em casuísticas de laboratórios de citogenética humana numa frequência seis vezes maior que na população em geral. Seu estudo tem sido utilizado na clonagem posicional de vários genes [COLLINS, 1995; BUGGE *et al.*, 2000].

## II.6. Indicações para Análise Cromossômica

Como já foi visto, as aberrações cromossômicas podem ter manifestações clínicas diversas. Consequentemente, são várias as indicações para análise cromossômica, como relacionado a seguir.

### a) Quadro clínico compatível com uma determinada aberração cromossômica

Mesmo em situações em que o quadro clínico é característico de uma determinada aberração cromossômica, é importante que o diagnóstico seja confirmado pela análise citogenética. No caso da S. de Down, por exemplo, o exame do cariótipo é importante não só para dirimir quaisquer dúvidas quanto a esse diagnóstico, mas também para detectar os casos decorrentes de translocação envolvendo o cromossomo 21, que pode ter sido herdada de um dos genitores [GELEHRTER, COLLINS, GINSBURG, 1998].

### b) Anomalias Congênitas Múltiplas

Toda criança com anomalias congênitas múltiplas que não configurem um quadro sindrômico de etiologia bem definida deve ser submetida a estudo citogenético, visto que o diagnóstico de uma aberração cromossômica facilita o estabelecimento do prognóstico individual e do risco de recorrência familiar. O diagnóstico de pequenas anomalias estruturais pode exigir análise com bandamento de alto poder de resolução, ou mesmo hibridização *in situ* [GELEHRTER, COLLINS, GINSBURG, 1998; MUELLER & YOUNG, 1998].

### c) Retardo Mental

Dentre os casos de retardo mental, cerca de 50% são atribuídos a fatores genéticos, e, dentre eles, pelo menos um terço são decorrentes de aberrações cromossômicas. Embora muitas destas crianças tenham outras alterações fenotípicas, tais como atraso de crescimento, malformações e dismorfismos, isso não é obrigatório. Dentre as causas de retardo mental que dependem de diagnóstico citogenético está a síndrome do cromossomo X frágil; quando há essa suspeita diagnóstica, é necessária a utilização de técnicas específicas de cultura [GELEHRTER, COLLINS, GINSBURG, 1998; MUELLER &

YOUNG, 1998]. Recentemente, tem sido verificado por meio de hibridização *in situ* que a haploinsuficiência de regiões subteloméricas são causa freqüente de retardo mental em casos até então considerados idiopáticos [SLAVOTINEK e colaboradores, 1999].

#### d) Ambigüidade Genital ou Desenvolvimento Sexual Anormal

O nascimento de uma criança com ambigüidade genital deve ser considerado uma emergência médica, não somente pelo estado emocional dos pais e pela urgência em se definir o sexo de criação, mas também pela importância do diagnóstico da hiperplasia adrenal congênita na forma perdedora de sal, patologia potencialmente letal que determina pseudohermafroditismo feminino. Assim sendo, a análise cromossômica deve estar entre as primeiras investigações laboratoriais a serem realizadas [GELEHRTER, COLLINS, GINSBURG, 1998; MUELLER & YOUNG, 1998].

O atraso puberal em ambos os sexos, amenorréia primária ou ginecomastia são também indicações para análise cromossômica já no início da investigação clínica. Deste modo é possível chegar a diagnósticos tais como a síndrome de Turner (cariótipo 45,X, entre outros) ou a síndrome de Klinefelter (47,XXY). Por outro lado, um cariótipo normal direcionará a investigação de outras possíveis causas, particularmente os distúrbios endócrinos [MUELLER & YOUNG, 1998].

#### e) Esterilidade Masculina

A esterilidade inexplicada é indicação para análise cromossômica, principalmente se a investigação revelar a existência de azoospermia, já que pelo menos 5% desses homens são portadores da síndrome de Klinefelter [MUELLER & YOUNG, 1998]. Mais raramente, um rearranjo cromossômico complexo, como, por exemplo, uma translocação, pode causar um grave distúrbio na meiose, impedindo, assim, a gametogênese [BUGGE e colaboradores, 2000].

#### f) Aborto Habitual (Infertilidade)

Como já foi dito, pelo menos 15% de todas as gestações terminam em abortos espontâneos, e cerca de 50% deles são decorrentes de uma anormalidade cromossômica. Alguns casais têm perdas gestacionais freqüentes, definindo-se como abortamento habitual

a ocorrência de três ou mais abortos espontâneos. Em 3 a 6% desses casais, um dos cônjuges é portador de um rearranjo cromossômico. Assim sendo, a análise cromossômica deve ser rotineiramente realizada em casais que tiveram três ou mais perdas gestacionais espontâneas [GELEHRTER, COLLINS, GINSBURG, 1998; MUELLER & YOUNG, 1998].

#### g) Natimortos

A presença de retardo de crescimento intra-útero e pelo menos uma anomalia congênita em caso de natimortalidade ou óbito neonatal deve ser indicação para estudo cromossômico. O sangue ou pele do bebê devem ser coletados antes do óbito, ou o mais rapidamente possível após sua ocorrência, já que fibroblastos de pele continuam viáveis por alguns dias após a morte. As anormalidades cromossômicas são a causa de 5% de todos os casos de natimortalidade e morte neonatal, e nem todos esses casos apresentam anomalias múltiplas [MUELLER & YOUNG, 1998].

#### h) Câncer e Síndromes de Quebras Cromossômicas

Certos tipos de leucemia e tumores sólidos estão associados a anormalidades cromossômicas específicas, fazendo com que estudos citogenéticos sejam de importância diagnóstica e prognóstica em relação a determinadas neoplasias. Há ainda quadros sindrômicos de etiologia genética, como as síndromes de Fanconi e Bloom, que são associados a instabilidade cromossômica e risco elevado de surgimento de leucemias e outras neoplasias [GELEHRTER, COLLINS, GINSBURG, 1998; MUELLER & YOUNG, 1998].

### **II.7. A averiguação das aberrações cromossômicas em serviços de Genética Clínica**

São poucos os trabalhos publicados na literatura médica a partir dos anos 80 a respeito da frequência das diferentes aberrações cromossômicas na casuística global de serviços de genética clínica. A consulta à base de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), que contém mais de 150.000 registros de

cerca de 670 revistas da área da saúde, além de outros documentos, como teses e anais de congressos, a partir de 1982 ([http:// www.bireme.br/bvs/P/pbd.htm](http://www.bireme.br/bvs/P/pbd.htm)), não permitiu a localização de trabalhos com essas características. Por sua vez, a consulta ao Medline, base de dados da literatura internacional que contém referências e resumos de mais de 4.000 títulos da área médica e biomédica desde 1966 (por meio do *site* do PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed>), revelou um único trabalho referente a casuística de exames citogenéticos de pacientes avaliados em um serviço de genética clínica brasileiro. Esse trabalho, publicado por ERDTMANN, SALZANO, MATTEVI em 1975, avalia a frequência de aberrações cromossômicas em indivíduos encaminhados por anomalias congênitas e (ou) deficiência mental.

Dentre os trabalhos referentes à frequência de aberrações cromossômicas na casuística global de serviços de genética clínica, esta varia de 13,4% a 28,3%. VERMA & DOSIK [1980], trabalhando no *Long Island College Hospital*, em Nova Iorque (EUA), observaram aberrações cromossômicas em 97 dos 357 pacientes avaliados (27,2%). Um estudo realizado no Texas (EUA), na *University of Texas Health Science Center* [YOUNG *et al.*, 1984], referente a 1.201 pacientes, revelou que 861 (71,7%) tinham cariótipo normal e 340 (28,3%) anômalo. Também em 1984, MILIA *et al.* publicaram o resultado da análise citogenética de 282 pacientes atendidos no Instituto de Genética da Universidade de Cagliari, na Itália; destes, 21,6% apresentavam aberrações cromossômicas.

Outro trabalho, realizado em Nashville (EUA), no *Vanderbilt University Medical Center* [BUTLER & HAMILL, 1995], referente a 2.821 exames citogenéticos, revelou que 2.412 (85,5%) tiveram resultado normal e 409 (14,5%) eram anômalos. Finalmente, em um estudo realizado na Arábia Saudita no *King Khalid University Hospital* [AL HUSAIN & ZAKI, 1999], referente a 1.000 pacientes, 134 (13,4%) apresentavam aberrações cromossômicas ao exame de cariótipo. A Tabela IV mostra a frequência das diferentes aberrações observadas em trabalhos nos quais os dados necessários puderam ser extraídos.

**Tabela IV.** Casuísticas não-oncológicas de laboratórios de citogenética humana ligados a serviços universitários de genética clínica.

|                                        | <b>VERMA &amp;<br/>DOSIK, 1980</b> | <b>MILIA e<br/>cols., 1984</b> | <b>YOUNG e<br/>cols., 1984</b> | <b>AL HUSAIN<br/>&amp; ZAKI, 1999</b> |
|----------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|
| <b>No. de casos<br/>analisados</b>     | <b>357</b>                         | <b>282</b>                     | <b>1.201</b>                   | <b>1.000</b>                          |
| <b>No. de cariótipos<br/>anômalos</b>  | <b>97 (27,2%)</b>                  | <b>61 (21,6%)</b>              | <b>340 (28,3%)</b>             | <b>134 (13,4%)</b>                    |
| Trissomias autossômicas                | 60 (61,9%)                         | 34 (55,7%)                     | 173 (50,9%)                    | 66 (49,3%)                            |
| + 21                                   | 59                                 | 33                             | 137                            | 58                                    |
| + 18                                   | 1                                  | 1                              | 27                             | 7                                     |
| + 13                                   | -                                  | -                              | 9                              | -                                     |
| + 8 ( <i>mosaico</i> )                 | -                                  | -                              | -                              | 1                                     |
| + 9 ( <i>mosaico</i> )                 | -                                  | -                              | -                              | -                                     |
| Aneuploidias de<br>cromossomos sexuais | 20 (20,6%)                         | 8 (13,1%)                      | 54 (15,9%)                     | 17 (12,7%)                            |
| <i>Fenótipo feminino</i>               | 12                                 | 4                              | 36                             | 6                                     |
| <i>Fenótipo masculino</i>              | 8                                  | 4                              | 18                             | 11                                    |
| Aberrações estruturais                 | 9 (9,3%)                           | 19 (31,1%)                     | 106 (31,2%)                    | 51 (38%)                              |
| <i>Equilibradas</i>                    | 1                                  | 10                             | 26                             | 21                                    |
| <i>Desequilibradas</i>                 | 8                                  | 9                              | 80                             | 30                                    |
| Outros                                 | 8 (8,2%)                           | -                              | 7 (2,0%)                       | -                                     |

## II. 8. O Laboratório de Citogenética Humana do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

O Laboratório de Citogenética Humana (LCH) do Departamento de Genética Médica da UNICAMP foi criado em 1967 na Maternidade de Campinas pelos professores Bernardo Beiguelman, Francisco Pisani, Regina Pisani e Walter Pinto Júnior. Embora as condições iniciais fossem precárias e o trabalho fosse em grande parte artesanal (desde a destilação de água até o preparo e a filtragem do meio de cultura), nesta época foi instalada a primeira câmara asséptica do laboratório, e ali foram realizados os primeiros exames. Posteriormente, o laboratório foi transferido para um prédio em frente à reitoria da UNICAMP, já na Cidade Universitária.

A partir de 1974, o LCH iniciou suas atividades no Instituto de Biologia da UNICAMP, dando continuidade à análise do cariótipo dos pacientes atendidos no Serviço

de Genética Clínica. A incorporação definitiva das técnicas de banda G ocorreu em 1981 e 1982; no entanto, até meados dos anos 80 a análise de casos de suspeita clínica de síndrome de Down continuou a ser realizada com a coloração usual. Embora o estudo com bandas G venha sendo realizado desde então como rotina, em casos especiais também se dispõe das técnicas de bandas Q, C, R e NOR.

Em 1986, o LCH foi transferido para o Hospital das Clínicas da UNICAMP. A partir de 1988 houve a padronização da técnica para o estudo do sítio frágil do cromossomo X, a qual foi incorporada à rotina do laboratório desde então. Em 1997, o LCH mudou-se mais uma vez, agora para o prédio da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, onde está até hoje. Em 1998 foi padronizada a técnica de alta resolução (distensão cromossômica), e a partir de março de 1997 o LCH conta ainda com um analisador de imagens.

## **II.9. O Serviço de Genética Clínica do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP**

O Serviço de Genética Clínica (SGC) do Departamento de Genética Médica da UNICAMP iniciou suas atividades em 1970 com a criação de um ambulatório geral. A partir de 1989 este serviço foi ampliado com a criação dos ambulatórios de Síndrome de Down, do Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS) (atendimento voltado para investigação de ambigüidade genital e hipogonadismo, incluindo casos de suspeita clínica de síndrome de Turner e Klinefelter), e de Genética Perinatal, sendo que esse último permitiu maior interação com os serviços de obstetrícia e neonatologia. No final dos anos 80 surgiram outros ambulatórios especializados, porém pouco relacionados ao LCH (Anomalias Crânio-Faciais, Deficiência Auditiva e Visual, Erros Inatos do Metabolismo e Neurogenética).

Essa diversificação do atendimento no SGC ocorreu paralelamente a um aumento significativo no encaminhamento de pacientes ao serviço; de fato, o número de casos atendidos por ano na década de 90 foi mais do que quatro vezes maior que na década de 70. Em consequência, aumentou também significativamente o número de exames de cariótipo realizados no LCH.

### **III. Objetivos**

Geral:

Descrever a casuística não oncológica do Laboratório de Citogenética Humana do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP desde sua criação (1970) a 1999.

Específicos:

1. Determinar a frequência de cariótipos normais e anômalos e das diferentes aberrações cromossômicas numéricas e estruturais no total da casuística, bem como sua evolução ao longo dos anos.
2. Analisar os casos de aberração estrutural no que se refere a sua origem (herdada ou não herdada).
3. Comparar os resultados obtidos com os de outros laboratórios ligados a serviços de genética clínica, publicados na literatura pertinente.
4. Comparar a distribuição das diferentes aberrações numéricas observadas neste trabalho com aquela encontrada em recém-nascidos.

## **IV. Casuística e Métodos**

A casuística foi composta pelos exames de cariótipo não oncológicos realizados de 1970 a 1999 no Laboratório de Citogenética Humana (LCH) do Departamento de Genética Médica da UNICAMP.

Os resultados de 4.244 exames de cariótipo foram extraídos do arquivo do LCH, e referem-se aos *casos-índice* de cada família atendida no SGC. Na situação de casais avaliados devido a anomalias congênitas de origem indeterminada na prole ou por infertilidade, ambos os cônjuges foram considerados casos-índice.

Os dados relativos ao resultado dos exames citogenéticos (resultado normal, aberrações numéricas e aberrações estruturais) foram obtidos para o total da amostra, e também separados segundo a época em que esses exames foram realizados: de 1970 a 1979, de 1980 a 1989 e de 1990 a 1999. Nos anos 70 eram analisadas, via de regra, 32 metáfases em coloração usual, podendo esse número ser ampliado em situações especiais, como em casos de suspeita de mosaicismo; no final dos anos 70, foi padronizada a técnica de bandas Q. Nos anos 80, o número de metáfases analisadas caiu para 11, e na suspeita de mosaicismo era elevado para 32. A partir de 1981/1982, foi implantada na rotina a técnica de bandamento G, com nível de resolução de cerca de 300 a 400 bandas por lote haplóide. Nos anos 90, a resolução foi ampliada para 500 a 700 bandas por lote haplóide, e eram analisadas rotineiramente 16 metáfases; em casos de suspeita de síndrome de Down eram analisadas 11 células, em casos de síndrome de Turner 50 células, e em casos com suspeita de síndrome do cromossomo X frágil eram analisadas 100 células em homens e 200 células em mulheres.

A nomenclatura utilizada na descrição desta casuística foi a recomendada na conferência de Memphis; na prática, adaptações à nomenclatura mais recente foram necessárias apenas em alguns casos de aberração estrutural, como nos casos de deficiência cromossômica, em que, por exemplo, a notação *4p-* foi modificada para *del(4p)*.

Foram examinados de modo mais detalhado 140 casos de aberração estrutural, verificando se a aberração era herdada ou não, e, em caso positivo, se a herança era materna ou paterna.

A comparação da frequência das diversas aberrações cromossômicas no decorrer dessas três décadas, bem como a comparação dos resultados deste trabalho com outros

publicados na literatura pertinente, foram feitas por meio do teste do  $\chi^2$ , com grau de significância ( $\alpha$ ) de 5% [BEIGUELMAN, 1988]

A fim de proceder à comparação com casuísticas de outros serviços de genética clínica ligados a serviços universitários, foram analisadas primeiramente aquelas citadas na Tabela IV da introdução deste trabalho. Verificou-se que as quatro diferem significativamente quanto à frequência de cariótipos com resultado normal e anômalo ( $\chi^2_{(GL=3)} = 75,82$ ;  $P < 0,001$ ) e também quanto à distribuição das diferentes aberrações cromossômicas observadas ( $\chi^2_{(GL=9)} = 40,85$ ;  $P < 0,001$ ). No entanto, não houve diferença significativa quanto à distribuição dos aberrações cromossômicas entre as três mais recentes: as de MILIA *et al.* [1984], YOUNG *et al.* [1984] e AL HUSAIN & ZAKI [1999] ( $\chi^2_{(GL=6)} = 6,60$ ;  $P = 0,36$ ). Assim sendo, foi possível considerá-las em conjunto, agrupando os dados em uma única amostra.

Embora os sítios frágeis sejam considerados distintos das aberrações estruturais, AL HUSAIN & ZAKI (1999) incluíram os casos de sítio frágil do cromossomo X entre as aberrações estruturais, e não foi possível encontrar, nos artigos de MILIA *et al.* (1984) e de YOUNG *et al.* (1984), menção a se foram detectados e como haviam sido classificados casos de sítio frágil do cromossomo X. Assim sendo, e uma vez que é pequeno o número de pacientes com esse diagnóstico citogenético, optamos por incluí-los entre os casos de aberração estrutural para realizar a análise estatística.

Por sua vez, a comparação entre a proporção das diferentes aberrações numéricas observadas no LCH e aquela encontrada ao nascimento tomou por base o estudo citogenético de 34.910 recém-nascidos publicado no início dos anos 90 por NIELSEN & WOHLERT [1991], no qual foi possível obter detalhes suficientes para a comparação das diversas anomalias cromossômicas isoladamente.

## **V. Resultados**

## 1. Análise da casuística do Laboratório de Citogenética Humana – Departamento de Genética Médica – FCM - UNICAMP

### - Aspectos Gerais

No total da casuística, observou-se aberrações cromossômicas em 37,9% dos exames realizados. A distribuição dos cariótipos com resultado normal e anômalo mostrou-se praticamente a mesma ao longo dos anos, com cerca de 38% de resultados anormais ( $\chi^2_{(GL=2)}=0,132$ ;  $P=0,94$ ) (Tabela V; Fig. 10). Entre esses últimos, houve um predomínio acentuado das aberrações numéricas (3,3:1 no total da amostra).

No que se refere aos cariótipos com resultado normal, observou-se um desvio significativo na razão de sexo, com predominância do sexo masculino, no total dos casos analisados (1.380M:1.256F) ( $\chi^2_{(GL=1)} = 5,8$ ;  $0,02 > P > 0,01$ ). Quando se analisa as três épocas isoladamente, verifica-se que esse desvio só foi significativo nos anos 80 (439M:358F) ( $\chi^2_{(GL=1)} = 8,2$ ;  $P < 0,01$ ) (Tabela V; Figura 11).

A distribuição das aberrações numéricas e estruturais modificou-se significativamente nos últimos 30 anos às custas de um aumento progressivo na frequência de anomalias estruturais e de uma diminuição das numéricas ( $\chi^2_{(GL=4)} = 26,95$ ;  $P < 0,001$ ) (Tabela V; Figura 12). Esse aumento ocorreu principalmente entre os anos 70 e 80, já que a frequência de aberrações numéricas, estruturais, e de cariótipos normais não se modificou significativamente entre os anos 80 e 90 ( $\chi^2_{(GL=2)} = 2,95$ ;  $P = 0,23$ ).

Dentre as aberrações numéricas (Tabela VI), predominaram acentuadamente as trissomias autossômicas, e essa predominância se acentuou com o passar do tempo. Entre as trissomias autossômicas, por sua vez, a síndrome de Down respondeu por cerca de 95% dos casos. A frequência das aneuploidias de cromossomos sexuais (que corresponderam a cerca de 16% das aberrações numéricas no total da amostra) diminuiu ao longo do tempo, a ponto de, nos anos 90, ser praticamente a metade da observada nos anos 70.

Já no que se refere às aberrações estruturais, observou-se que as desequilibradas predominaram acentuadamente sobre as equilibradas. Embora tenha havido um aumento na proporção das aberrações equilibradas ao longo do tempo (de 15,4% nos anos 70 para

22,4% nos anos 90), esse aumento não é estatisticamente significativo ( $\chi^2_{(GL=2)} = 0,84$ ;  $P=0,66$ ).

Entre as aberrações estruturais equilibradas, predominaram as inversões (particularmente as inversões pericêntricas do cromossomo 9), seguindo-se as translocações. Entre essas últimas, as recíprocas foram mais frequentes que as robertsonianas. Quanto às aberrações estruturais desequilibradas, predominaram os cromossomos marcadores, seguidos de deficiências, trissomias parciais, translocações robertsonianas, isocromossomos e cromossomos em anel. Observou-se, ainda, que a partir dos anos 80 houve não só um aumento no número de aberrações estruturais diagnosticadas, mas também uma maior diversidade de diagnósticos (Tabela VI).

Entre os 1.031 casos de síndrome de Down no total da amostra, 955 (92,6%) eram de trissomia livre e universal, 33 (3,2%) mosaicos, e 43 (4,2%) decorrentes de translocações robertsonianas desequilibradas envolvendo o cromossomo 21. Ao longo do tempo houve modificações significativas nessas frequências ( $\chi^2_{(GL=4)} = 11,81$ ;  $P=0,02$ ); de fato, os casos de mosaïcismo e de translocação robertsoniana corresponderam, nos anos 70, a 8,0 e 4,4%, nos anos 80 a 3,7 e 5,0%, e nos anos 90 a 2,1 e 3,7%, respectivamente. A proporção de casos de translocação em relação aos demais foi semelhante nas três décadas analisadas ( $\chi^2_{(GL=2)} = 0,82$ ;  $P=0,66$ ); por outro lado, houve queda significativa na frequência de casos de trissomia do 21 em mosaico em relação aos demais ( $\chi^2_{(GL=2)} = 10,86$ ;  $P<0,01$ ).

Observou-se, ainda, entre os casos de síndrome de Turner, uma frequência progressivamente menor de cariótipos 45,X associada a um aumento progressivo dos casos de aberração estrutural (com ou sem mosaïcismo). De fato, nas 3 décadas analisadas, a frequência de cariótipos 45,X e a de aberrações estruturais passa, respectivamente, de 55% e 3,7% (anos 70) para 41,5% e 29,2% (anos 80) e para 27,9% e 42,3% (anos 90).

### **- Origem das Aberrações Estruturais**

No conjunto dos casos de aberração estrutural em que foi estudado o cariótipo dos genitores, a anomalia havia sido herdada em somente cerca de 31%; destes, 72% eram de

herança materna. A frequência de casos herdados foi maior nas inversões (73% dos casos) e translocações (40%), e menor nas trissomias parciais (27%) e deficiências (13%) (Tabela VII).

## **2. Comparação com outras casuísticas de laboratórios de citogenética humana ligadas a serviços de genética clínica**

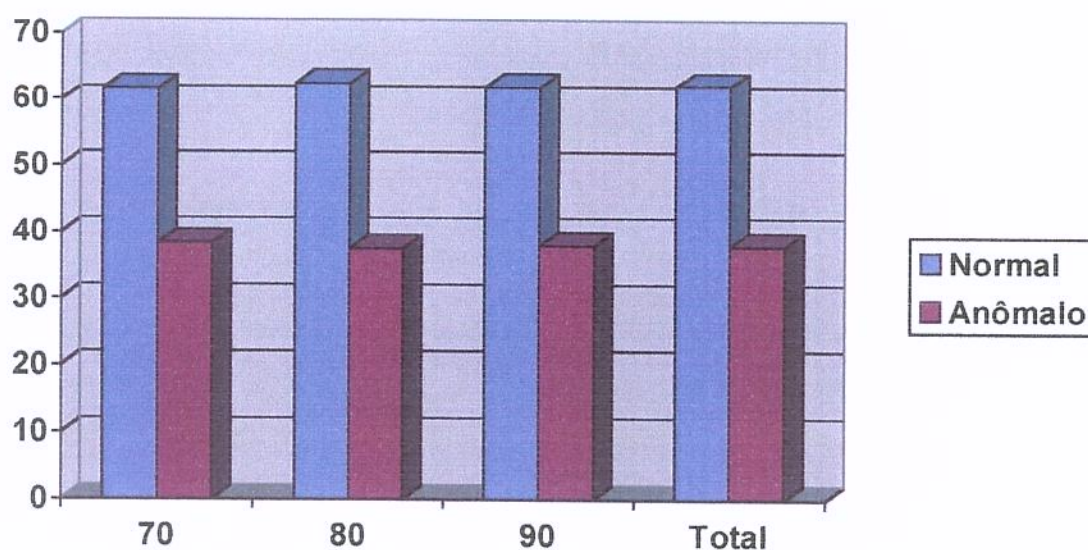
Em comparação com as casuísticas de MILIA *et al.* [1984], YOUNG *et al.* [1984] e AL HUSAIN & ZAKI [1999] consideradas em conjunto, no LCH da UNICAMP observou-se um predomínio mais acentuado de trissomias autossômicas, bem como uma menor frequência de aberrações estruturais. Essas diferenças são estatisticamente significativas ( $\chi^2_{(GL=3)} = 34,32$ ;  $P < 0,001$ ), e o mesmo se observa quando comparamos o conjunto das três casuísticas com os resultados encontrados apenas nos anos 90 ( $\chi^2_{(GL=3)} = 33,15$ ;  $P < 0,001$ ) (Tabela VIII, Figura 13).

## **3. Comparação entre a distribuição das diferentes aberrações numéricas observadas neste trabalho e aquela encontrada em recém-nascidos.**

A comparação com a amostra de recém-nascidos estudada por NIELSEN & WOHLERT [1991] revelou diferenças expressivas com a proporção das diferentes aberrações numéricas observadas em nossa casuística. Houve uma proporção acentuadamente maior de casos de trissomia 21 e de Síndrome de Turner associada a uma menor proporção das demais trissomias autossômicas e das demais aneuploidias de cromossomos sexuais. Embora os dados que se encontram na Tabela IV e na Figura 15 não exijam análise estatística, esta comprovou que essas diferenças são altamente significativas ( $\chi^2_{(GL=7)} = 373,52$ ;  $P < 0,001$ ).

**Tabela V:** Distribuição do resultado dos exames de cariótipo analisados no LCH – UNICAMP segundo a época da sua realização (estudo feito com base em casos-índice).

| RESULTADOS              | 70-79              | 80-89              | 90-99              | TOTAL                |
|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| <b>Cariótipo Normal</b> | <b>263 (61,7%)</b> | <b>797 (62,5%)</b> | <b>1.576 (62%)</b> | <b>2.636 (62,1%)</b> |
| <i>46,XY</i>            | <i>130 (30,5%)</i> | <i>439 (34,4%)</i> | <i>811 (31,9%)</i> | <i>1.380 (32,5%)</i> |
| <i>46,XX</i>            | <i>133 (31,2%)</i> | <i>358 (28,1%)</i> | <i>765 (30,1%)</i> | <i>1.256 (29,6%)</i> |
| <b>Aberrações</b>       | <b>163 (38,3%)</b> | <b>478 (37,5%)</b> | <b>967 (38%)</b>   | <b>1.608 (37,9%)</b> |
| <i>Numéricas</i>        | <i>150 (35,2%)</i> | <i>372 (29,2%)</i> | <i>713 (28,0%)</i> | <i>1.235 (29,1%)</i> |
| <i>Estruturais</i>      | <i>13 (3,1%)</i>   | <i>106 (8,3%)</i>  | <i>254 (10,0%)</i> | <i>373 (8,8%)</i>    |
| <b>Total</b>            | <b>426</b>         | <b>1.275</b>       | <b>2.543</b>       | <b>4.244</b>         |



**Figura 10-** Distribuição percentual dos cariótipos normais e anômalos nas três décadas analisadas e no total da amostra.

**Tabela VI:** Distribuição dos casos de aberrações cromossômicas diagnosticadas no LCH – UNICAMP segundo a época de sua realização.

| <b>ABERRAÇÕES</b>                          | <b>70-79</b>      | <b>80-89</b>       | <b>90-99</b>       | <b>TOTAL</b>         |
|--------------------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| <b>NUMÉRICAS</b>                           | <b>150</b>        | <b>372</b>         | <b>713</b>         | <b>1.235</b>         |
| <b>Trissomias autossômicas</b>             | <b>114 (76%)</b>  | <b>296 (79,6%)</b> | <b>624 (87,5%)</b> | <b>1.034 (83,7%)</b> |
| + 21                                       | 108               | 286                | 594                | 988                  |
| - sem mosaicismo                           | 99                | 275                | 581                | 955                  |
| - em mosaico                               | 9                 | 11                 | 13                 | 33                   |
| + 18                                       | 3                 | 4                  | 20                 | 27                   |
| + 13                                       | 1                 | 4                  | 8                  | 13                   |
| + 8 (mosaico)                              | 2                 | 1                  | 2                  | 5                    |
| + 9 (mosaico)                              | -                 | 1                  | -                  | 1                    |
| <b>Aneuploidias de cromossomos sexuais</b> | <b>35 (23,3%)</b> | <b>73 (19,6%)</b>  | <b>87 (12,2%)</b>  | <b>195 (15,8%)</b>   |
| Fenótipo feminino                          | 29                | 53                 | 70                 | 152                  |
| <i>Síndrome de Turner</i>                  | 26                | 46                 | 64                 | 136                  |
| - 45,X                                     | 15                | 27                 | 31                 | 73                   |
| - mosaico <sup>1</sup>                     | 11                | 19                 | 33                 | 63                   |
| 47,XXX                                     | 3                 | 7                  | 4                  | 14                   |
| - sem mosaicismo                           | 3                 | 3                  | -                  | 6                    |
| - em mosaico                               | -                 | 4                  | 4                  | 8                    |
| 48,XXXX                                    | -                 | -                  | 2                  | 2                    |
| Fenótipo masculino                         | 6                 | 20                 | 17                 | 43                   |
| <i>Síndrome de Klinefelter</i>             | 6                 | 17                 | 17                 | 40                   |
| - 47,XXY                                   | 5                 | 11                 | 15                 | 31                   |
| - quadros Klinefelterianos <sup>2</sup>    | 1                 | 6                  | 2                  | 9                    |
| 47,XYY                                     | -                 | 3                  | -                  | 3                    |
| <b>Outros</b>                              | <b>1 (0,7%)</b>   | <b>3 (0,8%)</b>    | <b>2 (0,3%)</b>    | <b>6 (0,5%)</b>      |
| Aneuploidia dupla                          | 1                 | 3                  | -                  | 4                    |
| Tetraploidia                               | -                 | -                  | 2                  | 2                    |

(continua)

1= sem aberrações estruturais

2=46,XY/47,XXY; 48,XXXY; 48,XXYY; e 49,XXXXY, entre outros

**Tabela VI** (continuação): Distribuição dos casos de aberrações cromossômicas diagnosticadas no LCH – UNICAMP segundo a época de sua realização.

| <b>ABERRAÇÕES</b>                                         | <b>70-79</b>      | <b>80-89</b>      | <b>90-99</b>       | <b>TOTAL</b>       |
|-----------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| <b>ABERRAÇÕES E ESTRUTURAIS</b>                           | <b>13</b>         | <b>106</b>        | <b>254</b>         | <b>373</b>         |
| <b>Equilibradas</b>                                       | <b>2 (15,4%)</b>  | <b>20 (18,9%)</b> | <b>57 (22,4%)</b>  | <b>79 (21,2%)</b>  |
| Inversões                                                 | 1                 | 12                | 31                 | 44                 |
| <i>inv(9)</i>                                             | -                 | 11                | 26                 | 37                 |
| <i>inv(Y)</i>                                             | 1                 | -                 | 2                  | 3                  |
| <i>inv(2)</i>                                             | -                 | -                 | 1                  | 1                  |
| <i>inv(7)</i>                                             | -                 | 1                 | 1                  | 2                  |
| <i>inv(8)</i>                                             | -                 | -                 | 1                  | 1                  |
| Translocações                                             | 1                 | 8                 | 25                 | 34                 |
| <i>Robertsonianas</i>                                     | -                 | 1                 | 8                  | 9                  |
| - envolvendo o 21                                         | -                 | 1                 | -                  | 1                  |
| - outras                                                  | -                 | -                 | 8                  | 8                  |
| <i>Recíprocas</i>                                         | 1                 | 7                 | 17                 | 25                 |
| Inserções                                                 | -                 | -                 | 1                  | 1                  |
| <b>Desequilibradas</b>                                    | <b>11 (84,6%)</b> | <b>86 (81,1%)</b> | <b>197 (77,6%)</b> | <b>294 (78,8%)</b> |
| Cromossomos marcadores                                    | 1                 | 12                | 44                 | 57                 |
| <i>Associados a aberrações numéricas de crom. sexuais</i> | 1                 | 6                 | 13                 | 20                 |
| - em mosaico                                              | 1                 | 4                 | 12                 | 17                 |
| - sem mosaicismo                                          | -                 | 2                 | 1                  | 3                  |
| <i>Outros</i>                                             | 0                 | 6                 | 31                 | 37                 |
| Deficiências                                              | 2                 | 26                | 28                 | 56                 |
| <i>del(4p)</i>                                            | -                 | 5                 | 9                  | 14                 |
| <i>del(5p)</i>                                            | 1                 | 3                 | 1                  | 5                  |
| <i>del(Xp ou q) em mosaico</i>                            | -                 | 1                 | 2                  | 3                  |
| <i>outras</i>                                             | 1                 | 17                | 16                 | 34                 |
| Trissomias parciais                                       | 3                 | 13                | 38                 | 54                 |
| <i>Cromossomos derivados</i>                              | 3                 | 13                | 35                 | 51                 |
| <i>duplicações</i>                                        | -                 | -                 | 3                  | 3                  |
| Translocações robertsonianas envolvendo o cromossomo 21   | 5                 | 15                | 23                 | 43                 |

(continua)

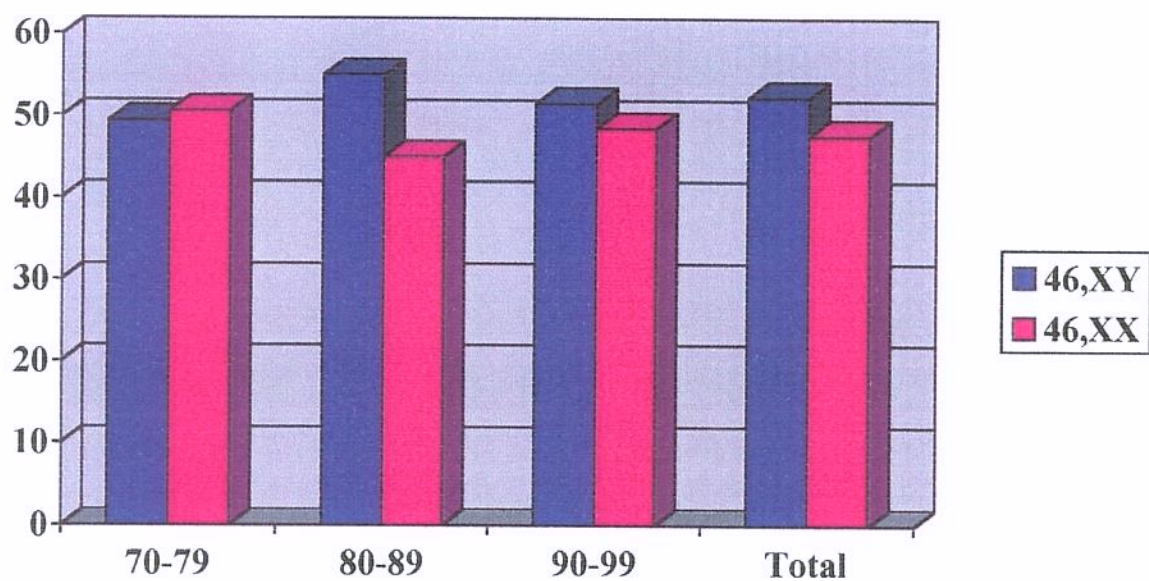
**Tabela VI** (continuação): Distribuição dos casos de aberrações cromossômicas diagnosticadas no LCH – UNICAMP segundo a época de sua realização.

| <b>ABERRAÇÕES</b>        | <b>70-79</b> | <b>80-89</b> | <b>90-99</b> | <b>TOTAL</b> |
|--------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Isocromossomos           | -            | 9            | 24           | 33           |
| <i>i(Xq)</i>             | -            | 8            | 20           | 28           |
| - em mosaico             | -            | 8            | 13           | 21           |
| - sem mosaicismo         | -            | -            | 7            | 7            |
| <i>i(12p)</i>            | -            | -            | 2            | 2            |
| <i>i(18p)</i>            | -            | 1            | 1            | 2            |
| <i>i(21q)</i>            | -            | -            | 1            | 1            |
| Cromossomos em anel      | -            | 2            | 11           | 13           |
| <i>r(X) em mosaico</i>   |              | 2            | 6            | 8            |
| <i>r(6)</i>              |              | -            | 1            | 1            |
| <i>r(7)</i>              |              | -            | 1            | 1            |
| <i>r(14)</i>             |              | -            | 1            | 1            |
| <i>r(18)</i>             |              | -            | 1            | 1            |
| <i>r(21)</i>             |              | -            | 1            | 1            |
| Outros                   | -            | 2            | 3            | 5            |
| <b>SÍTIO FRÁGIL DE X</b> | -            | 7            | 26           | 33           |

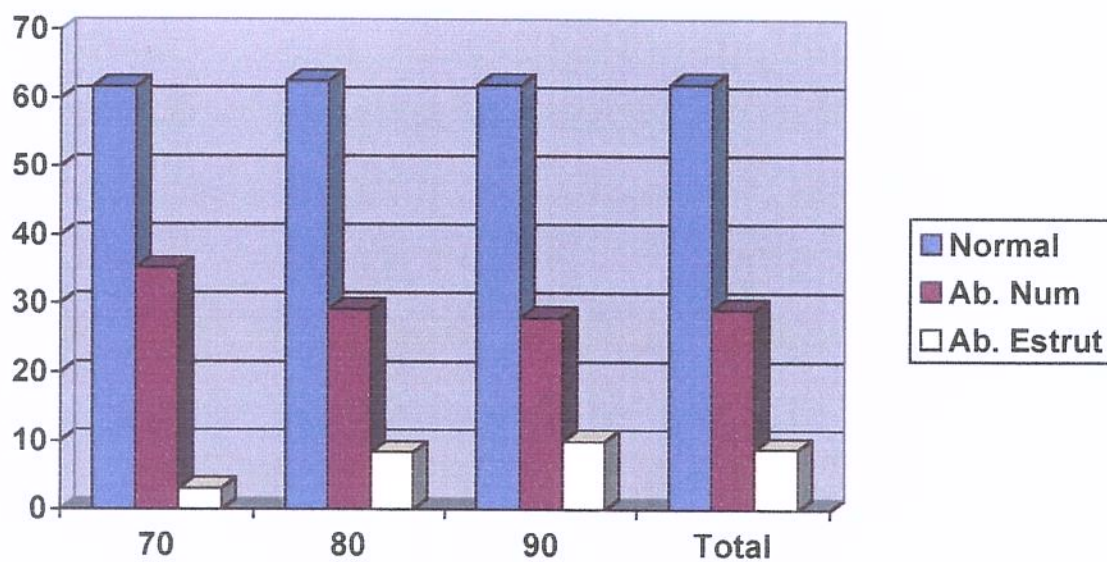
**Tabela VII:** Distribuição dos casos de aberrações cromossômicas estruturais em que foram realizados os exames de cariótipo dos genitores, de acordo com a origem (“de novo”, herança materna ou paterna).

| Aberrações             | Total      | “de novo”             | Herdada              | Herança         |                 |
|------------------------|------------|-----------------------|----------------------|-----------------|-----------------|
|                        |            |                       |                      | Mat.            | Pat.            |
| Translocações          | 40         | 24 (60%)              | 16 (40%)             | 15              | 1               |
| <i>robertsonianas</i>  | 22         | 14 (64%)              | 8 (36%)              | 8               | -               |
| <i>equilibradas</i>    | 1          | 1                     | -                    | -               | -               |
| <i>desequilibradas</i> | 21         | 13                    | 8                    | 8               | -               |
| <i>recíprocas</i>      | 18         | 10 (55%)              | 8 (45%)              | 7               | 1               |
| Cromoss. Marcador      | 21         | 14 (67%)              | 7 (33%)              | 5               | 2               |
| Deficiências           | 38         | 33 (87%)              | 5 (13%)              | 4               | 1               |
| <i>del (4p)</i>        | 12         | 12 (100%)             | -                    | -               | -               |
| <i>del (5p)</i>        | 4          | 2 (50%)               | 2 (50%)              | 1               | 1               |
| <i>outras</i>          | 22         | 19 (86%)              | 3 (14%)              | 3               | -               |
| Trissomias Parciais    | 22         | 16 (73%) <sup>1</sup> | 6 (27%) <sup>2</sup> | 5               | 1               |
| Inversões              | 11         | 3 (27%)               | 8 (73%)              | 2               | 6               |
| <i>inv(9)</i>          | 8          | 3 (37,5%)             | 5 (62,5%)            | 2               | 3               |
| <i>inv(Y)</i>          | 1          | -                     | 1                    | -               | 1               |
| <i>inv(2)</i>          | 1          | -                     | 1                    | -               | 1               |
| <i>inv(7)</i>          | 1          | -                     | 1                    | -               | 1               |
| Cromoss. em Anel       | 6          | 6                     | -                    | -               | -               |
| Duplicação             | 1          | 1                     | -                    | -               | -               |
| Inserção               | 1          | -                     | 1                    | -               | 1               |
| <b>Total</b>           | <b>140</b> | <b>97 (69,3%)</b>     | <b>43 (30,7%)</b>    | <b>31 (72%)</b> | <b>12 (28%)</b> |

1= adições 2= cromossomos derivados



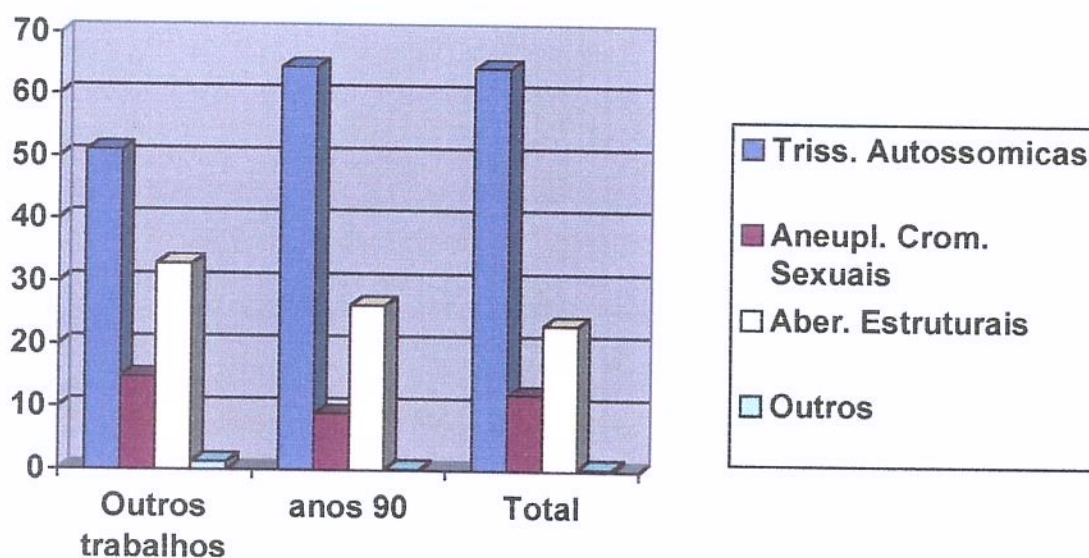
**Figura 11** – Distribuição percentual dos cariótipos masculinos e femininos normais nas três décadas analisadas e no total da amostra.



**Figura 12** – Distribuição percentual dos cariótipos normais, aberrações numéricas e aberrações estruturais nas três décadas analisadas e no total da amostra.

**Tabela VIII.** Comparação entre os dados agrupados de MILIA *et al.* [1984], YOUNG *et al.* [1984] e AL HUSAIN & ZAKI [1999] e aqueles observados nos anos 90 e no total da casuística analisada no presente trabalho.

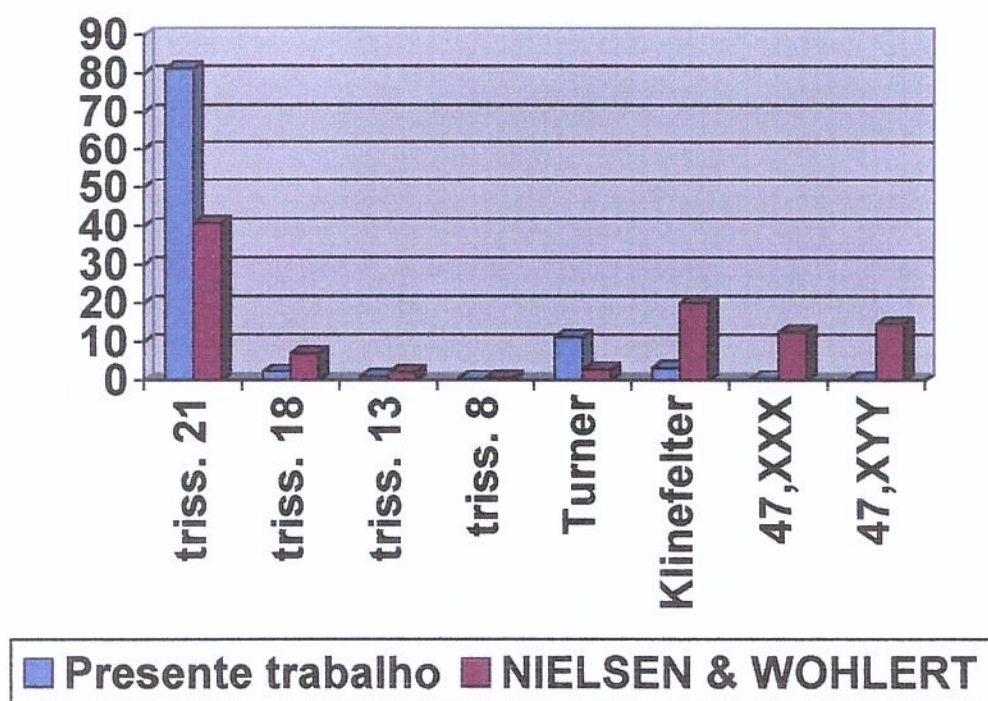
|                                     | Dados agrupados das três casuísticas | Presente trabalho – anos 90 | Presente trabalho – total da amostra |
|-------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| Trissomias autossômicas             | 273 (51,0%)                          | 624 (64,5%)                 | 1034 (64,3%)                         |
| Aneuploidias de cromossomos sexuais | 79 (14,8%)                           | 87 (9,0%)                   | 195 (12,1%)                          |
| Aberrações estruturais              | 176 (32,9%)                          | 254 (26,3%)                 | 373 (23,2%)                          |
| Outros                              | 7 (1,3%)                             | 2 (0,2%)                    | 6 (0,4%)                             |
| <b>Total</b>                        | <b>535</b>                           | <b>967</b>                  | <b>1608</b>                          |



**Figura 13** – Distribuição percentual dos diferentes tipos de aberrações cromossômicas detectadas em outras casuísticas de laboratórios de citogenética humana (dados agrupados de MILIA *et al.* [1984], YOUNG *et al.* [1984] e AL HUSAIN & ZAKI [1999]) e no presente trabalho (nos anos 90 e no total da casuística).

**Tabela IX:** Comparação entre o estudo realizado por NIELSEN & WOHLERT [1991] numa amostra de recém-nascidos e o presente trabalho.

| Aberração cromossômica | Presente trabalho | NIELSEN & WOHLERT, 1991 |
|------------------------|-------------------|-------------------------|
| Trissomia 21           | 988 (81,12%)      | 59 (40,69%)             |
| Síndrome de Turner     | 136 (11,16%)      | 4 (2,76%)               |
| S. de Klinefelter      | 40 (3,28%)        | 29 (20%)                |
| Trissomia 18           | 27 (2,22%)        | 10 (6,9%)               |
| Trissomia 13           | 13 (1,07%)        | 3 (2,07%)               |
| 47,XXX                 | 6 (0,49%)         | 18 (12,41%)             |
| Trissomia 8            | 5 (0,41%)         | 1 (0,69%)               |
| 47,XYY                 | 3 (0,25%)         | 21 (14,48%)             |
| <b>Total</b>           | <b>1218</b>       | <b>145</b>              |



**Figura 14** - Distribuição percentual dos diferentes tipos de aberração cromossômica numérica no presente trabalho e no estudo de NIELSEN & WOHLERT [1991].

## **VI. Discussão**

A frequência de cariótipos anômalos observada no presente trabalho, que se manteve em torno de 38% ao longo dos últimos 30 anos, foi superior às frequências observadas em todas as casuísticas apresentadas na Tabela IV (de 13,4 a 28,3%). Na interpretação desse achado deve-se levar em consideração que, em nosso serviço, as limitações à coleta de exames impostas pelas escassez crônica de recursos no LCH fazem com que a indicação do exame de cariótipo seja feita exclusivamente pelos geneticistas do Serviço de Genética Clínica (e não por médicos de outros setores da área de saúde da universidade), e se restrinja aos casos em que há maior probabilidade de detecção de uma aberração cromossômica.

A predominância de indivíduos do sexo masculino entre aqueles cujo resultado de cariótipo foi normal deve-se, provavelmente, à maior frequência de indivíduos desse sexo entre os casos de retardamento mental, que, por sua vez, é causa frequente de encaminhamento ao SGC. Curiosamente, essa predominância não foi significativa nos anos 90-99; uma possível explicação para esse fato é que tenha sido contrabalançada pelo grande número de exames feitos a partir dessa época no ambulatório do GIEDDS em meninas com baixa estatura, para investigação de Síndrome de Turner.

Apesar do predomínio evidente das aberrações numéricas, observou-se, em nosso serviço, um aumento acentuado (tanto quantitativo quanto qualitativo) das aberrações estruturais a partir dos anos 80, quando foram definitivamente implantadas as técnicas de bandamento cromossômico na rotina laboratorial, e uma pequeno aumento adicional (não significativo do ponto de vista estatístico) nos anos 90, quando foram aprimoradas as técnicas de distensão e de detecção do sítio frágil do cromossomo X, já que esses aperfeiçoamentos técnicos permitiram a detecção de aberrações cromossômicas mais complexas.

No entanto, esse aumento significativo na detecção de anomalias estruturais entre os anos 70 e 80 não se acompanhou, como seria de se esperar, de uma queda na proporção de cariótipos normais (grupo nos quais estariam anteriormente aberrações estruturais subdiagnosticadas) e de aumento na frequência do total de cariótipos anômalos. Houve, na verdade, uma manutenção da proporção de cariótipos normais e uma queda na frequência de aberrações numéricas, o que sugere uma modificação concomitante no perfil dos

pacientes atendidos e na indicação dos exames cromossômicos. Além disso, uma das causas de diminuição na frequência de aberrações numéricas poderia ser a “migração” de diagnósticos de Síndrome de Turner 45,X para os de aberração estrutural de cromossomo sexuais, em vista do maior cuidado na análise desses casos, tanto no que se refere a estudo com bandas quanto ao aumento do número de metáfases analisadas como rotina [MACIEL-GUERRA, 1998].

A predominância cada vez maior das trissomias autossômicas, cujo contingente mais expressivo é composto pelos casos de Síndrome de Down, deve-se não só à sua maior incidência ao nascimento mas também, certamente, à maior facilidade diagnóstica em decorrência do quadro clínico característico. Por outro lado, as aneuploidias de cromossomos sexuais vêm diminuindo sua participação entre as aberrações numéricas. Isso em parte pode ser devido à detecção de maior número de casos de aberração estrutural entre as pacientes com Síndrome de Turner, como já mencionado acima, mas tem havido ainda um declínio na frequência do diagnóstico das aneuploidias de cromossomos sexuais com fenótipo masculino.

Uma vez que, desde 1989, há no SGC um ambulatório específico para atendimento dos casos de intersexo e hipogonadismo (GIEDDS), o que facilita o encaminhamento desses pacientes, deve-se considerar que, de fato, os casos de S. de Klinefelter estejam sendo subdiagnosticados na população. Por sua vez, os casos de triplo X e duplo Y passam despercebidos, em sua grande maioria, em decorrência de sua pouca expressão fenotípica.

As aberrações estruturais equilibradas são 3 a 4 vezes mais frequentes que as desequilibradas ao nascimento (Tabela II); nesta casuística, a situação foi exatamente a inversa: as aberrações desequilibradas foram 3 a 4 vezes mais frequentes. Uma vez que grande parte dos casos são averiguados no SGC em decorrência da presença de anomalias congênitas, é de fato mais provável a averiguação de aberrações estruturais desequilibradas.

Entre as aberrações equilibradas predominam as inversões pericêntricas do cromossomo 9, considerada por alguns autores como um polimorfismo sem expressão fenotípica, enquanto que outros questionam se sua associação com determinadas condições clínicas é de fato casual [SASAGAWA *et al.*, 1998; AMIEL *et al.*, 2001].

De grande importância na prática clínica é a constatação de que em aproximadamente 2/3 dos casos de aberrações cromossômicas estruturais em que foi realizado o exame de cariótipo dos genitores a anomalia não havia sido herdada, havendo, portanto, baixo risco de recorrência familiar. Dentre os casos herdados, 73% eram de origem materna; a predominância da origem materna das aberrações estruturais vem sendo observada em outros estudos, como o de FARAUT *et al.* [2000]. Esse achado é condizente com a hipótese de que aberrações estruturais que são compatíveis com a fertilidade no sexo feminino podem estar associadas a esterilidade no sexo masculino [LIPPMAN-HAND & VEKEMANS, 1983].

A comparação com casuísticas semelhantes publicadas na literatura pertinente mostra que, em nosso meio, a Síndrome de Down (principal trissomia autossômica) responde por uma maior parcela das aberrações cromossômicas diagnosticadas, e que o contingente de aberrações estruturais é inferior ao de outros laboratórios. Entre as causas dessas diferenças deve estar a necessidade, já mencionada, de restringir a indicação de exames citogenéticos aos casos com maior probabilidade de detecção de anomalias cromossômicas. No entanto, não se pode deixar de considerar que haja influência de peculiaridades da população atendida em nosso serviço em relação à indicação da análise cromossômica. Finalmente, deve-se registrar a hipótese formulada por YOUNG *et al.* [1984], de que a incidência de aberrações estruturais em diferentes populações varie em decorrência da diferente susceptibilidade dessas populações a agentes clastogênicos e do grau de exposição a esses agentes.

A frequência com que são averiguadas determinadas aberrações cromossômicas em pacientes atendidos em serviços de Genética Clínica depende de alguns fatores: em primeiro lugar, da gravidade das anomalias congênitas apresentadas pela criança: quanto mais grave o quadro, mais provável que a criança venha a falecer antes de ser avaliada em um serviço de referência. Isso é particularmente verdadeiro em países como o nosso, em que são precários os serviços de neonatologia fora dos grandes centros, e em que é bastante reduzido o número de laboratórios de citogenética humana. Por outro lado, quanto menor a expressão fenotípica de uma determinada aberração cromossômica, menos provável será sua averiguação.

Em segundo lugar, depende também da ênfase dada pelo serviço às diferentes patologias da esfera de atuação do geneticista clínico (anomalias congênitas múltiplas, retardamento mental, distúrbios da diferenciação sexual, infertilidade), o que, por sua vez, determina a frequência com que esses casos são encaminhados pelos demais especialistas. Finalmente, depende ainda das condições técnicas de cada laboratório, tanto no que se refere à padronização do número de metáfases analisadas em cada caso, quanto à utilização das técnicas convencionais de bandamento cromossômico, técnicas especiais de distensão cromossômica, evidenciamento de sítios frágeis e estudos de fragilidade cromossômica, uso de citogenética molecular (hibridização *in situ*), e a extensão do estudo cromossômico a fibroblastos, quando necessário.

Essas distorções de averiguação ficam ainda mais evidentes na comparação com a incidência das diferentes aberrações numéricas ao nascimento: boa parte dos casos de trissomia 18 e 13, letais no período neonatal, e boa parte dos casos de aneuploidias de cromossomos sexuais, de expressão fenotípica mais leve, não chegam a ser averiguados no SGC. Com isso, predominam os casos de Síndrome de Down e de Turner, a primeira em decorrência do quadro dismórfico característico, e a segunda por baixa estatura e hipogonadismo, que acabam determinando o encaminhamento ao serviço de referência no hospital universitário. Não se pode deixar de considerar, também, a hipótese de que a existência de ambulatórios específicos para atendimento de pacientes com Síndrome de Down e para investigação de casos com suspeita clínica de Síndrome de Turner tenha contribuído para essa distorção.

A frequência de mosaicismismo entre os casos de síndrome de Down foi de 3,2% do total de casos de trissomia 21, superior à esperada, de 2 a 3% [MUELLER & YOUNG, 1998]. De fato, GIRAUD & MATTEI (1975), analisando os resultados do exame citogenético de 4.760 pacientes com síndrome de Down, estudados em 22 serviços europeus, encontrou 2,7% de mosaicos e 4,8% de translocações, e a frequência semelhante foi encontrada por VERMA *et al.* (1991), de 2,6% de mosaicos e 4% de translocações em 645 pacientes de Nova Deli, na Índia. No entanto, quando se analisa as três décadas separadamente, verifica-se que houve uma queda significativa na frequência de mosaicos ao longo do tempo, passando de 8,0% nos anos 70 para 3,7% nos anos 80 e 2,1% nos anos 90, valor este que está dentro do esperado.

Uma maior frequência de mosaicismo também foi encontrada nos anos 70 por SALDANHA (1972) (4,5% de mosaicos dentre 89 pacientes brasileiros) e por KOCH (1977) (4,7% em 557 pacientes alemães). Para explicar essas diferenças pode-se considerar a existência de distorções de averiguação, mas também de diferenças na qualidade da análise citogenética, o que, na casuística analisada no presente trabalho, evidencia-se pelo fato da queda na frequência de mosaicismo ser concomitante à melhoria das condições laboratoriais. De fato, as técnicas de bandamento G foram introduzidas na rotina laboratorial no início dos anos 80, porém só passaram a ser aplicadas rotineiramente aos casos de suspeita clínica de síndrome de Down em meados da década de 80. Até então, esses exames continuaram a ser analisados com a coloração usual; essa mudança na análise explicaria a primeira queda, mais acentuada, de 8 para 3,7% dos anos 70 para os anos 80, e também a segunda queda, de 3,7% para 2,1%, dos anos 80 para os anos 90. Pode-se supor que com a análise em coloração usual a perda aleatória de um cromossomo do grupo G em uma metáfase rompida fosse, *a priori*, interpretada como mosaicismo com linhagem normal (com dissomia do cromossomo 21).

Também foi frequente o achado de mosaicismo entre os casos de síndrome de Turner. Como salientado por MACIEL-GUERRA (1998), ao analisar a casuística de síndrome de Turner do Departamento de Genética Médica da FCM – UNICAMP, no decorrer das últimas três décadas houve redução significativa na proporção de casos 45,X e aumento na frequência de aberrações estruturais, tanto em cariótipos homogêneos quanto em mosaico com outras linhagens, o que deve refletir o aperfeiçoamento ocorrido na análise citogenética, inicialmente pela implementação de técnicas de bandamento nos exames de rotina, e posteriormente pelo aumento no número de metáfases analisadas.

A análise da casuística do LCH traz várias indicações das distorções que envolvem a averiguação das aberrações cromossômicas em nosso meio. Demonstra, portanto, que devem ser envidados esforços no sentido não só de ampliar a oferta de exames citogenéticos, mas também de atuar junto aos profissionais que lidam com as diversas condições médicas que constituem indicações para análise cromossômica.

## **VII. Conclusões**

Em uma parcela expressiva (38%) dos exames de cariótipo realizados no LCH de 1970 a 1999 foi detectada uma aberração cromossômica, e essa proporção não se modificou ao longo do tempo, o que pode se dever a um maior rigor na indicação desses exames.

Houve predomínio das aberrações numéricas sobre as estruturais (3,3:1), com aumento progressivo na frequência e na diversidade dessas últimas no decorrer das três décadas analisadas. Manteve-se, porém, a proporção de cariótipos com resultado normal, e houve uma queda na frequência das aberrações numéricas, sugerindo que tenha havido modificações no perfil dos pacientes atendidos, na indicação de exames citogenéticos, ou mesmo “migração” das pacientes com Síndrome de Turner para o grupo das aberrações estruturais.

Entre as aberrações numéricas, houve um predomínio acentuado da Síndrome de Down e uma queda progressiva na frequência das aneuploidias de cromossomos sexuais, o que pode ser explicado pelas diferenças na gravidade da expressão clínica nesses casos, e ainda pelo aperfeiçoamento da análise citogenética nos casos de Síndrome de Turner.

Entre as aberrações estruturais, houve um predomínio acentuado das desequilibradas sobre as equilibradas, refletindo a averiguação desses casos a partir de condições patológicas investigadas em um serviço de genética clínica. Nas situações em que foi possível estudar o cariótipo dos genitores, a anomalia havia sido herdada em cerca de 31% dos casos, sendo 72% de herança materna.

Comparando-se o presente trabalho com outras casuísticas, verifica-se, em nosso meio, um predomínio mais acentuado de casos de Síndrome de Down e uma menor proporção de aberrações estruturais, refletindo diferenças não só na averiguação como também, possivelmente, na qualidade da análise cromossômica.

As distorções de averiguação decorrentes das diferenças na gravidade da expressão fenotípica tornam-se mais evidentes quando se compara a frequência das diversas aberrações numéricas encontradas neste trabalho com aquela observada em recém-nascidos.

Os resultados deste trabalho indicam a necessidade de ampliar a oferta de exames citogenéticos à população, bem como de atuar junto aos profissionais de saúde que lidam com as diversas condições médicas que constituem indicações para análise cromossômica.

## **VIII. Summary**

Recent improvement on primary health care led to a relative increase on the frequency of congenital anomalies due to chromosome aberrations as a cause of morbidity and mortality. Cytogenetic analysis is indicated in cases of multiple congenital anomalies, mental retardation, sex ambiguity or hypogonadism, sterility, infertility, stillbirth, syndromes of chromosome breakage and cancer. The Human Cytogenetics Laboratory (HCL) of the Department of Medical Genetics, Faculty of Medical Sciences, UNICAMP, is one of the few public cytogenetic laboratories on the region of Campinas, SP, and is responsible for the diagnosis of most of the cases of chromosome aberrations in this region. This work was carried out to analyse data from the HCL, in order to estimate the frequency of the various chromosome abnormalities, determine the origin of structural aberrations, compare the results with those from other cytogenetics laboratories linked to clinical genetics services, and compare the distribution of numerical chromosome aberrations with that observed among newborns. Laboratory records from 4,244 karyotypes (1970 through 1999) were reviewed (only index cases were included). The cases were also grouped according to the time when the karyotype was done (in the 70's, 80's or 90's). About 38% of the karyotypes revealed a chromosome aberration. Numerical anomalies predominated over structural aberrations, but there was a progressive increase in the frequency and diversity of the latter. The frequency of normal karyotypes did not change with time, and there was a decrease in the frequency of numerical aberrations. Among them, there was a striking predominance of Down syndrome and a progressive decrease on the frequency of sex chromosome aneuploidies. Unbalanced chromosome aberrations predominated over balanced rearrangements. Among cases of structural abnormalities in which the parents' karyotypes were known, inheritance was observed in 31% (72% of maternal origin). In comparison with other surveys, in this sample there was a higher predominance of Down syndrome and a lower proportion of structural abnormalities; there were also significant differences in the distribution of numerical abnormalities when compared to a newborn screening study. Our results reflect the many ascertainment biases of chromosome aberrations in clinical genetics services. They also point out to the need to extend the availability of cytogenetics services and to assist

physicians by increasing the awareness of the frequencies of chromosome aberrations in certain diagnostic groups.

## **IX. Referências Bibliográficas**

- AL HUSAIN, M.; ZAKI, O. K.: A survey of 1000 cases referred for cytogenetic study to King Khalid University Hospital, Saudi Arabia. **Hum Hered** 49: 208-214, 1999.
- AMIEL, A., SARDOS-ALBERTINI, F., FEJGIN, M.D., SHARONY, R., DIUKMAN, R.B.: Interchromosomal effect leading to an increase in aneuploidy in sperm nuclei in a man heterozygous for pericentric inversion (inv 9) and C-heterochromatin. **J. Hum. Genet.** 46(5):245-250, 2001.
- ARNOLD, J.: Beobachtungen über Kernteilungen in den Zellen der Geschwülste. **Virchows arch. [Pathol. Anat.]** 78, 279, 1879 *apud* VOGEL & MOTULSKY, 1997 (*op. cit.*).
- BEIGUELMAN, B.: **Citogenética Humana**. Cap. 6, Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1982.
- BEIGUELMAN, B.: O teste do Qui-quadrado. In: \_\_\_\_\_ : Curso prático de bioestatística. Revista Brasileira de Genética, Ribeirão Preto, 1988, p.: 59-93.
- BUGGE, M.; BRUUN-PETERSEN, G.; BRONDUM-NIELSEN, K.; FRIEDRICH, U.; HANSEN, J.; JENSEN, P. K. A.; KRISTOFFERSSON, U.; LUNDSTEEN, C.; NIEBUHR, E.; RASMUSSEN, K. R.; RASMUSSEN, K.; TOMMERUP, N.: Disease associated balanced chromosome rearrangements: a resource for large scale genotype-phenotype delineation in man. **J. Med. Genet.** 37: 858-865, 2000.
- BUTLER, M.G.; HAMILL, T.: Blood specimens from patients referred for cytogenetic analysis: Vanderbilt University experience from 1985 to 1992. **Southern Medical Journal** 88(3): 309-314, 1995.
- CASPERSSON, T., de la CHAPELLE, S., FOLEY, G. E., KUDYNOWSKI, J., MODEST, E. J., SIMONSSON, E., WAGH, V., ZECH, L.: Chemical differentiation along metaphase chromosomes. **Exp. Cell Res.** 49: 219, 1968 *apud* VOGEL & MOTULSKY, 1997 (*op. cit.*).
- CASPERSSON, T.; ZECH, L.; JOHANSSON, C.: Differential binding of alkylating fluorochromes in human chromosomes. **Exp. Cell Res.** 60: 315-319, 1970<sup>a</sup>.

- CASPERSSON, T.; ZECH, L.; JOHANSSON, C.; MODEST, R.J.: Identification of human chromosome by DNA-banding fluorescent agents. **Chromosoma** 30:215-228, 1970b.
- CHUDLEY, A.E. & HAGERMAN, R.J.: Fragile X syndrome. **J. Pediat.** 110: 821-831, 1987.
- COLLINS, F.S.: Positional cloning moves from perditiional to traditional. **Nat. Genet.** 9: 347-350, 1995.
- COMINGS, D.E.: The r  ationale for an ordered arrangement of chromatin in the interphase nucleus. **Am. J. Hum. Genet.** 20: 440-460, 1968 *apud* VOGEL & MOTULSKY, 1997 (*op. cit.*).
- CREMER, T.; LANDEGENT, J.; BRIICKNER, A.; SCHOLL, H.P.; SCHARDIN, M.; HAGER, H.D.; DEVILEE, P.; PEARSON, P.; van der PLOEG, M.: Detection of chromosome aberrations in the human interphase nucleus by visualization of specific target DNAs with radioactive and non-radioactive *in situ* hibridization techniques: diagnosis of trisomy 18 with probe L1.84. **Hum. Genet.** 74: 346-352, 1986.
- DUTRILLAUX, B. e LEJEUNE, J.: Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain. **C. R. Acad. Sci. Paris** 272: 2638-2640, 1971.
- EDWARDS, J.H.; HARNDEN, D.G.; CAMERON, A.H.; CROSSE, V.M.; WOLFF, O.H.: A new trisomic syndrome. **Lancet** 1: 787, 1960 *apud* VOGEL & MOTULSKY, 1997 (*op. cit.*).
- ERDTMANN, B.; SALZANO, F.M.; MATTEVI, M.S.: Chromosome studies in patients with congenital malformations and mental retardation. **Humangenetik** 26(4): 297-306, 1975.
- FARAUT, T., MERMET, M.A., DEMONGEOT, J., COHEN, O.: Cooperation of selection and meiotic mechanisms in the production of imbalance in reciprocal translocations. **Cytogenet. Cell Genet.** 88(1-2):15,21, 2000.
- FLEMMING, W.: Beiträge zur kenntnis der Zelle und ihrer Lebenserscheinungen. III **Arch. Mikr. Anat.** 20: 1 (1882).
- FORD, C.E.; HAMERTON, J.L.: The chromosomes of man. **Nature** 178: 1020-1023, 1956 *apud* VOGEL & MOTULSKY, 1997 (*op. cit.*).

- FORD, C.E.; MILLER, O.J.; POLANI, P.E.; ALMEIDA, J.C.; BRIGGS, J.H.: A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). **Lancet** 1: 711-713, 1959 *apud* VOGEL & MOTULSKY, 1997 (*op. cit.*).
- FUNDERBURK, S.J.; SPENCE, M.A.; SPARKES, R.S.: Mental retardation associated with "balanced" chromosome rearrangements. **Am. J. Hum. Genet.** 29: 136-141, 1977.
- GALL, J.G. e PARDUE, M.: Nucleic acid hybridization in cytological preparations, In: **Methods of enymology** (L. Grossman and K. Moldave, eds.) vol. 21, D, 470-480, Academic Press, New York, 1971.
- GELEHRTER, T.D.; COLLINS, F.S.; GINSBURG, D.: Cytogenetics. In: \_\_\_\_\_: Principles of Medical Genetics, 2<sup>a</sup> edição, Williams & Wilkins, Baltimore, 1998, p. 153-194.
- GERMAN, J., ARCHIBALD, R., BLOOM, D.: Chromosomal breakage in a rare and probably genetically determined syndrome of man. **Science** 148: 506, 1965 *apud* VOGEL & MOTULSKY, 1997 (*op. cit.*).
- GIRAUD, F. & MATTEI, J.F.: Aspects épidémiologiques de la trisomie 21. **J. Génét. Hum.** 23:1-30, 1975, *apud* BEIGUELMAN [1982], *op. cit.*
- GOODPASTURE, C. e BLOOM, S.E.: Visualization of nucleolar organizer regions in mammalian chromosomes using silver staining. **Chromosoma** 53: 37-50, 1975.
- HAMERTON, J.L., CANNING, N., RAY, M., SMITH, S.: A cytogenetic survey of 14069 newborn infants. **Clin. Genet.** 8:223-243, 1975.
- HOPMAN, A.H.N.; DUCREN, E. van; KAA, van de; VOOYS, G.P.; RAMAECKERS, F.C.S.: Detection of nemerical chromosome aberrations using in situ hibridization in paraffin sections of routine processed bladder cancer. **Mod. Pathol.** 4: 503-513, 1991.
- ISCN – An International System for Human Cytogenetic. Recomendations of the International Standing Commitee on Human Cytogenetic Nomenclature, 1995.
- JACKY, P.B.; AHUJA, Y.R.; ANYANE-YEBOA, K.; BREG, W.R.; CARPENTER, N.J.; FROSTER-ISKENIUS, U.G.; FRYNS, J.P.; GLOVER, T.W.; GUSTAVSON, K.H.; HOEGERMAN, S.F.: Guidelines for the preparation and analysis of the fragile X chromosome in lymphocytes. **Am. J. Med. Genet.** 38: 400-403, 1991.

- JACOBS, P.A., BAIKIE, A.G., MACGREGOR, T.N., HARNDEN, D.G.: Evidence for the existence of the human "superfemale". **Lancet II**: 423-425, 1959 *apud* VOGEL & MOTULSKY, 1997 (*op. cit.*).
- JACOBS, P.A.: Correlation between euploid structural chromosome rearrangements and mental subnormality in humans. **Nature** **249**: 136-165, 1974.
- JACOBS, P.A., BRUNTON, M., MELVILLE, M. M., BRITTAIN, R. P., MCCLERMONT, W.F.: Aggressive behavior, mental subnormality and the XYY male. **Nature** **208**: 1351-1352, 1965 *apud* VOGEL & MOTULSKY, 1997 (*op. cit.*).
- JACOBS, P. A., STRONG, J. A.: A case of human intersexuality having a possible XXY Sex-determining mechanism. **Nature** **183**: 302-303, 1959 *apud* VOGEL & MOTULSKY, 1997 (*op. cit.*).
- JONES, K.M.: The chromosomal and nuclear location of mouse satellite DNA in individual cells. **Nature** **225**: 312-315, 1970.
- JORDE, L. B.; CAREY, J. C.; WHITE, R. L.: **Genética Médica**. Cap. 6, Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1996.
- KOCH, G.: Die Praxis der Humangenetik. **Ärztliche Praxis** **29**: 2146-2151, 1977, *apud* BEIGUELMAN [1982], *op. cit.*
- LAURITSEN, J.G.: Aetiology of spontaneous abortion. A cytogenetic and epidemiological study of 288 abortuses and their parents. **Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.** **52**:1-29, 1976.
- LEJEUNE, J., GAUTIER, M., TURPIN, M.R.: Étude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. **C. R. Acad. Sci. (Paris)** **248**: 1721-1722, 1959 *apud* VOGEL & MOTULSKY, 1997 (*op. cit.*).
- LEJEUNE, J. LAFOURCADE, J., BERGER, R., VIALATTE, J., ROESWILLWALD, M., SERINGE, P. TURPIN, R.: Trois cas de délétion partielle du bras court d'un chromosome 5. **C. R. Acad. Sci. (Paris)** **257**: 3098-3102, 1963 *apud* VOGEL & MOTULSKY, 1997 (*op. cit.*).
- LIPPMAN-HAND, A.; VEKEMANS, M. : Balanced translocations among couples with two or more spontaneous abortions: are males and females equally likely to be carriers? **Hum. Genet.** **63**(3):252-7, 1983.

- LUBS, H.A.: A marker X chromosome. **Am. J. Hum. Genet.** 21: 231, 1969, *apud* CHUDLEY & HAGERMAN [1987], *op. cit.*
- MACIEL-GUERRA, A.T.: A evolução dos diagnósticos clínico e citogenético da Síndrome de Turner: *cherchez la petite fille*. Tese de livre-docência em Genética Clínica, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, 1998.
- MARTIN, J.P. & BELL, J.: A pedigree of mental defects showing sex-linkage. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry** 6: 154, 1945
- MILIA, A., CARDIA, S., ASTE, A., SANTUCCI, A.R., GENAZZANI, A.R., MAMELI, M.: Cytogenetic study on 282 patients with suspected chromosomal aberration. **Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.** 18:207-210, 1984.
- MOOREHEAD, P. S., NOWELL, P.C., MELLMAN, W.J., BATTIPS, D.M., HUNGERFORD, D. A.: Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. **Exp. Cell Res.** 20: 613-616, 1960 *apud* VOGEL & MOTULSKY, 1997 (*op. cit.*).
- MUELLER R. F.; YOUNG, I. D.: **Emery's Elements of Medical Genetics**. Caps. 3, 12, 10<sup>th</sup>. edition, Churchill Livingstone, 1998.
- NIELSEN, J.; WOHLERT, M.: Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. **Hum Genet** 87(1): 81-83, 1991.
- PAINTER, T.S.: Studies in mammalian spermatogenesis. II. The spermatogenesis of man. **J. Exp. Zool.** 37: 291-321, 1923 *apud* VOGEL & MOTULSKY, 1997 (*op. cit.*).
- PATAU, K.: The identification of individual chromosomes, especially in man. **Am. J. Hum. Genet.** 12: 250-276, 1960 *apud* VOGEL & MOTULSKY, 1997 (*op. cit.*).
- PATAU, K. SMITH, D. W., THERMAN, E., INHORG, S. L., WAGNER, H.P.: Multiple congenital anomaly caused by an extra chromosome. **Lancet** I: 790-793, 1960 *apud* VOGEL & MOTULSKY, 1997 (*op. cit.*).
- PINKEL, D.; STRAUME, T. e GRAY, J.W.: Cytogenetic analysis using quantitative, high-sensitivity, fluorescence hybridization. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 83: 2934-2938, 1986.

- PORTER, J.H.; KHONG, T.Y.; EVANS, M.F.; CHEN, V.T.W. e FLEMING, K.A.: Parvovirus as a cause of hydrops fetalis: Detection by in situ DNA hybridization. **J. Clin. Pathol.** **41**: 381-383, 1988.
- RICHARDSON, A. – Chromosome Analysis. **In**: BARCH, M. J. (ed.) – **The ACT Cytogenetics Laboratory Manual**, second edition, Raven Press, New York, 1991, p. 329-382.
- SALDANHA, P.H.: A genetical and psychological investigation of mongoloids in São Paulo. **Ciência e Cultura** **24**: 654, 1972, *apud* BEIGUELMAN [1982], *op. cit.*
- SASAGAWA, I., ISHIGOOKA, M., KUBOTA, Y., TOMARU, M., HASHIMOTO, T., NAKADA, T.: Pericentric inversion of chromosome 9 in infertile men. **Int. Urol. Nephrol.** **30**(2):203-207, 1998.
- SEABRIGHT, M.: A rapid banding technique for human chromosomes. **Lancet** **2**: 971-972, 1971.
- SEABRIGHT, M.: The use of proteolytic enzymes for the mapping of structural rearrangements in the chromosomes of man. **Chromosoma** **36**: 204-210, 1972.
- SCHINZEL, A.: **Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in man**. De Gruyter, Berlin, 1984, p. 1 – 51.
- SCHROEDER, T.M., ANSCHÜTZ, F., KNOPP, A.: Spontane chromosomenaberrationen bei familiärer Panmyelopathie. **Hum. Genet.** **1**: 194-196, 1964 *apud* VOGEL & MOTULSKY, 1997 (*op. cit.*).
- SLAVOTINEK, A.; RESENBERG, M.; KNIGHT, S.; GAUNT, L.; FERGUSON, W.; KILLORAN, C.; CLAYTON-SMITH, J.; KINGSTON, H.; CAMPBELL, R.H.; FLINT, J.; DONNAI, D.; BIESECKER, L.: Screening for submicroscopic chromosome rearrangements in children with idiopathic mental retardation using microsatellite markers for the chromosome telomeres. **J. Med. Genet.** **36**: 405-411, 1999.
- SPELEMAN, F.; van der AUWERA, B.; MANGELSCHOTS, K.; VERCRUYSSSEN, M.I.; WIEGANT, J.; CRAEN, M.; LEROY, J.: Identification and characterization of normal length nonfluorescent Y chromosomes: cytogenetic analysis, southern hybridization and non-isotopic in situ hybridization. **Hum. Genet.** **85**(6): 569-575, 1990.

- SUMNER, A.T.; EVANS, H.J.; BUCKLAND, R.A.: New technique for distinguishing between human chromosomes. **Nature New Biol.** **232**: 31-32, 1971.
- SUMNER, A.T.: A simple technique for demonstrating centromeric heterochromatin. **Exp. Cell Res.** **75**: 304-306, 1972.
- THERMAN, E. and SUSMAN, M.: In: \_\_\_\_\_: Human Chromosome – Structure, Behavior and Effects. Caps. 4, 9, 29, 3<sup>rd</sup>. edition, Springer-Verlag, 1994.
- THOMPSON, M. W.; McINNES, R.R.; WILLARD, H. F.: **Genética Médica**. Caps. 2, 9, 10, 5<sup>th</sup>. edition, Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1993.
- TIAINEN, M.; HOPMAN, A.; MOESKER, O.; RAMAEKERS, F.; WESSMAN, M.; LAASONEN, A.; PYRHONEN, S.; TAMMILEBTO, L.; MATTSON, K.; KNUUTILA, S.: Intherphase cytogenetics of paraffin sections of malignant pleural mesothelioma. **Cancer Genet. Cytogenet.** **62**: 171-179, 1992.
- TJIO, H.J., LEVAN, A.: The chromosome numbers of man. **Hereditas** **42**: 1-6, 1956 *apud* VOGEL & MOTULSKY, 1997, *op. cit.*
- TOMMERUP, N.: Mendelian cytogenetics. Chromosome rearrangements associated with Mendelian Disorders. **J Med Genet** **30**:713-27, 1993.
- VERMA, R.S., DOSIK, H.: Incidence of major chromosomal abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations. A report of 357 cases. **Clin. Genet.** **17**:305-308, 1980.
- VERMA, I.C.; MATHEW, S.; ELANGO,R.; SHUKLA, A.: Cytogenetic studies in Down syndrome. **Indian Pediatr.** **28**: 991-996, 1991.
- VIEGAS-PÉQUIGNOT, E.; DUTRILLAUX, B; MAGDELENAT, H. e COPPEY-MOISAN, M.: Mapping of single-copy DNA sequences on human chromosome by in situ hibridization with biotinylated probes: Enhancement of detection sensitivity by intensified-fluorescence digital imaging microscopy. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** **85**: 582-586, 1989.

- VOGEL, F. e MOTULSKY, A.G.: The human genome: chromosomes. In: \_\_\_\_\_: Human Genetics – Problems and Approaches, 3ª edição, Springer, Berlim, 1997. p.25-82.
- WARBURTON, D.: *De novo* balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. **Am. J. Hum. Genet.** 49: 995-1013, 1991.
- YOUNG, R. S.; HANSEN, K. L.; SHAPIRO, S. D.; JORGENSEN, R. J.: A high frequency of structural chromosome abnormalities in a south central Texas cytogenetics laboratory. **Am. J. Med. Genetics** 19:347-358, 1984.
- YUNIS, J.J.: High resolution of human chromosomes. – **Science** 191: 1268-1270, 1976.
- YUNIS, J.J.; SAWYER, J.R.; BALL, D.W.: The characterization of high-resolution G-banded chromosomes of man. **Chromosoma** 67(4): 293-307, 1978.
- YUNIS, J.J.; SAWYER, J.R.; BALL, D.W.: G-banding patterns of high-resolution human chromosomes 6 – 22, X, and Y. **Hum. Genet.** 49(3): 291-306, 1979.

## **X. Anexos**

## **X. Anexo I**

**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Caixa Postal 6111  
13083-970 Campinas-S.P.  
Tel. 0\_\_ 19 37888936  
Fax 0\_\_ 19 37888925  
[cep@head.fcm.unicamp.br](mailto:cep@head.fcm.unicamp.br)

PARECER PROJETO N° 226/2000

### **I – IDENTIFICAÇÃO**

**Título do projeto:** “ANÁLISE DA CASUÍSTICA NÃO-ONCOLÓGICA DO  
LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA HUMANA”

**Pesquisador responsável:** ANDRÉA TREVAS MACIEL GUERRA

### **II – OBJETIVOS**

O projeto visa avaliar a frequência das diversas aberrações genéticas nos dados já coletados no Laboratório de Citogenética Humana.

### **III – SUMÁRIO**

A casuística será composta pelos exames de cariótipo não-oncológico realizados no Laboratório de Citogenética Humana (LCH) do Departamento de Genética Médica – FCM – UNICAMP de 1970 até março de 1999. Os dados, obtidos nos arquivos do LCH, referem-se aos casos-índice de cada família, e serão agrupados em seu total e também segundo período em que os exames foram realizados, ou seja, de 1970 a 1979, de 1980 a 1989, e de 1990 a 1999. Verificar-se-á, assim, o número de exames com resultado normal, e o número daqueles em que foram detectados aberrações cromossômicas numéricas, estruturais, e ainda anomalias mais complexas. Nos casos de aberração estrutural verificar-se-á, ainda, se a aberração foi herdada ou não, em caso positivo, se a

*herança era materna ou paterna. Os resultados encontrados serão comparados com aqueles na literatura pertinente.*

#### IV – COMENTÁRIO DOS RELATORES

Os revisores concordam com a dispensa do termo de consentimento livre e informado dos pacientes, desde que seja mantido e garantido o anonimato dos pacientes. Idealmente isto significa que deve ser instituído um mecanismo de substituir as formas de identificação externa dos pacientes ( nome ou RG, etc) por novos identificadores que não permitissem identificar os pacientes que não nos registros e gostariam que os pesquisadores propusessem tal mecanismo de “anonimização”, de forma que não impossibilitasse o trabalho a ser desenvolvido, mas que também garantisse que não será possível identificar os pacientes.

#### V – PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

#### VI – DATA DA REUNIÃO

A ser homologada na VII Reunião Ordinária do CEP em 08 de agosto de 2000.

MAIO 2000  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP