

## CITOGENÉTICA CLÍNICA: DÉCIMO TERCEIRO ANO DE UM PROJETO PERMANENTE

Christiane M. Ayo (DBC-UEM), Débora P. H. M. M. Gonçalves (DBC-UEM), Karina B. Salomão (DBC-UEM), Laíse A. Hegeto (DBC-UEM), Danielle Tolomeotti (DBC-UEM), Igor Deprá (DBC-UEM), Ana M. S. M. de Moraes (DMD-UEM), Valter A. Della-Rosa (Coordenador do Projeto), e-mail: [vadrosa@uem.br](mailto:vadrosa@uem.br)

Universidade Estadual de Maringá/Departamento de Biologia Celular e Genética – Maringá – PR.

**Área temática:** Saúde

**Palavras-chave:** citogenética, cromossomos, clínica

### Resumo

O Projeto de Extensão “Citogenética Clínica” é um projeto permanente, iniciado em 1995, visa dar acesso aos pacientes e familiares a exames clínico e citogenético; neste décimo terceiro ano de projeto também ao exame de PCR para triagem do FRAX em homens, podendo assim diagnosticar distúrbios cromossômicos e esclarecer pais e demais familiares com relação a etiologia bem como as alternativas disponíveis para prevenção. Neste trabalho são apresentados os resultados obtidos no décimo terceiro ano do projeto.

### Introdução

A ciência da citogenética data de 1959, quando Tijo e Levan estabeleceram que o número normal de cromossomos na espécie humana é 46. Desde então, aprendeu-se muito sobre os cromossomos humanos, sua estrutura normal, a composição molecular, as localizações dos genes que eles contêm, suas numerosas e variadas anormalidades, assim seu estudo é denominado de citogenética.

Os distúrbios cromossômicos são responsáveis por um importante grupo de doenças genéticas, sendo responsáveis por um grande número de malformações congênitas e deficiência mental (DM), ocorrendo em aproximadamente um em cada 150 nativos (JORDE et al., 2004).

O requisito para os testes genéticos tem aumentado dramaticamente nos últimos vinte anos, em paralelo com a expansão do conhecimento dos mecanismos biológicos subjacentes a doenças humanas (DALLAPICCOLA et al., 2006). Numerosos estudos mostraram que dentre os diferentes tipos de aberrações cromossômicas, os principais distúrbios numéricos são as trissomias autossômicas (21, 18, 13) e quatro tipos de aneuploidia dos cromossomos sexuais: síndrome de Turner (geralmente 45, X); síndrome de Klinefelter (47, XXY); 47, XYY; e 47, XXX (THOMPSON, McINNIS e WILLARD, 1993).

A Síndrome de Down (SD) constitui uma das causas mais frequentes de DM, compreendendo cerca de 18% do total de deficiências mentais em instituições especializadas (MOREIRA; EL-HANI; GUSMÃO, 2000). O cariótipo encontrado na SD, em 95% dos casos apresenta trissomia livre do 21, enquanto a translocação, quando o cromossomo 21 adicional está fundido a outro cromossomo, e o mosaïcismo, representam 5% (THOMPSON, McINNES e WILLARD, 1993).

A síndrome do cromossomo X frágil (FRAX) é considerada a segunda causa de deficiência mental herdada, depois da síndrome de Down (KEENAN, KEANE e RAMSEY, 1993; KAUFAMANN e REISS, 1999). Segundo Turner *et al* (1996), a síndrome do FRAX apresenta prevalência de 1/1000-1200 homens e 1 mulher em cada 2500, baseando-se em estudos de revisão de diagnósticos citogenéticos e métodos de análise molecular.

Segundo Carvalho (2003), a avaliação do indivíduo para diagnóstico da Síndrome do X Frágil compreende o exame cromossômico, sendo o resultado positivo quando se observa o sítio frágil no braço longo do cromossomo X, em Xq27.3, com uma frequência de pelo menos 4% das células analisadas.

Entretanto hoje, devido a maior precisão, este exame foi substituído pelo exame molecular. Para homens é utilizado o método da triagem por Reação da Polimerase em Cadeia (PCR) que permite identificar a mutação completa e; por um problema de metodologia permite triar apenas homens. O exame definitivo e conclusivo é o de Southern blotting, método para identificar mutação completa e pré-mutação, utilizado para diagnóstico tanto em homens como em mulheres.

A citogenética clínica busca integrar os achados pelo geneticista clínico com a descrição das anomalias cromossômicas presentes nos pacientes investigados e oferecer o aconselhamento genético apropriado. A maioria de pacientes com deficiência mental e/ou síndromes com suspeita de etiologia genética não possuem acesso a um serviço de genética, no Brasil se estima que menos de 30% da demanda vem sendo absorvida pelos serviços no país (HOROVITZ et al., 2006).

Neste contexto, O Projeto de Extensão "Citogenética Clínica", é um projeto permanente, iniciado em 1995, visa dar acesso aos pacientes e familiares a exames clínico e citogenético e; neste décimo terceiro ano de projeto também ao exame de PCR para triagem do FRAX em homens, podendo assim, diagnosticar distúrbios cromossômicos e do gene *FMR1* para FRAXA contribuindo para o esclarecimento de pais e demais familiares com relação a etiologia bem como as alternativas disponíveis para prevenção.

## **Metodologia**

Pacientes de ambos os sexos, encaminhados por Unidades Básicas de Saúde, médicos particulares, APAEs de diferentes localidades, com deficiência mental e/ou síndromes com suspeita de etiologia de aberração cromossômica são inicialmente examinados por geneticista clínico.

O exame clínico, a anamnese e a história familiar permitem um levantamento de hipótese para direcionamento dos exames. Em seguida é colhido sangue venoso periférico para realização de cultura de linfócitos e posterior análise de cromossomos metafásicos e quando necessário também é colhido sangue venoso para extração de DNA e realização de PCR a fim de realizar a triagem de FRAX.

## Resultados e Discussão

No período de 12 meses foram realizados 63 atendimentos. Destes, doze não necessitaram de qualquer exame laboratorial, seja citogenético ou molecular; apenas exames clínicos, interpretação de cariótipos obtidos em outros centros e aconselhamentos genéticos. Foram realizados 51 cariótipos (tabela 1) e; 16 estudos moleculares de FRAXA (tabela 2) por PCR (Reação em Cadeia da Polimerase).

Foram possíveis os seguintes diagnósticos citogenéticos: onze com síndrome de Down, um com síndrome de Klinefelter e um com trissomia do cromossomo 18. Os estudos moleculares permitiram o diagnóstico em três meninos com FRAXA. Portanto os casos investigados que não mostraram qualquer alteração cromossômica e/ou resultado positivo na PCR foram concluídos como não sendo decorrentes de aberração cromossômica ou da mutação do gene *FMR1* (FRAXA).

**Tabela 1** – Resultados dos estudos citogenéticos e/ou aconselhamentos

Resultado do Cariótipo e/ou aconselhamentos	Quantidade	Parecer
46,XX	13	Não Decorrente de Aberração Cromossômica.
46,XY	09	Não Decorrente de Aberração Cromossômica
47,XXY	01	Síndrome de Klinefelter
47, XY,+21	06	Síndrome de Down
47,XX,+21	03	Síndrome de Down
mos 47,XY,+21/46, XY	02	Síndrome de Down por mosaicismo
47,XY,+18	01	Trissomia livre do 18
Casos que não necessitaram de cariótipo ou PCR	12	Aconselhamento Genético

**Tabela 2** – Resultados dos estudos citogenéticos e PCR para Síndrome do X Frágil

Resultado do Cariótipo	Resultado do PCR	Quantidade	Parecer
46, XY	Negativo	13	NDC
46, XY	Positivo	03	Síndrome do FRAX

A Política Nacional de Saúde, aprovada pelo Conselho Nacional de Saúde, prevê a atenção à saúde da Pessoa com Deficiência, com o objetivo de promover, na perspectiva de inclusão social e reabilitação, a proteção à saúde da pessoa com deficiência, assim como atuar na prevenção dos agravos que determinam o aparecimento das deficiências. Horovitz et al. (2006) afirmam que ao analisarem o

sistema político de saúde do país, é notada a insuficiência da resposta governamental à problemática dos defeitos congênitos no Brasil. No estado do Paraná, assim como na maior parte do país, poucos indivíduos e famílias recebem o atendimento genético-clínico de que necessitam, pois, estes serviços não estão disponíveis na rede pública de saúde, mostrando a importância deste projeto para a comunidade.

### **Conclusões**

Nos casos, onde houve confirmação da suspeita diagnóstica de anomalia cromossômica ou da síndrome do FRAX as famílias não só puderam tomar conhecimento da etiologia das deficiências, bem como conhecer os riscos, que podem, levar ao nascimento de outro afetado, possibilitando ao casal tomar decisões sobre as suas reproduções; o que lhes dá maior autonomia. Naqueles casos em que não foi possível estabelecer associação, pelo menos houve exclusão da suspeita de etiologia cromossômica ou da síndrome do FRAX. Além disso, o diagnóstico fechado permite acompanhamento clínico e estimulação educacional, melhores direcionados. Este projeto permite ainda a acadêmicos, a complementação pedagógica em suas áreas de atuação profissional.

### **Referências**

- CARVALHO, M. **Síndrome do X-frágil: guia para famílias e profissionais**. Ribeirão Preto: SBG, 2003. 165p.
- DALLAPICCOLA; A, B.; TORRENTE, I.; MORENA, A.; DAGNA-BRICARELLI, F.; MINGARELLI, R. Genetic testing in Italy, year 2004. **European Journal of Human Genetics**, v.14, p.911-6, 2006.
- HOROVITZ, D.D.G.; CARDOSO, M.H.C.A.; LLERENA Jr, J.C.; MATTOS, R.A. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: características do atendimento e propostas para formulação de políticas públicas em genética clínica. **Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v.22, p.2599-2609, 2006.
- JORDE, L. B.; CAREY, J. C.; BAMSHAD, M. J.; WHITE, R. L. **Genética Médica**. Traduzido por Gisele Guimarães Gomes, Leciene Faria de Souza Pontes. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 415p.
- KAUFMANN W.E.; REISS, A.L. Molecular and cellular genetics of fragile X syndrome. **Am J Med Genet**, v. 88, p.11-24, 1999.
- KEENAN E, KEANE V, RAMSEY L. Fragile X syndrome. **Irish Med J**, v.86, p.94-6, 1993.
- MOREIRA, L. M. A.; EL-HANI, C. N.; GUSMÃO, F. A. F. A síndrome de Down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético. **Rev. Bras. Psiquiatr.** v.22, no. 2, 2000.
- TIJO, J.H.; LEVAN, A. The chromosome number in man. **Hereditas**, v.178, p.1020-3, 1956.
- THOMPSON, M. W.; MCINNES, R. R.; HUNTINGTON, F. W. **Genética Médica**. Traduzido por Marcio Moacyr de Vasconcelos. 5. ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanaraba Koogan, 1993. 349p.

TURNER, G.; WEBB, T.; WAKE, S.; ROBINSON, H. Prevalence of fragile X syndrome. **Am J Med Genet**, v.64, p.196-197,1996.