



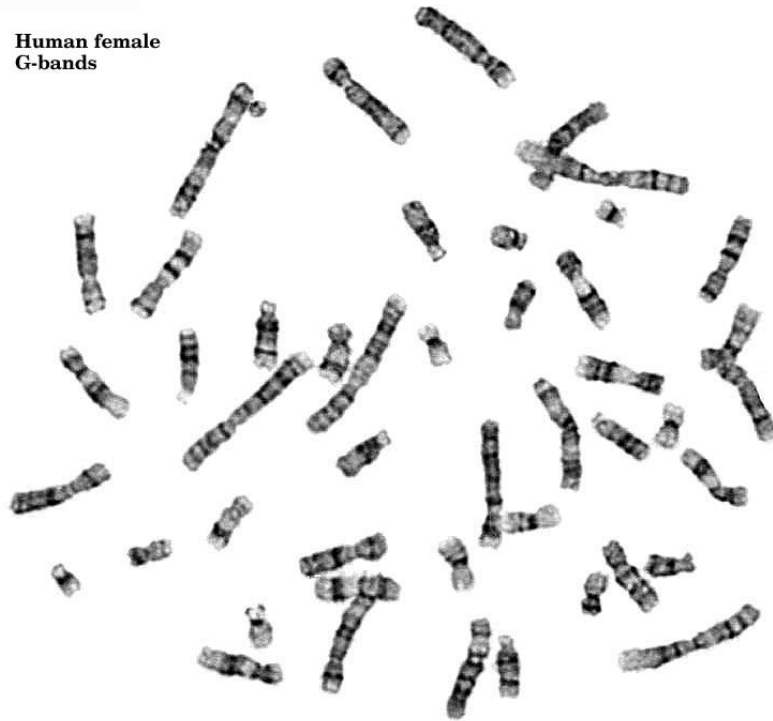
# **Anomalias Cromossômicas e Síndromes Genéticas**

# Fontes de DNA para análise Cromossômica

1. Sangue
2. Medula Óssea
3. Fragmento de Pele
4. Líquido Amniótico
5. Tumores
6. Saliva, unhas, cabelo

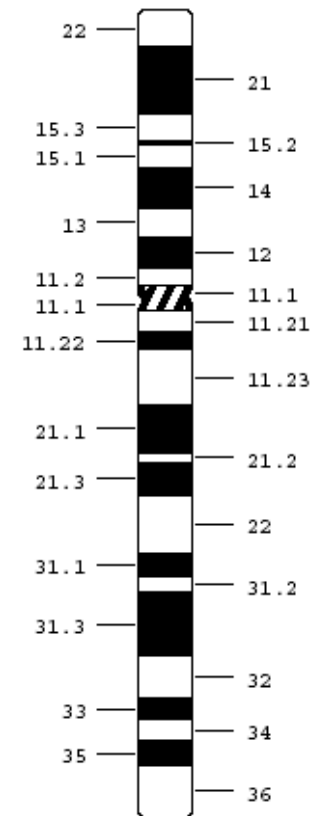
# ***Bandas G***

Human female  
G-bands



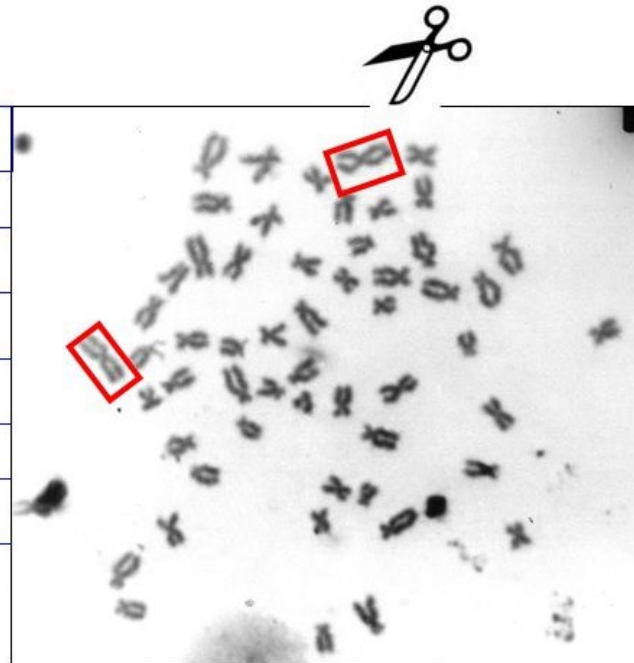
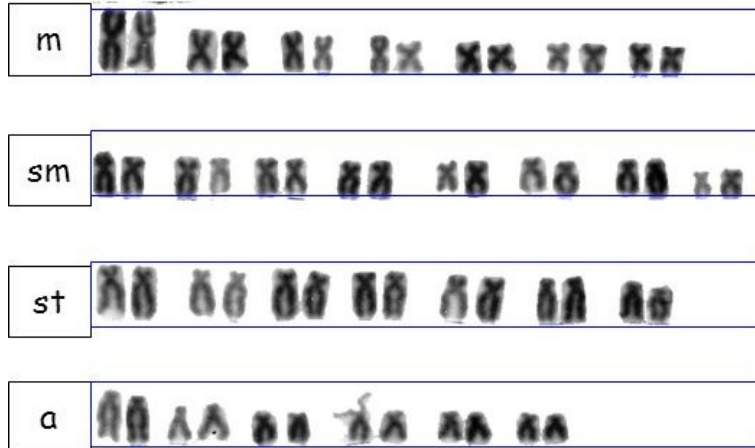
## CHROMOSOME 7

550



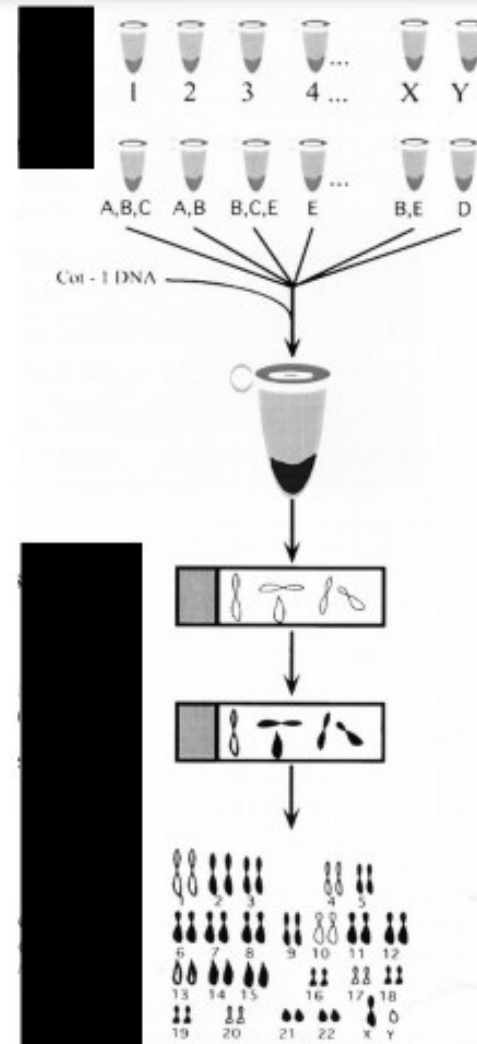
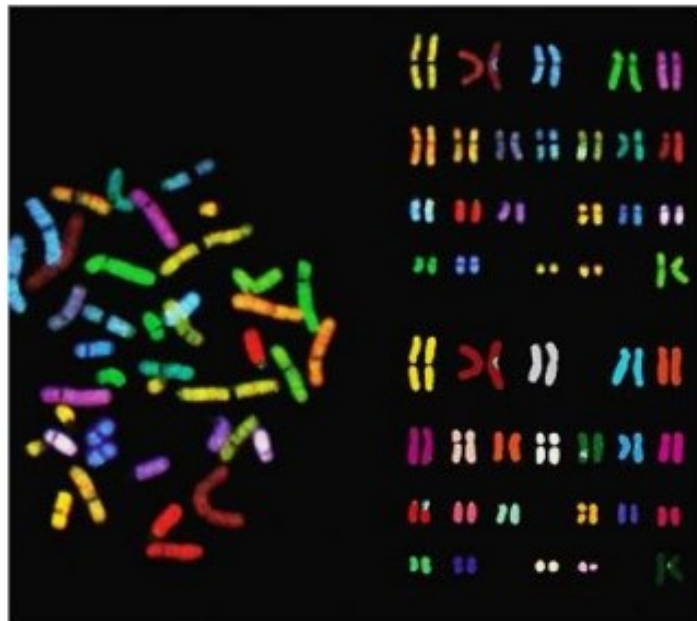
# Montagem do cariótipo

- Disposição dos cromossomos recortados
  - Ordem
  - Tamanho
  - Formato dos cromossomos



# Citogenética Molecular

## II. SKY (Spectral Karyotyping)



# CITOGENÉTICA

- ▶ Estudo dos cromossomos, sua estrutura e herança, aplicado à prática da genética médica.

Mecanismos responsáveis por *fenótipo anormal*:

- ▶ **falta (deleção) ou excesso (duplicação)** de material cromossômico;
- ▶ **Perda de um ou mais genes** em um ponto de quebra seguido ou não de rearranjo das partes quebradas;
- ▶ **Posição inadequada de um gene** no cromossomo.

## **Alterações cromossômicas resultam em:**

- **Atraso no desenvolvimento (andar, falar, reconhecer pessoas, etc...**
- **Atraso no desenvolvimento mental**
- **Face dismórfica**
- **Malformações de órgãos e anatomia**
- **Baixa Estatura**
- **Deficiência Mental**
- **Genitália Ambígua**
- **Outros**

## **Sinais de problemas relacionados a herança genética**

- Natimortos e Óbito neonatal**
- Infertilidade ou Abortos Recorrentes**
- Neoplasia (cariótipo de tecidos)**
- Histórico Familiar Positivo**
- Gestação em mulher com idade elevada (>35anos)**



# Tipos de Anomalias Cromossômicas

- **Numéricas:** quando ocorre **mudança no número de cromossomos** nas células;
- **Estruturais:** quando há **mudança na forma dos cromossomos**

# Causas das Anomalias Cromossômicas

- **Agentes infecciosos deletérios** à formação dos órgãos fetais como os vírus da rubéola, da imunodeficiência humana (HIV), o vírus Zika, o citomegalovírus; o *Treponema pallidum* e o *Toxoplasma gondii*.

- **O uso de drogas lícitas e ilícitas**, de medicações **teratogênicas** e **endocrinopatias** maternas também são causas de anomalias.

- **A Radiação**

**Estima-se que 15 a 25% das anomalias** ocorram devido às **alterações genéticas**, **8 a 12%** são causadas por **fatores ambientais** e **20 a 25% envolvem genes e fatores ambientais** (herança multifatorial).

**Porém, a grande maioria (40 a 60%) das anomalias ainda é de origem desconhecida.**

# Existe correção para as Anomalias Cromossômicas?

Ainda que as **anomalias cromossômicas e genéticas não possam ser corrigidas**, alguns defeitos **congenitos podem às vezes ser prevenidos**.

**Por exemplo: uso do folato (ácido fólico)** para prevenir defeitos do tubo neural ou triar os pais para saber se são portadores de certas anomalias genéticas, **vacinas e não usar medicamentos durante a gestação sem indicação médica ou drogas;**

**Um embrião concebido por meio de fertilização in vitro** também pode ser examinado quanto à presença de uma **anomalia genética** antes de ser transferido para o útero da mulher para garantir a viabilidade.

# Anomalias cromossômicas numéricas

## ▶ **Aneuploidias**

Alteração numérica de cromossomos.

O indivíduo possui cromossomos a mais ou a menos no cariótipo.

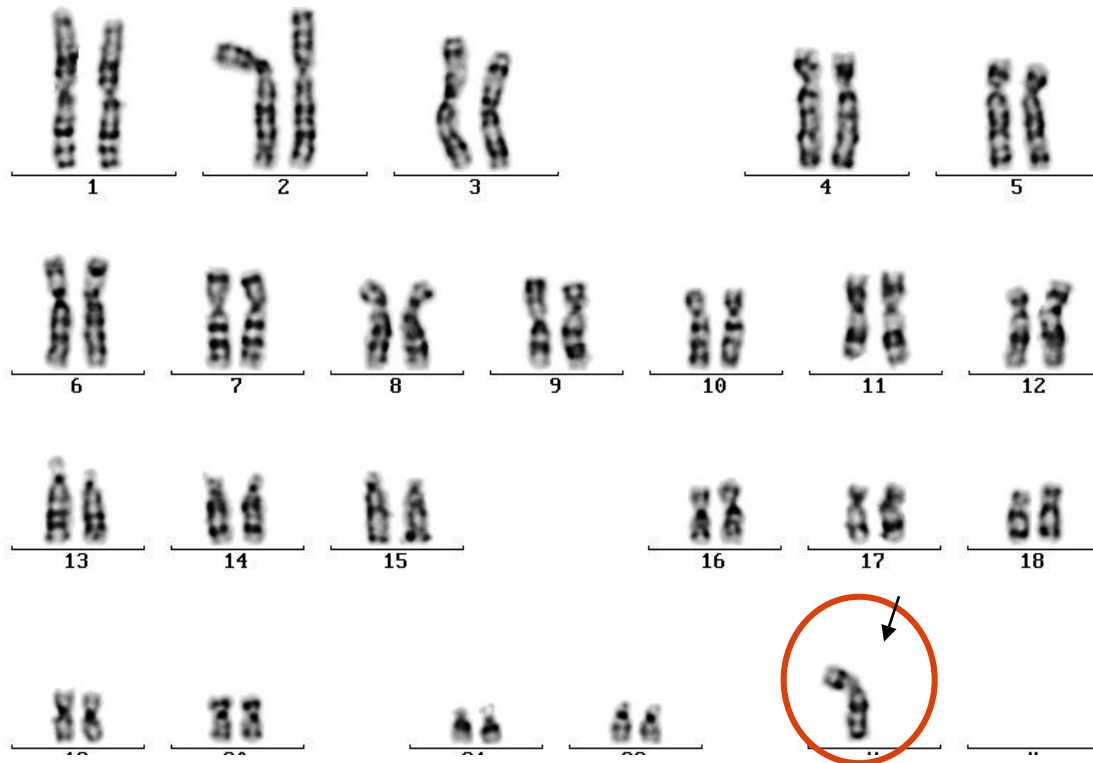
- **Trissomias;**
- **Monossomias;**
- **Tetrassomias.**

- ## ▶ **Poliploidias** :
- Variações naturais ou provocadas no número de cromossomos das células, onde um ou mais conjuntos cromossômicos são adicionados às células.

## **MODIFICAÇÕES CROMOSSÔMICAS NUMÉRICAS (ANEUPLOIDIAS)**

- ▶ **Trissomias completas (3 cópias de um cromossomo)**
- ▶ **Monossomias (um cromossomo apenas)**
- ▶ **Triploidia (3 conjuntos de cromossomos;  $3n$ )**
- ▶ **Tetraploidia (4 conjuntos de cromossomos;  $4n$ )**

# ANEUPLOIDIA - Monossomia X



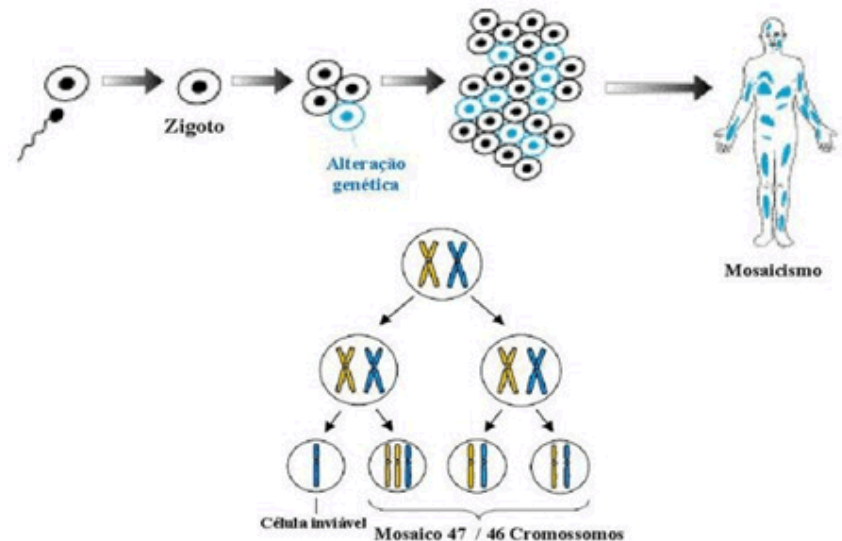
**Síndrome de Turner**  
(Cariótipo 45,X)

# Mosaicismo Cromossômico

**Mosaico** é uma falha genética que ocorre durante o desenvolvimento do embrião, que passa a ter diferentes linhagens celulares.

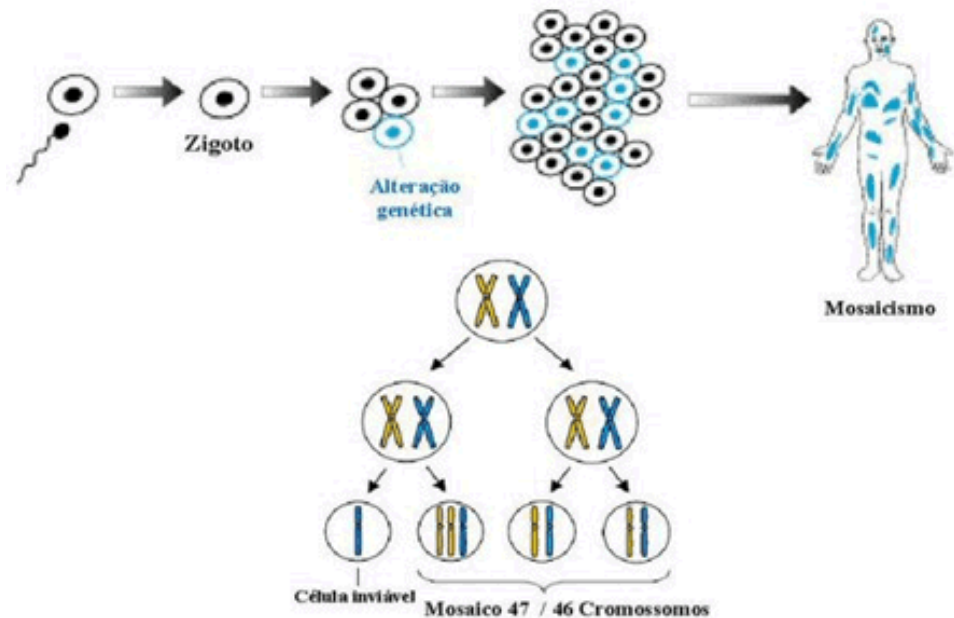
O indivíduo mosaico tem dois materiais genéticos distintos: **um formado pela união dos gametas do pai e da mãe, e o outro que aparece devido à mutação genética.**

**Geralmente a mutação ocorre em uma célula do embrião, envolvendo a perda ou a duplicação de um cromossomo, assim a pessoa terá em seu organismo dois conjuntos de cromossomos.**



# Mosaicismo Cromossômico

- ▶ Presença de dois ou mais conjuntos cromossômicos;
- ▶ Causa: **não separação** (não disjunção) nas divisões **mitóticas** após a formação do zigoto;
- ▶ Ex: cariótipo 47, XY,+21/46,XY





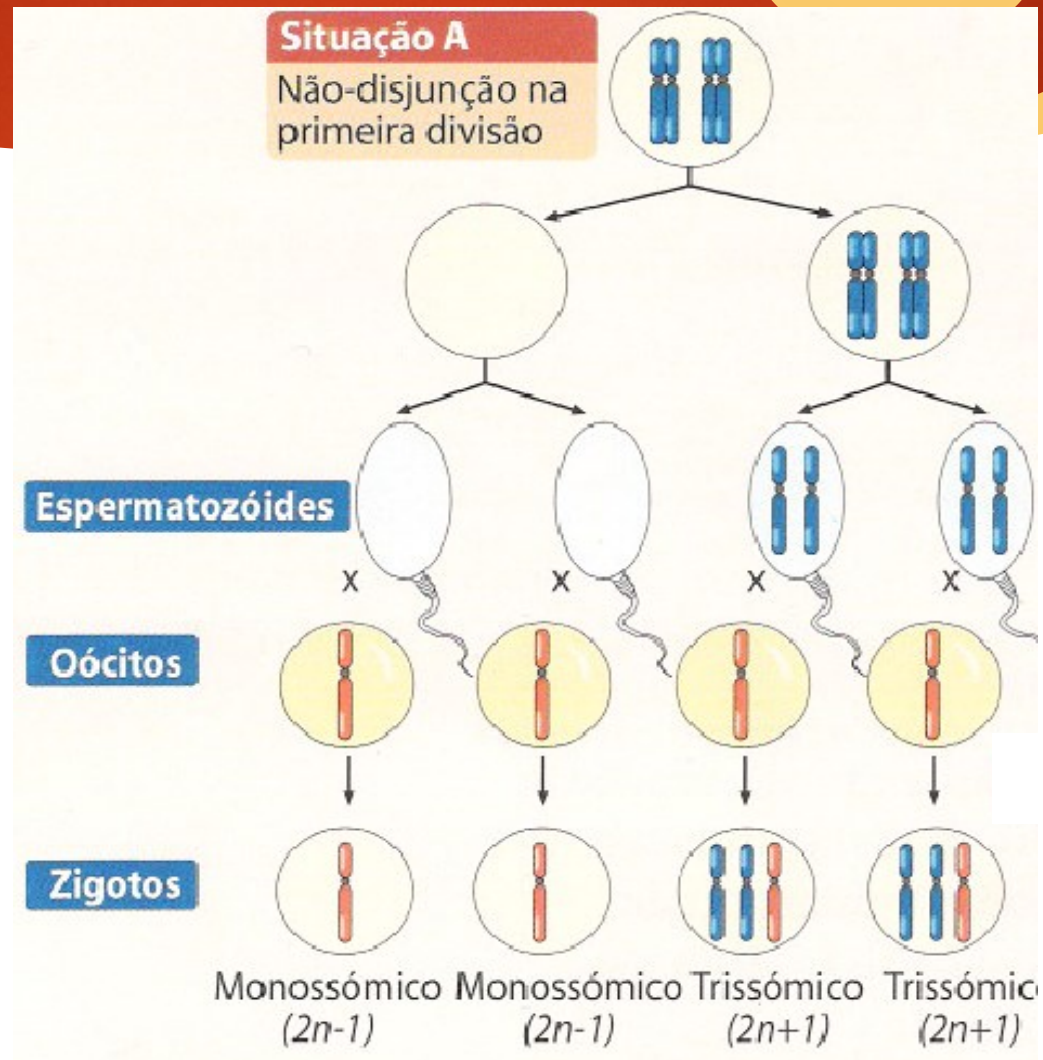
# Mosaicismo Cromossômico

**A pessoa portadora de mosaicismo** poderá desenvolver células normais e células que contém a mutação genética, em proporções variáveis.

Quando a mutação **afeta somente as células reprodutivas (óvulos e espermatozoides)**, trata-se de mosaicismo de linhagem germinativa que poderão ser herdadas.

**O mosaicismo somático** ocorre quando a mutação afeta outras células do corpo humano. Neste caso poderá ou não haver problemas para o organismo.

# Aneuploidia por Não-disjunção



# Anomalias Cromossômicas

- ▶ **Anomalias Numéricas:** são mudanças no número de cromossomos nas células do indivíduo, conforme sua espécie. Ex.: Humanos ( $2n=46$ ); Elefante ( $2n=92$ ), peixe-boi-marinho ( $2n=48$ ), galinha ( $2n=38$ ), Centeio ( $2n=14$ ), batata doce ( $2n=90$ ).
- ▶ **Anomalias estruturais:** são mudanças na forma ou estrutura dos cromossomos. Pode haver quebra seguidas de perda ou translocações de partes dos cromossomos ou o cromossomo formar anel.

# Síndrome de Down



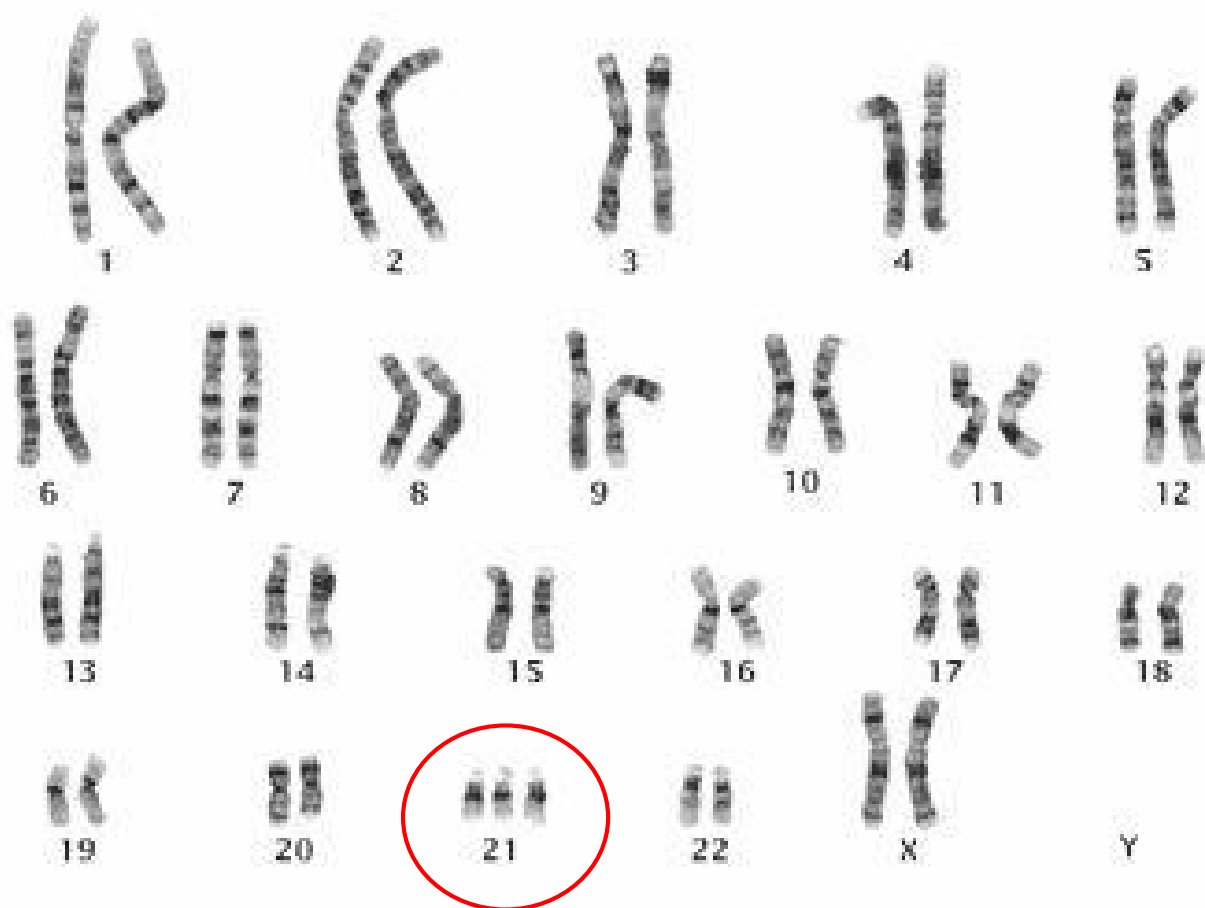
Em 95% dos casos de Síndrome de Down o cariótipo revela que **TODAS** as células estudadas têm a **Trissomia Simples do cromossomo 21**, ou seja **3 cromossomos 21 por célula** ao invés de 2 (normal).



Em 2% a 3% dos cariótipos de pessoas com Síndrome de Down podemos encontrar uma mistura de células: **uma porcentagem das células com a trissomia do 21 e uma outra porcentagem sem a Trissomia. A isto chamamos de MOSAICO.**

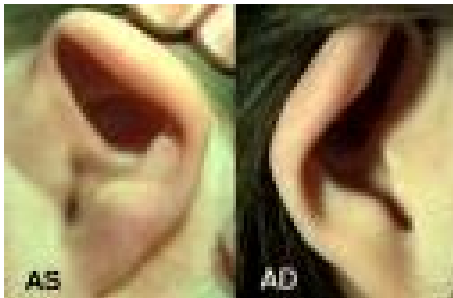
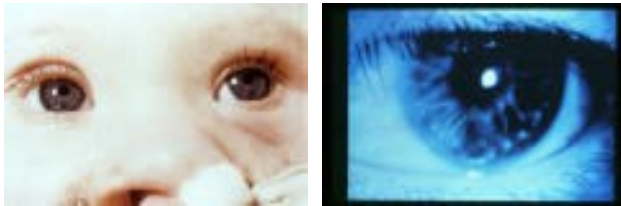
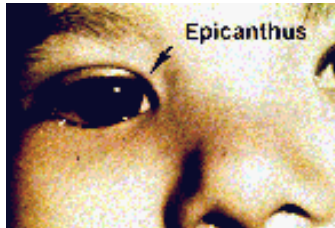
*Síndrome de Down (trissomia do 21)*

# Síndrome de Down



*Síndrome de Down* (trissomia do 21) tipo mosaico

# Síndrome de Down - Fenótipo



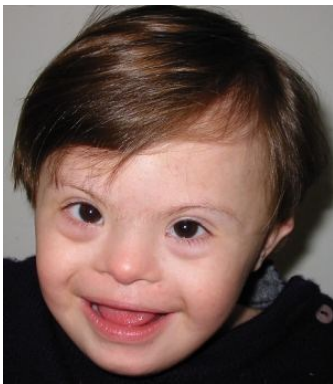
- Epicanto;
- Manchas de Brushfield na íris;
- Orelhas pequenas, baixa implantação, sobredobramento de ramo horizontal de hélix;
- Perda de audição;
- Defeitos cardíacos estruturais em cerca de 40% dos casos;

# Síndrome de Down



Incidência +/- 1/700 RN;

- Baixa estatura relativa;
- Deficiência mental; Hipotonia;
- Microcefalia, braquicefalia
- Perfil facial achatado;
- Cabelos finos;
- Fendas palpebrais oblíquas para cima;
- Boca permanentemente aberta; Língua protrusa, grande e fissurada;



*Síndrome de Down (trissomia do 21)*

# Síndrome de Down - Fenótipo



A 5mm nuchal skin fold

- Pés largos e curtos;
- Braquidactilia;
- Aumento da distância entre 1° e 2 artelhos;
- Excesso de pele na nuca;
- Os homens em sua maioria são inférteis (hipogonadismo);

***Síndrome de Down (trissomia do 21)***



# Síndrome de Edwards = Tri 18

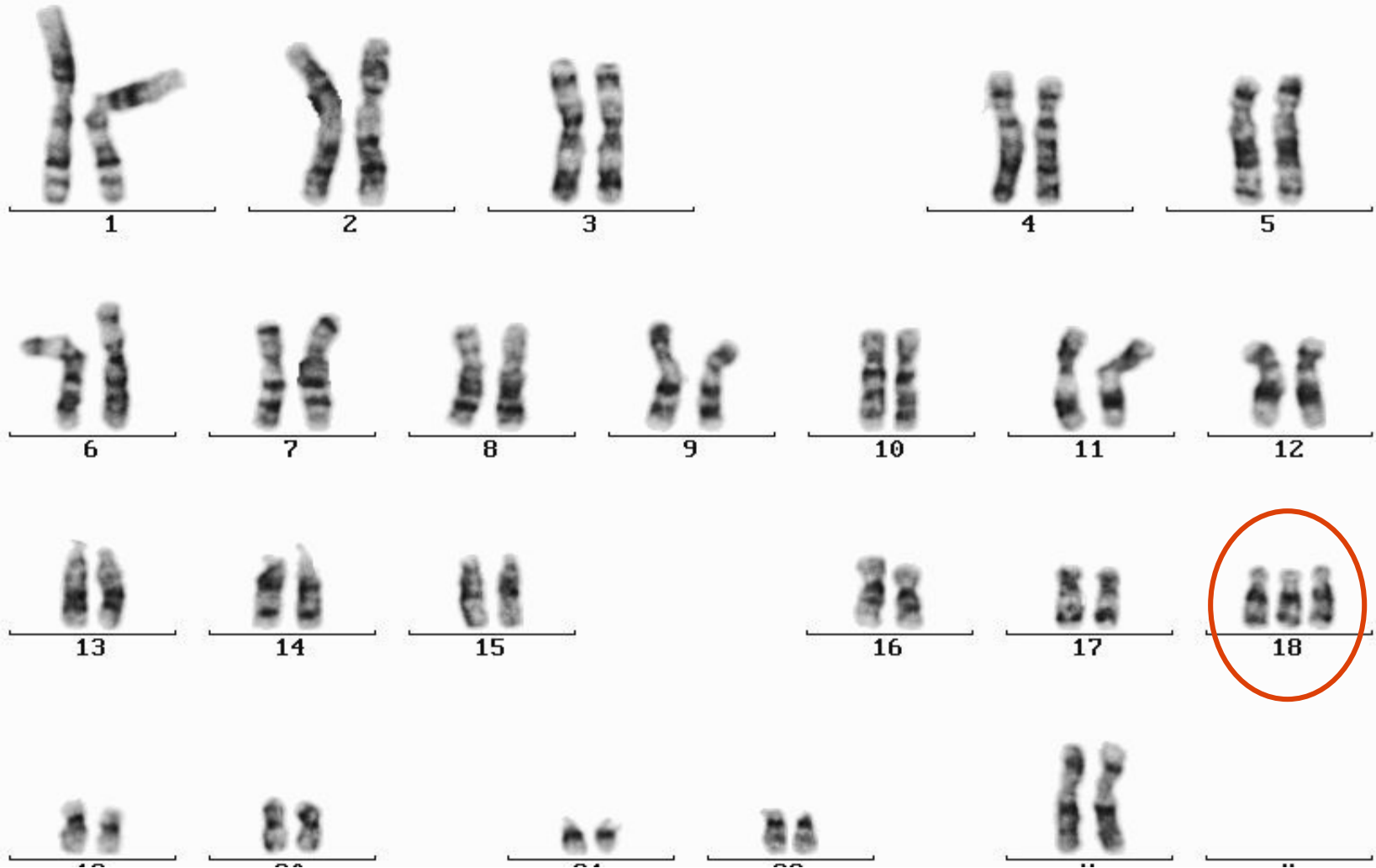


***Síndrome de Edwards***  
**(Trissomia do 18)**

- Incidência de +/- 1/8.000 RN;
- Baixo peso ao nascimento;
- Crises de cianose;
- Deficiência mental grave;
- Tremores e convulsões na 1ª semana de vida;
- Hipertonia;
- Dolicocefalia;
- Orelhas malformadas;

# CARIÓTIPO

# Síndrome de Edwards



*Síndrome de Edwards  
(Trissomia do 18)*

# Síndrome de Edwards - Fenótipo



**Síndrome de  
Edwards  
(Trissomia do 18)**

- Quirodáctilos com posição característica;
- Hipoplasia das unhas;
- Pés em mata-borrão;
- Dorsiflexão do 1º artelho;
- Várias malformações congênicas;
- Defeitos cardíacos congênicos (septo ventricular);
- Anomalias renais.

# Síndrome de Patau = Tri 13



*Síndrome de Patau  
(Trissomia do 13)*

- Incidência de cerca de 1/12.000 RN;
- Baixo peso ao nascimento;
- Convulsões e crises de apnéia;
- Microcefalia;
- Fontanelas amplas;
- Microftalmia; Hipotelorismo
- Lábio leporino;
- Fenda palatina;

# Síndrome de Patau – Trissomia do 13



**47,XY,+13**

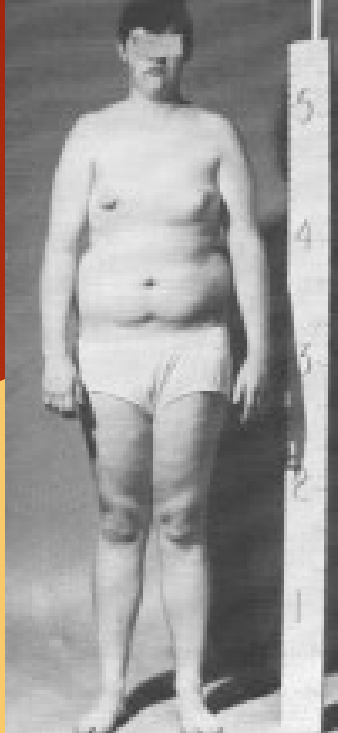
# Síndrome de Patau - Fenótipo



- Falhas circunscritas do couro cabeludo;
- Polidactilia;
- Alterações renais;
- Alterações cardíacas.

**Síndrome de Patau  
(Trissomia do 13)**

# Síndrome de Klinefelter 46/47 XX/XY +



- Incidência de cerca de 1/1.000 RN masc.;
- Estatura geralmente elevada;
- Envergadura maior que a estatura;
- Infertilidade;
- Hipogonadismo hipergonadotrófico;
- Distribuição de gordura e pelos corpóreos femininos;
- Testículos pequenos com azoospermia;
- Cariótipo mais comum: 47,XXY
- Outros cariótipos: 47,XXY/46,XY; 48,XXXY; 48,XXYY

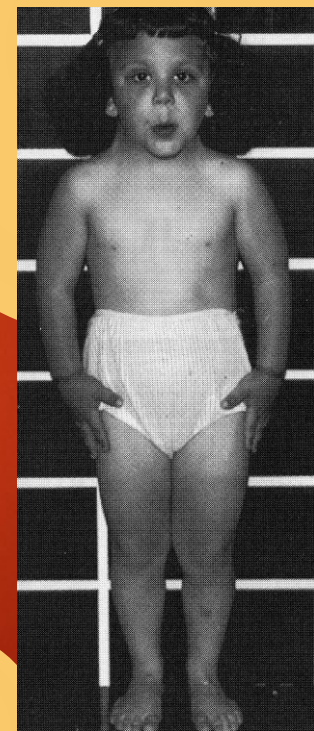
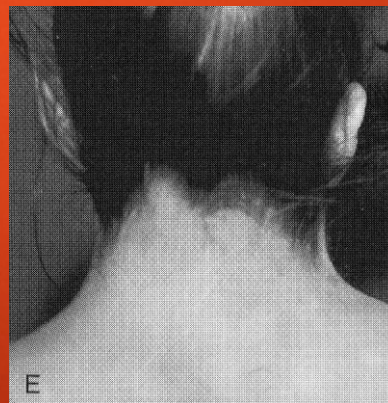
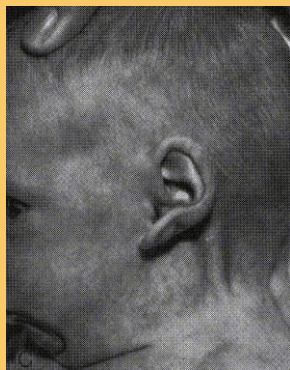
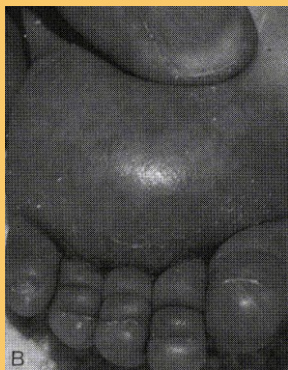
A karyotype showing 22 pairs of autosomes and sex chromosomes. The pairs are numbered 1 through 22. The 21st pair (XX) is circled in red, indicating a female karyotype.



# Síndrome de Turner

- Incidência de 1/2.500 a 3.000 de nascidos vivos;

-Sexo feminino.

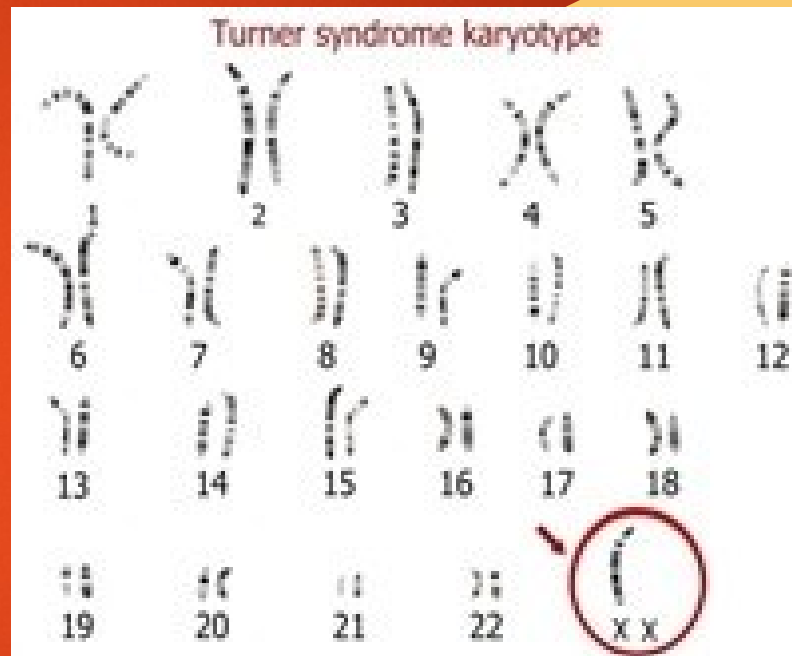


# Síndrome de Turner

A síndrome de Turner é causada por um cromossomo sexual ausente ou incompleto.

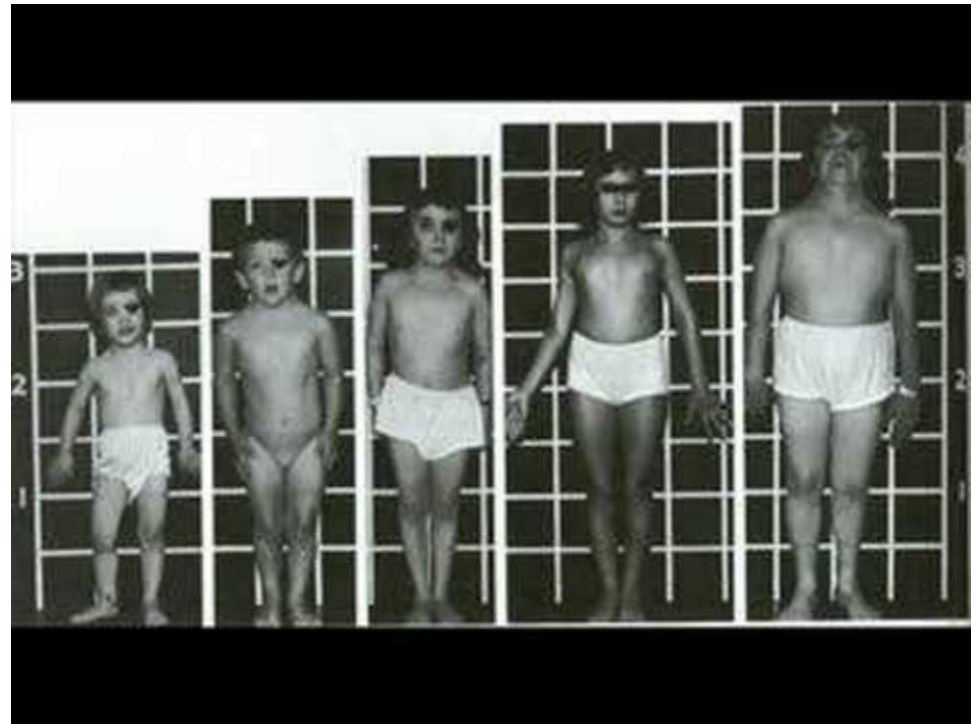
Os sintomas incluem baixa estatura, puberdade tardia, infertilidade, malformações cardíacas e certas dificuldades de aprendizagem.

O tratamento envolve terapia hormonal. Um tratamento de fertilidade pode ser necessário para mulheres que desejam engravidar.



# Síndrome de Turner – Número de cromossomos varia

- 45,X em 53%
- 45,X/46,XX em 15%
- 46,X,i(Xq) em 10%
- 45,X/46,X,i(Xq) em 8%
- 46,X,Xp- ou Xq- em 6%



# Anomalias Cromossômicas Estruturais

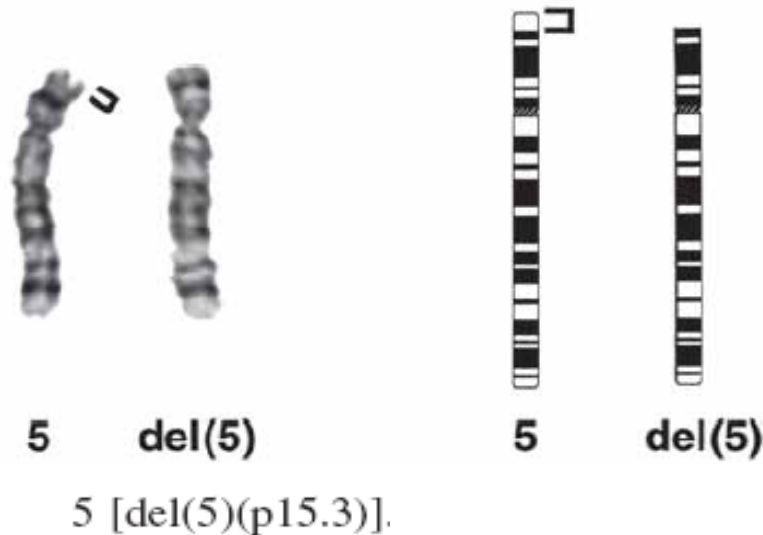
- ▶ Anomalias estruturais são mudanças na forma/estrutura dos cromossomos.

## Tipos de Anomalias Cromossômicas Estruturais

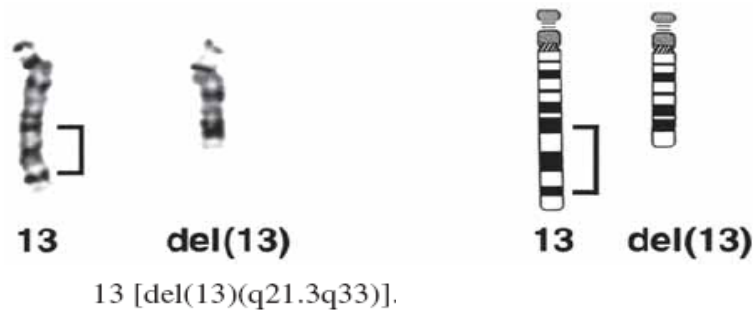
- ▶ **Deleção**
- ▶ **Duplicação**
- ▶ **Inversão**
- ▶ **Translocação**
- ▶ **Formação em anel**
- ▶ **Isocromossomo**
- ▶ **Cromossomo marcador**

# Deleções

- ▶ Perdas de segmentos cromossômicos:
  - ▶ deleção terminal – simples quebra, sem reunião das extremidades



# Deleções



- ▶ **Deleção Intersticial** – dupla quebra do cromossomo, perda de um segmento interno do cromossomo seguida da soldadura da parte perdida em outra posição.



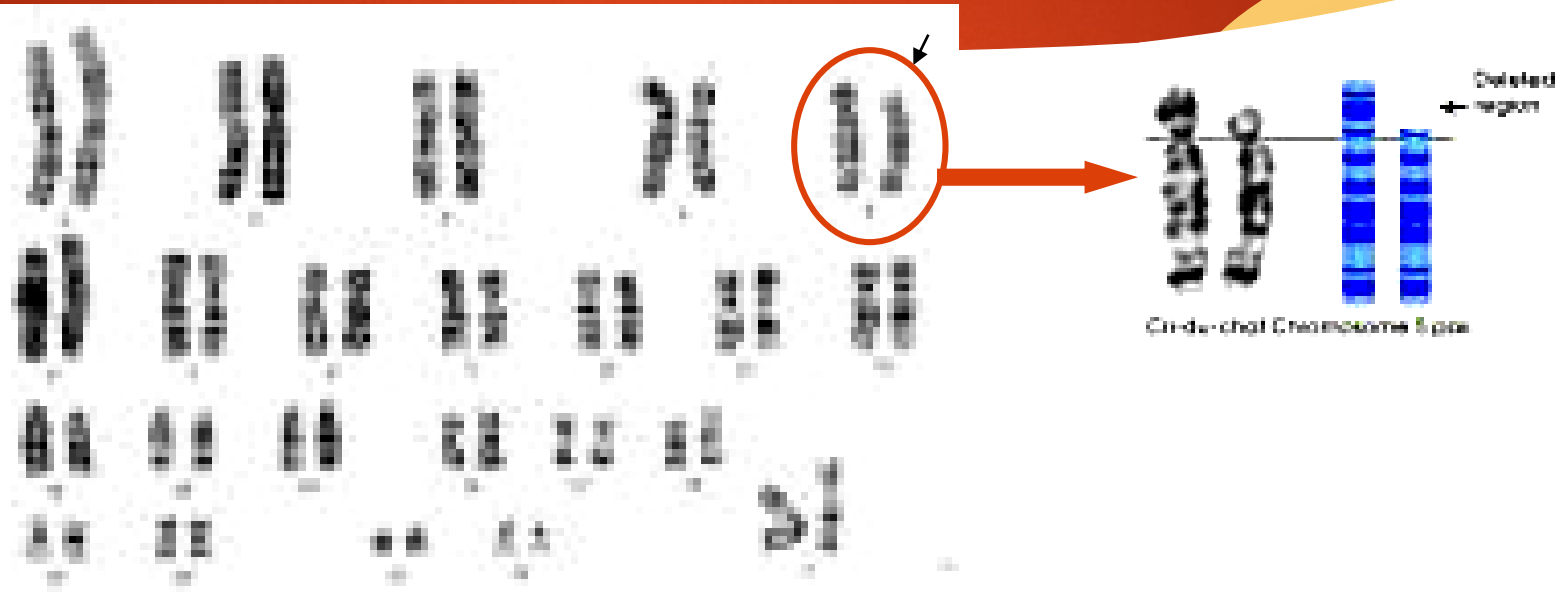


*Cri-du-chat*  
Síndrome do miado de gato  
Deleção de 5p

- Incidência de +/- 1/50.000 RN;
- Baixo peso ao nascimento;
- Hipotonia;
- Choro fraco semelhante ao miado do gato;
- Microcefalia;
- Face arredondada
- Hipertelorismo ocular; Epicanto; Estrabismo;
- Orelhas de displásicas;
- Cardiopatia congênita;
- Prega palmar única.



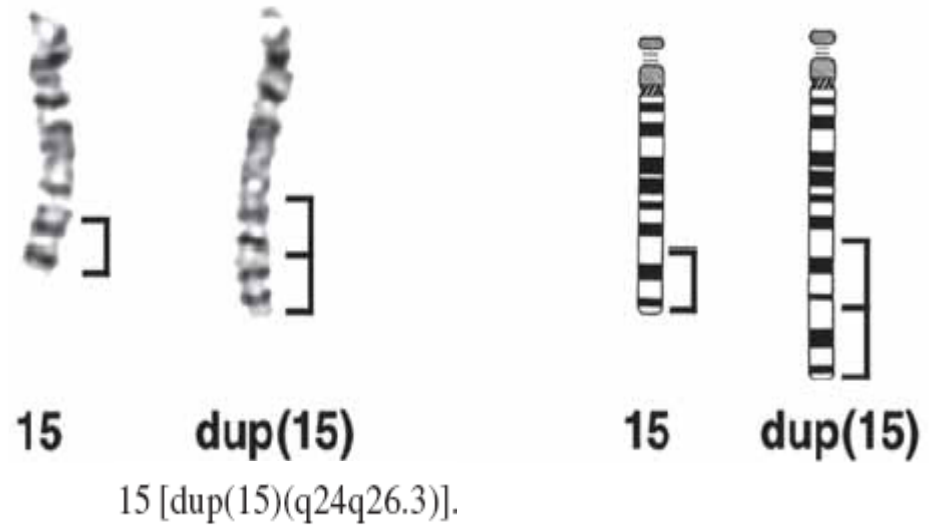
# Cri du chat – Cromossomo 5



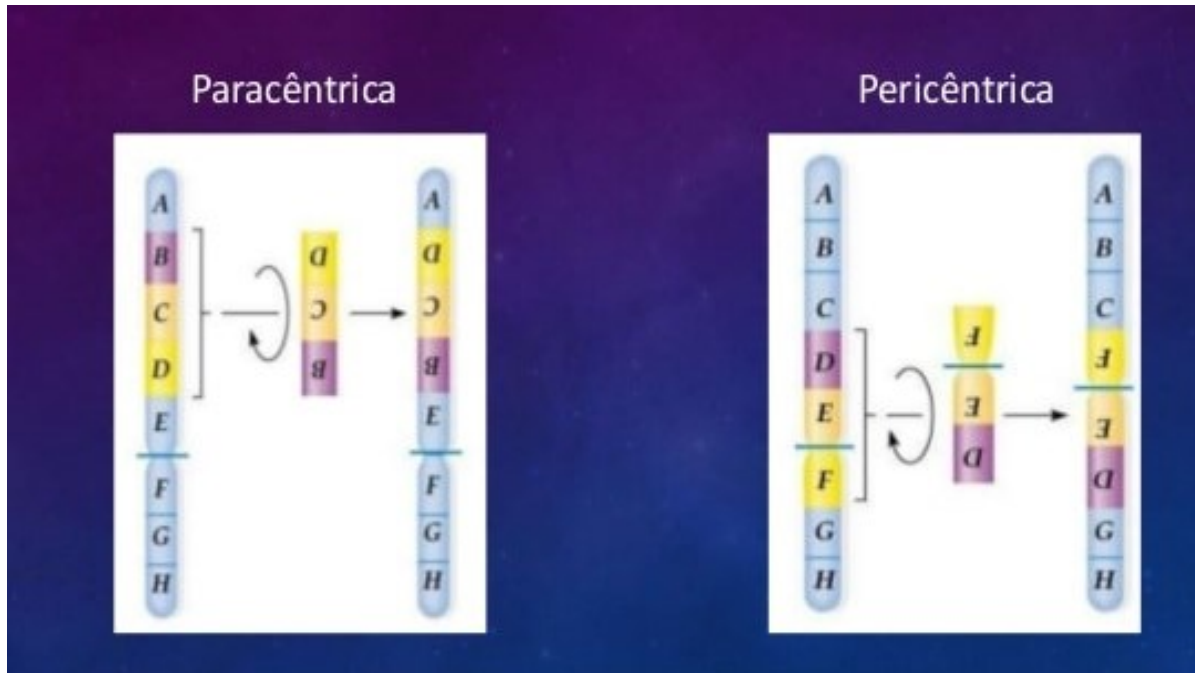
**Deleção no braço p do cromossomo 5 (5p)**

# Duplicações

- ▶ Repetição de um segmento cromossômico, causando um aumento do número de genes ou outras sequências.
- ▶ maioria resultante de *crossing over* desigual entre cromátides homólogas durante a meiose, produzindo segmentos adjacentes duplicados ou deletados.

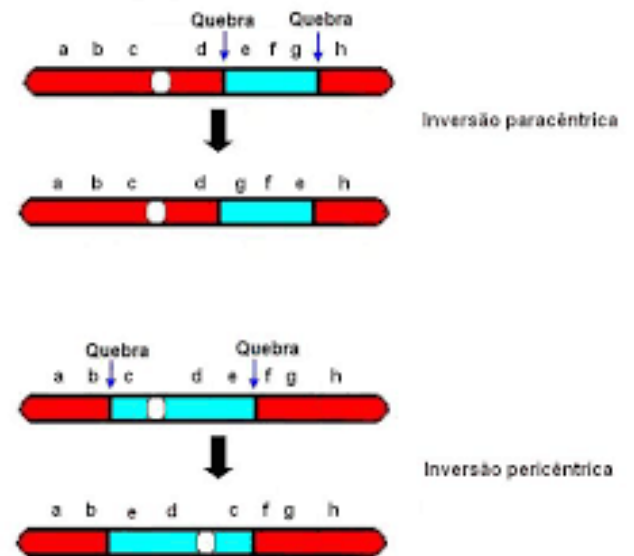
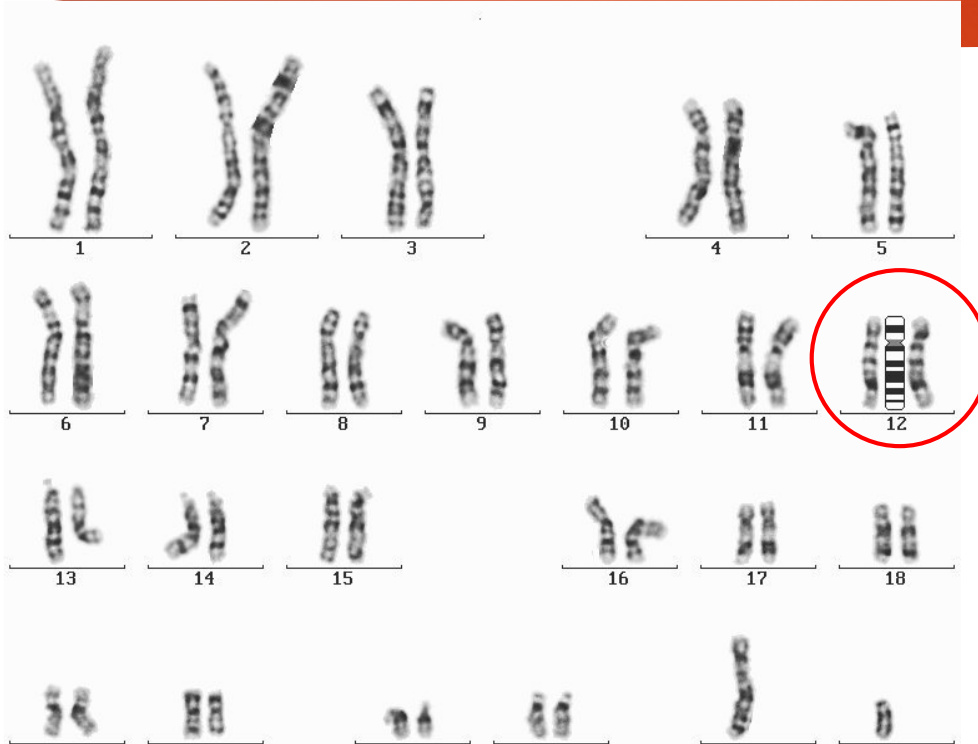


# INVERSÕES CROMOSSÔMICAS



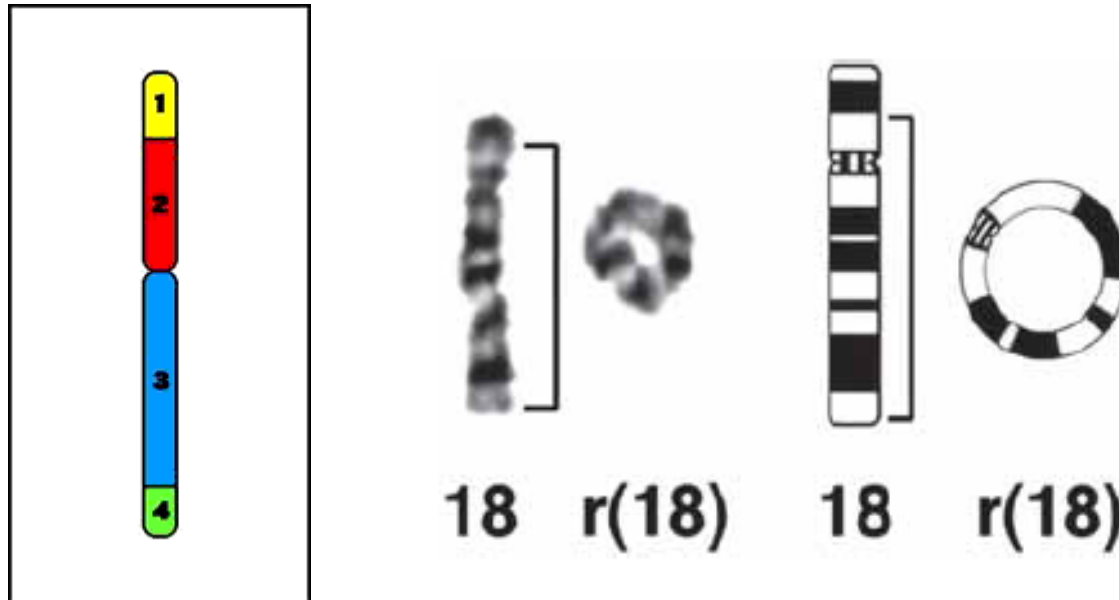
- A **inversão paracêntrica** acontece quando a **região invertida não envolve o centrômero**.
- A **inversão pericêntrica** acontece quando **a região que sofre a inversão envolve o centrômero**.

# Inversão paracêntrica herdada em homozigose de 12p e 12q



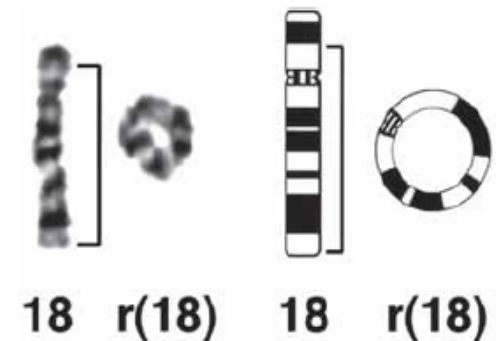
# Cromossomo em Anel

- ▶ Geralmente originam-se da quebra de ambos os braços de um cromossomo com subsequente fusão das extremidades e perda de segmento distal
- ▶ 1:27.000 nascimentos
- ▶ pode ocorrer em todos os cromossomos, mais comum no 13 e 18
- ▶ pode resultar em monossomia das regiões onde ocorreram as deleções
- ▶ **cromossomo marcador** representa uma trissomia parcial



# Cromossomo em Anel

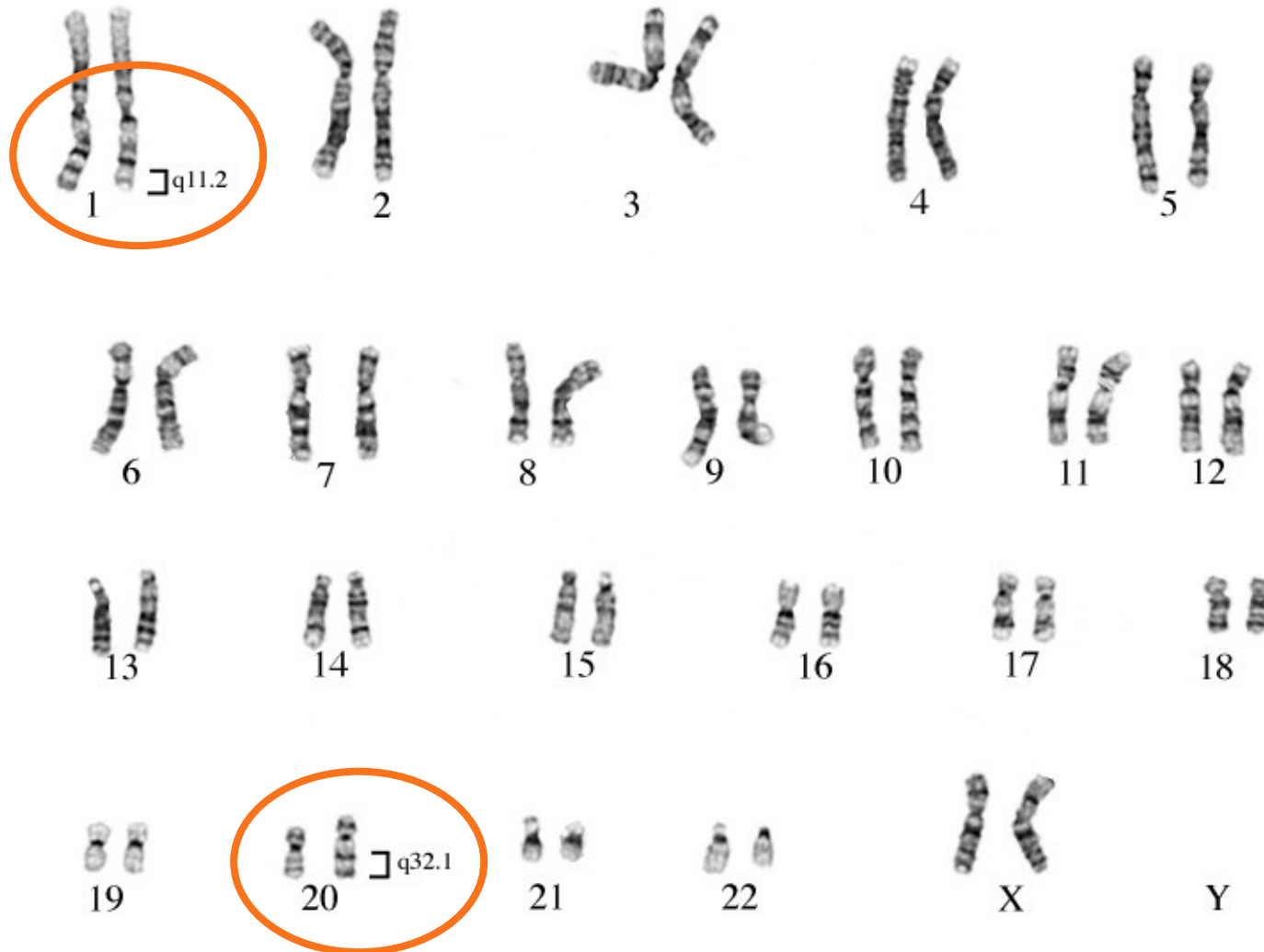
- ▶ Geralmente originam-se da quebra de ambos os braços de um cromossomo com a subsequente fusão das extremidades e perda de segmento distal
- ▶ 1:27.000 nascimentos
- ▶ pode ocorrer em todos os cromossomos, mais comum no 13 e 18
- ▶ pode resultar em monossomia das regiões onde ocorreram as deleções
- ▶ cromossomo marcador representa uma trissomia parcial



# Translocação Recíproca equilibrada

ZWK99027 KEY

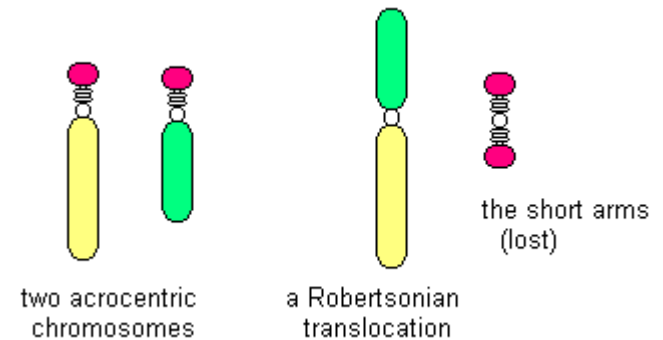
46, XX, t(1;20)(q32.1;q11.2)



# Translocação Robertsoniana



**Cromossomos acrocêntricos**



**Translocação Robertsoniana**

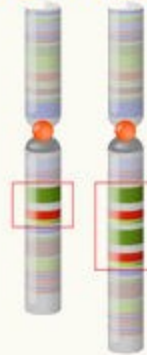


# Alterações cromossômicas estruturais

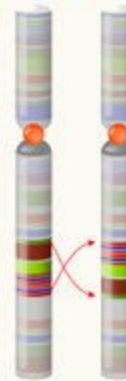
**Deleção**



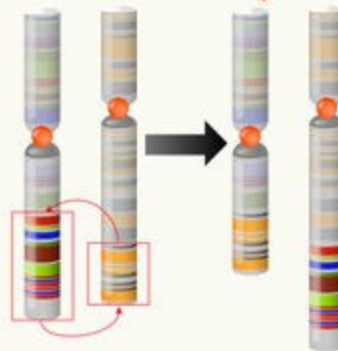
**Duplicação**



**Inversão**

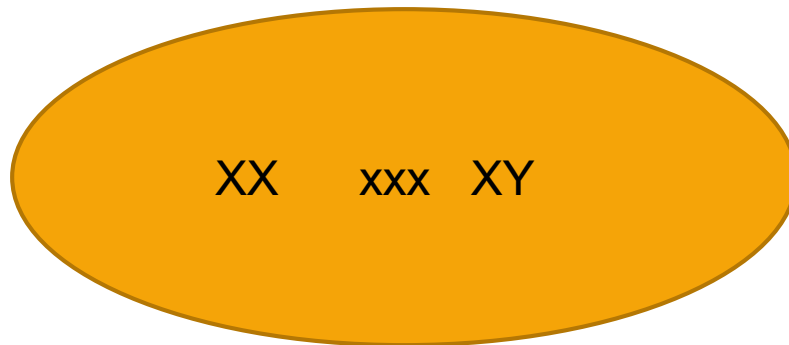


**Translocação**



# Exercícios de fixação

- 1. Em uma certa espécie de pássaro os machos apresentam conjunto cromossômico  $2n = 6$ , XY. Porém, foi detectado um indivíduo com o cariótipo apresentando um cromossomo a mais, conforme a figura:



Marque a alternativa correta:

A questão refere-se a um caso de:

- a) Monossomia
- b) Trissomia
- c) aneuploidia

# Exercícios de fixação:

- ▶ 2. Uma mulher com síndrome de Turner apresenta qual conjunto cromossômico?
- ▶ 3. A síndrome de Klinefelter acontece por qual motivo?
- ▶ 4. Na espécie humana a anomalia conhecida como Síndrome de Down deve-se a existência de:
- ▶ 5. A síndrome de Cri du chat acontece devido a: