



# Universidade Federal do Acre

---

## Cromossomopatias

Profa. Leila P Peters

Rio Branco - AC

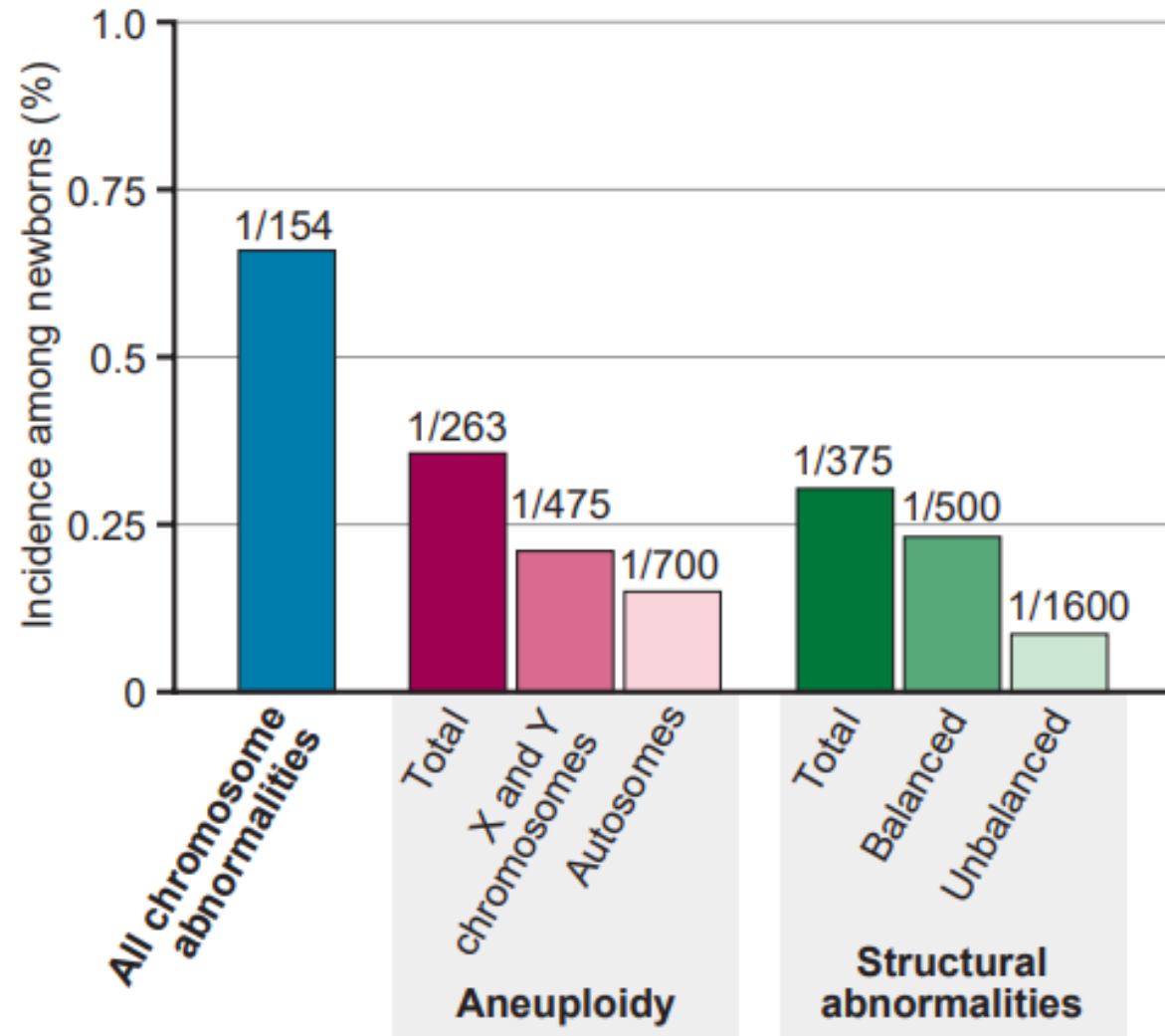
# O que veremos hoje?

---

- Conceitos sobre Euploidia e aneuploidia;
- Síndrome de Down
- Síndrome de Edwards
- Síndrome Patau
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Klinefelter

# Anomalias cromossômicas

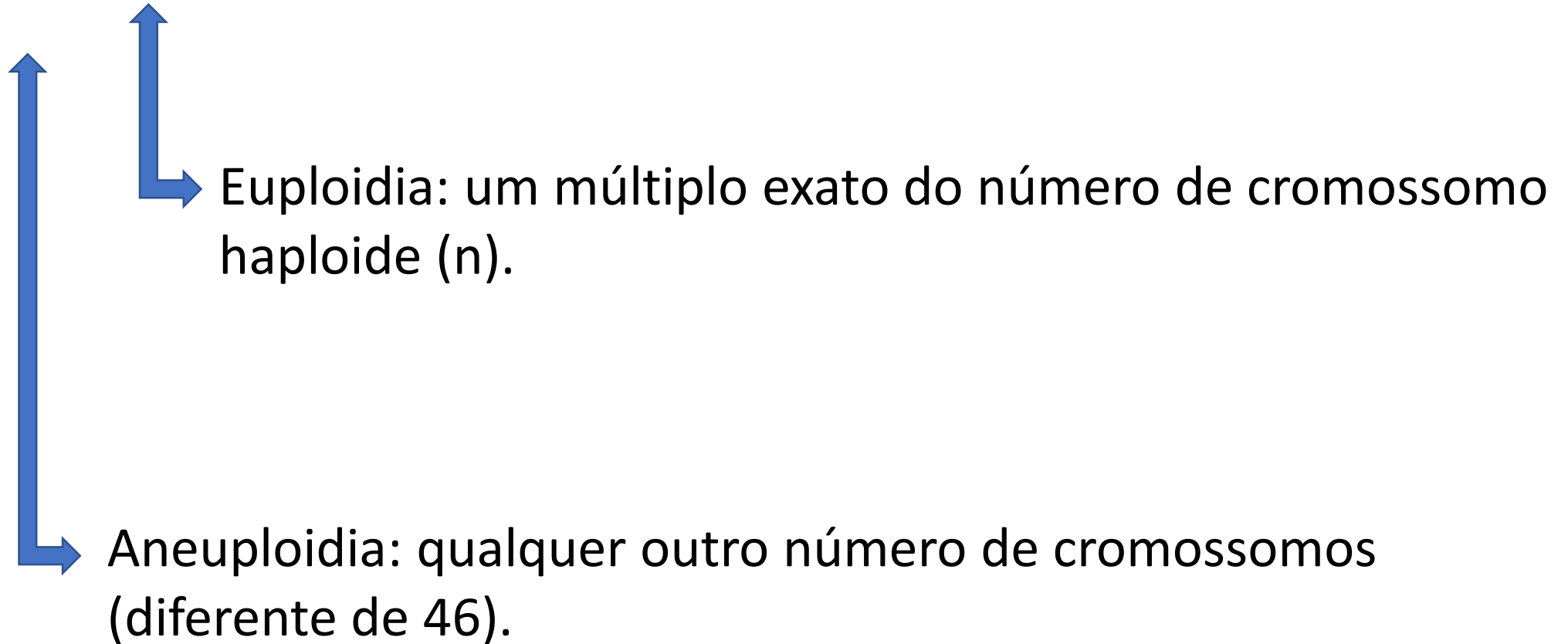
## ➤ Anomalias – estruturais e numéricas



# Classificação

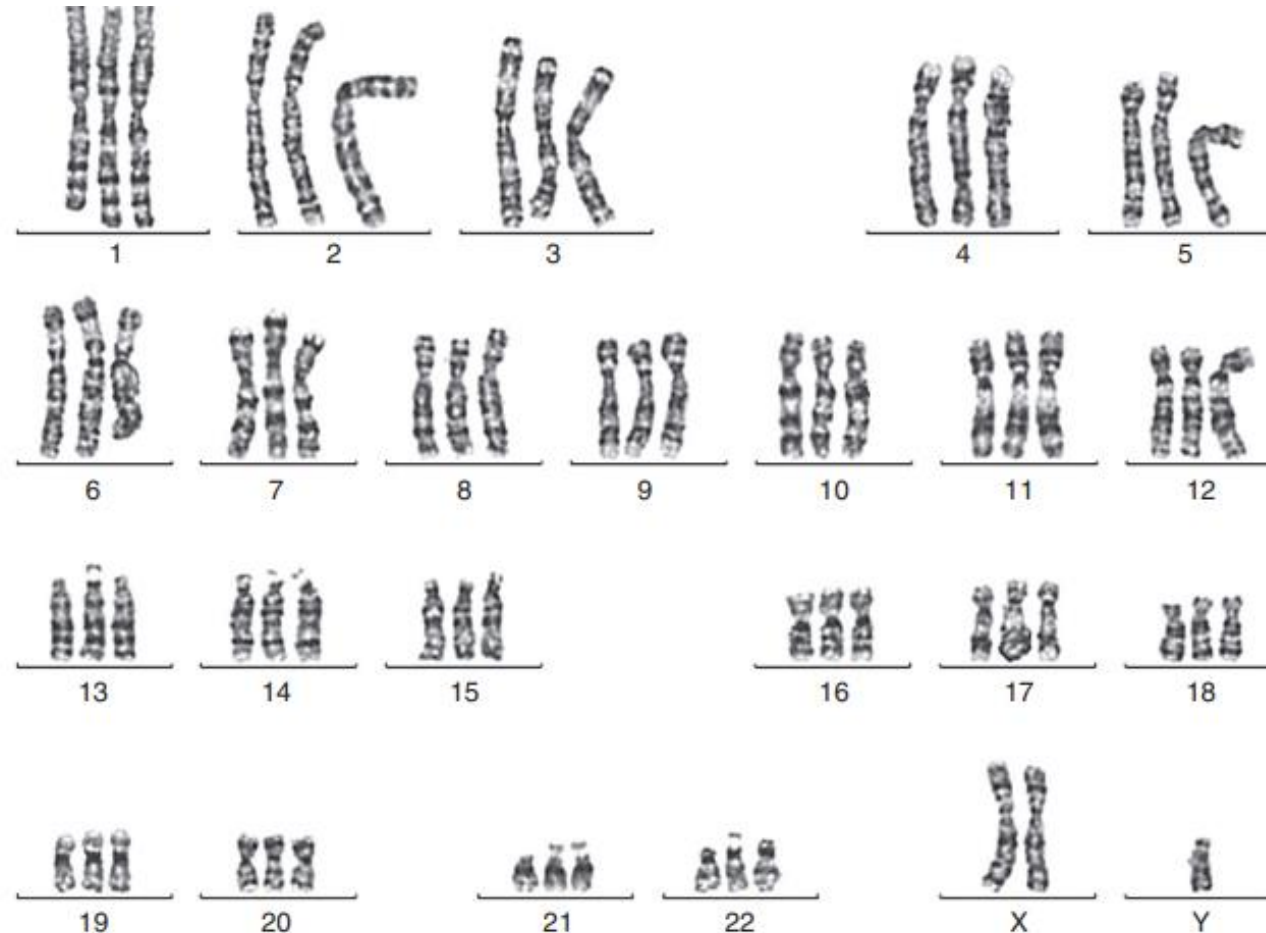
---

## ➤ Anomalias numéricas



# Anomalias numéricas

Euploidia → triploidia (3n) - presença de um conjunto extra de cromossomos



**Fig. 148.1** Fetal karyotype showing triploidy.

# Anomalias numéricas

---

Euploidia → triploidia – abortos espontâneos – 1 a 2% das gestações



- a) Cabeça grande e proptose ocular;
- b) Baixa implantação das orelhas e micrognatia;
- c) Sindactilia do segundo e terceiro dedos;
- d) pé torto bilateral

Fertilização de um óvulo normal (n) por 2 espermatozoides (n) (dispermia) (60 a 70% dos casos);  
Fertilização de um óvulo diplóide (erro na meiose materna I ou II) por um espermatozoide (n);  
Fertilização de um óvulo haplóide por um espermatozóide diplóide (erro na meiose paterna I ou II).

# Anomalias numéricas

---

- Euploidia → tetraploidia ( $4n$ )
- ✓ Aborto precoce
- ✓ Falha em completar a divisão inicial de clivagem do zigoto
- ✓ 92, XXXX e 92, XXYY

# Anomalias numéricas - aneuploidias

## Mecanismos de Anomalias Cromossômicas e Desequilíbrio Genômico

Categoria	Mecanismo Subjacente	Consequências/Exemplos
Segregação cromossômica anormal	Não Disjunção	Aneuploidia (síndrome de Down, síndrome de Klinefelter) Dissomia uniparental
Síndromes cromossômicas recorrentes	Recombinação em duplicações segmentares	Síndromes de duplicação/ deleção Variação no número de cópias
Anomalias cromossômicas idiopáticas	Pontos de quebra variáveis, esporádicos	Síndromes de deleção (síndrome cri du chat, síndrome de deleção de 1p36)
	Translocações balanceadas <i>de novo</i>	Ruptura de genes
Anomalias familiares desbalanceadas	Segregação desbalanceada	Prole de translocações balanceadas Prole de inversões pericêntricas
Síndromes envolvendo <i>imprinting</i> genômico	Qualquer evento que revela gene(s) imprintados	Síndromes de Prader-Willi/Angelman



# Anomalias numéricas

---

➤ Aneuploidia – ocorrem em 5% das gestações

✓ Paciente aneuploides: trissomias e monossomias



Trissomias mais comuns: trissomia dos cromossomos 21, 18 e 13

Monossomia mais comum: monossomia do cromossomo X

# Anomalias numéricas

## Características de Trissomias Autossômicas Compatíveis com Sobrevida Pós-natal

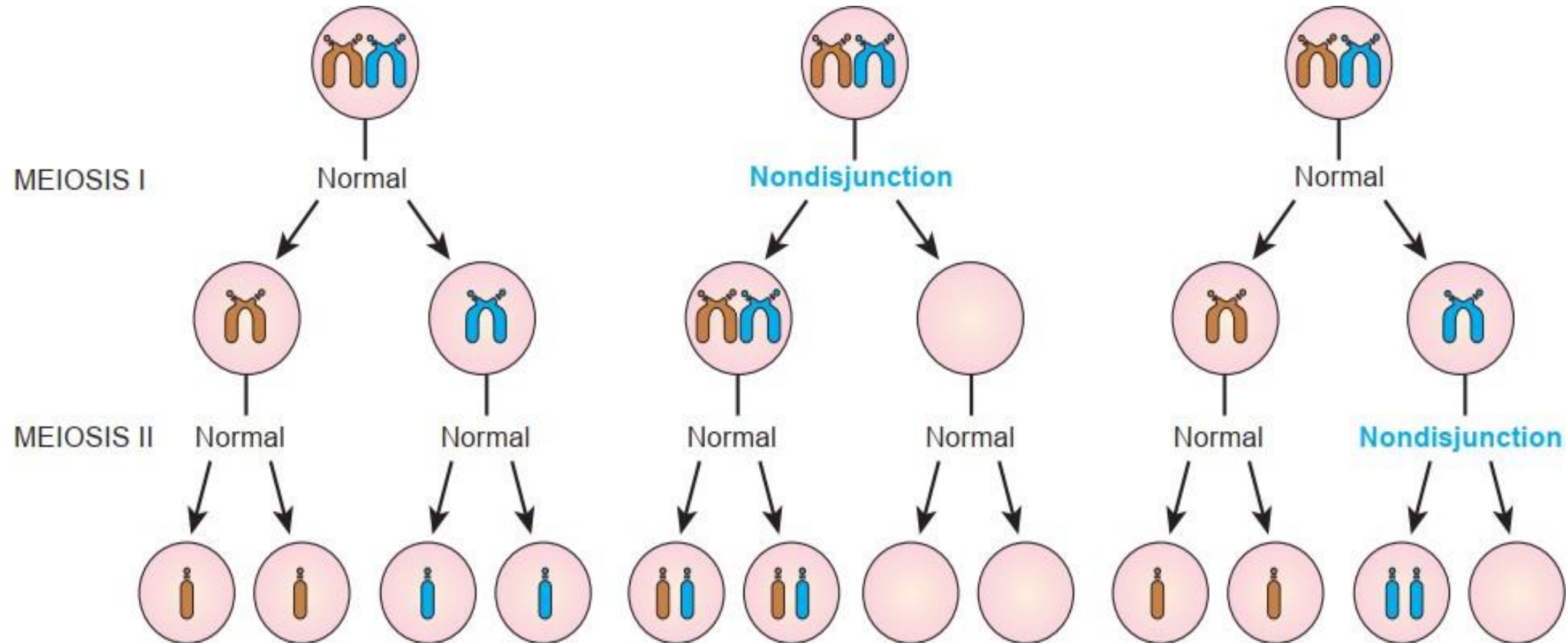
Característica	Trissomia do 21	Trissomia do 18	Trissomia do 13
Incidência (nativivos)	1 em 850	1 em 6.000-8.000	1 em 12.000-20.000
Apresentação clínica	Hipotonia, baixa estatura, pele solta na nuca, prega palmar, clinodactilia	Hipertonia, deficiência de crescimento pré-natal, punho fechado típico, pés em mata-borrão	Microcefalia, testa inclinada, punho fechado típico, pés em mata-borrão, polidactilia
Características faciais dismórficas	Occipício plano, pregas epicânticas, manchas de Brushfield	Mandíbula recuada, baixa implantação das orelhas	Alterações oculares, fissura labial e palatal
Deficiência intelectual	Moderada a branda	Severa	Severa
Outras características comuns	Cardiopatia congênita Atresia duodenal Risco de leucemia Risco de demência prematura	Malformações cardíacas graves Dificuldades de alimentação	Malformações graves do SNC Cardiopatias congênitas
Expectativa de vida	55 anos	Tipicamente menos do que alguns meses; quase todos <1 ano	50% morrem dentro de primeiro mês, > 90% dentro do primeiro ano

SNC, sistema nervoso central.

Nesses cromossomos tem-se o menor número de genes entre todos os autossomos

# Anomalias numéricas

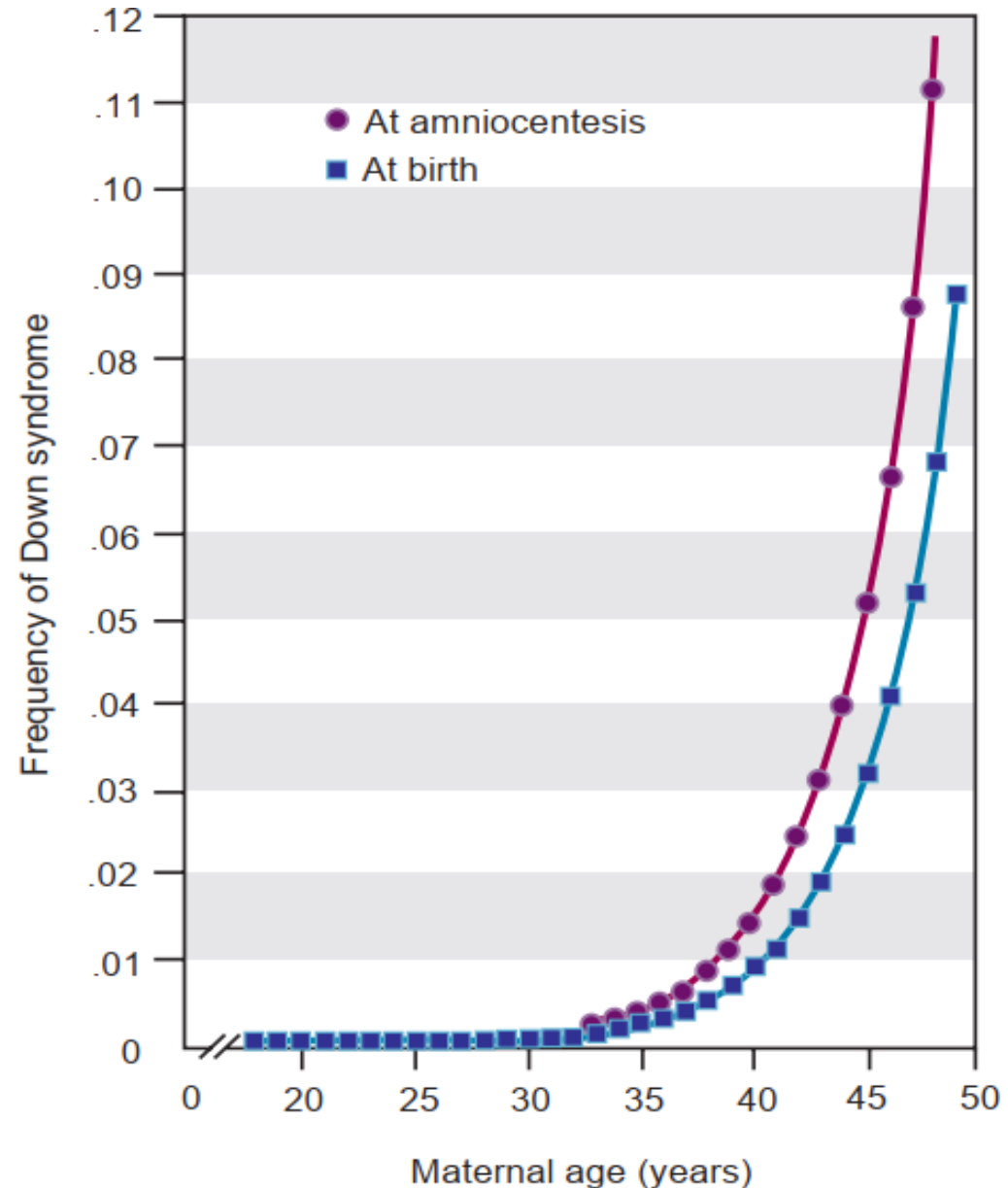
- Principal causa: mecanismo cromossômico mais comum → não disjunção meiótica



# Anomalias numéricas - aneuploidia

## ➤ Síndrome de Down

- Cromossomopatia melhor conhecida



# Anomalias numéricas - aneuploidia

---

## ➤ Síndrome de Down

Geralmente diagnosticada ao nascimento ou pouco depois, devido às características:

- ✓ Hipotonia;
- ✓ Dismorfias faciais típicas;
- ✓ Pescoço curto;
- ✓ Mancha de Brushfield



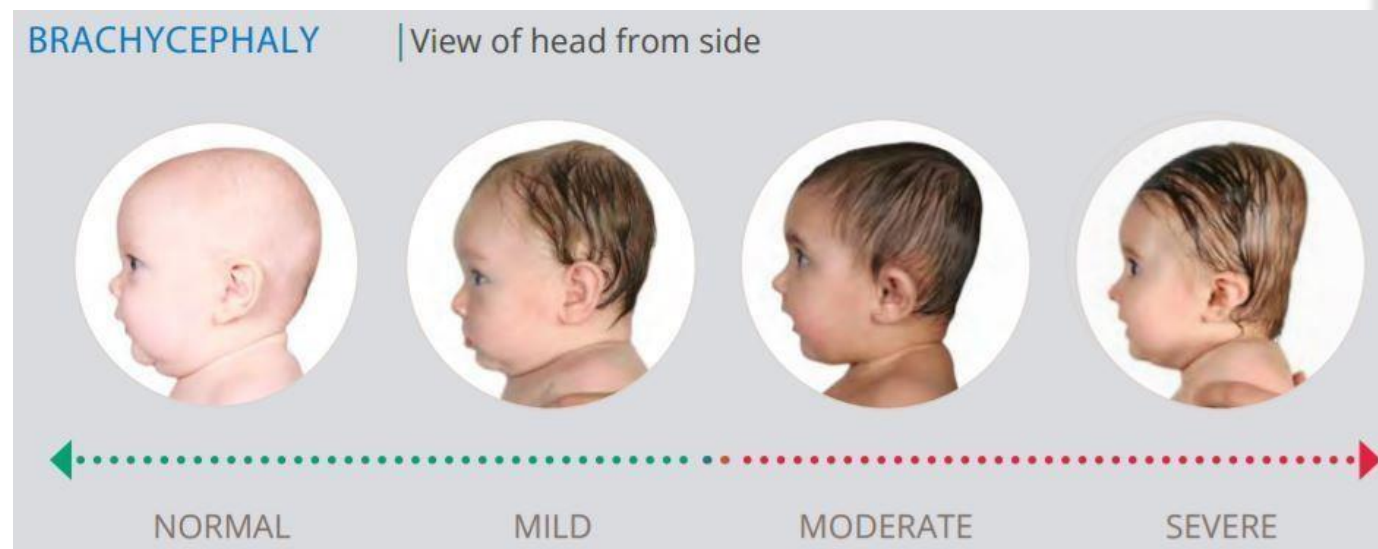


# Anomalias numéricas - aneuploidia

## ➤ Síndrome de Down

Geralmente diagnosticada ao nascimento ou pouco depois, devido às características:

- ✓ Braquicefalia;
- ✓ Pele frouxa na nuca;
- ✓ Mãos curtas, largas, com única prega palmar;
- ✓ Quintos dígitos encurvados (clinodactilia);



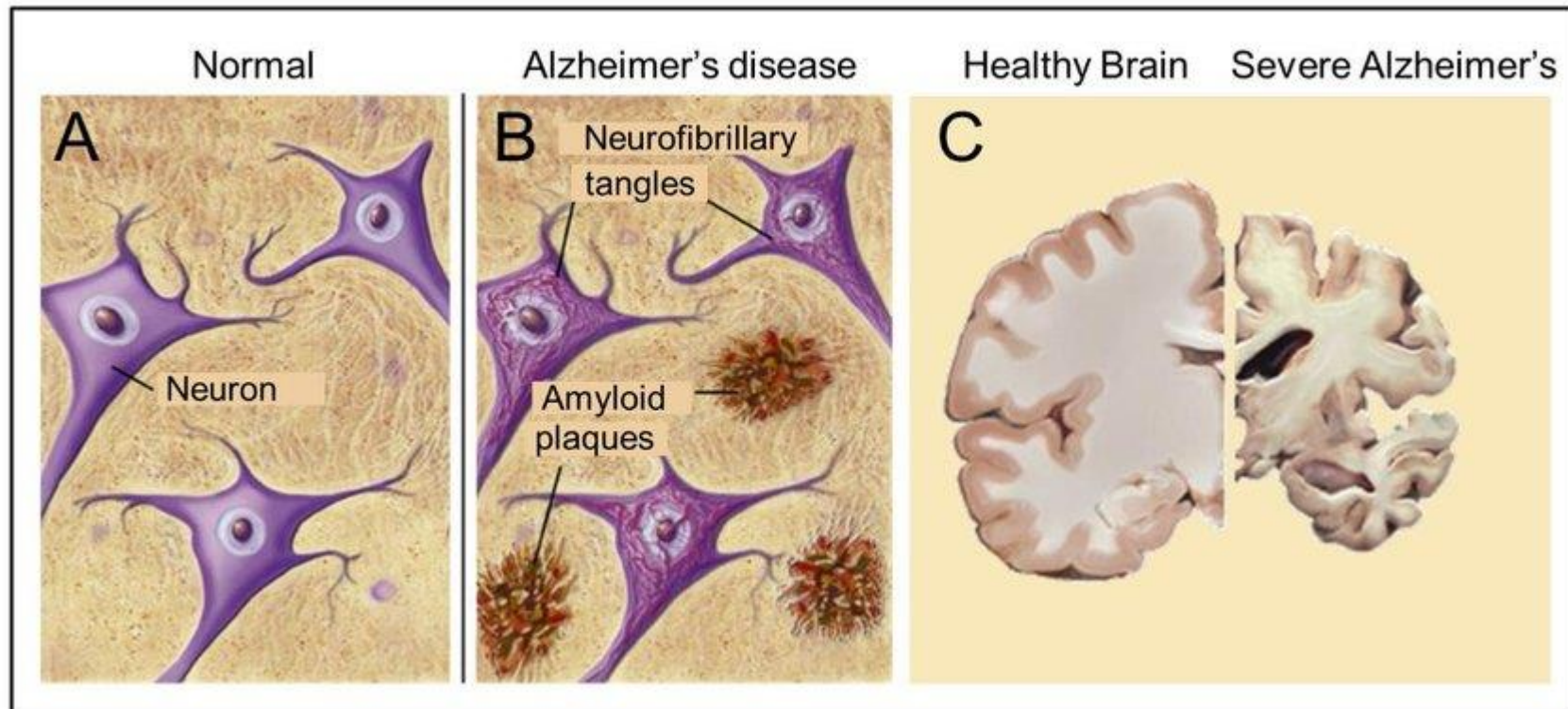
# Anomalias numéricas - aneuploidia

- Síndrome de Down e a relação com a doença de Alzheimer

## Doença de Alzheimer

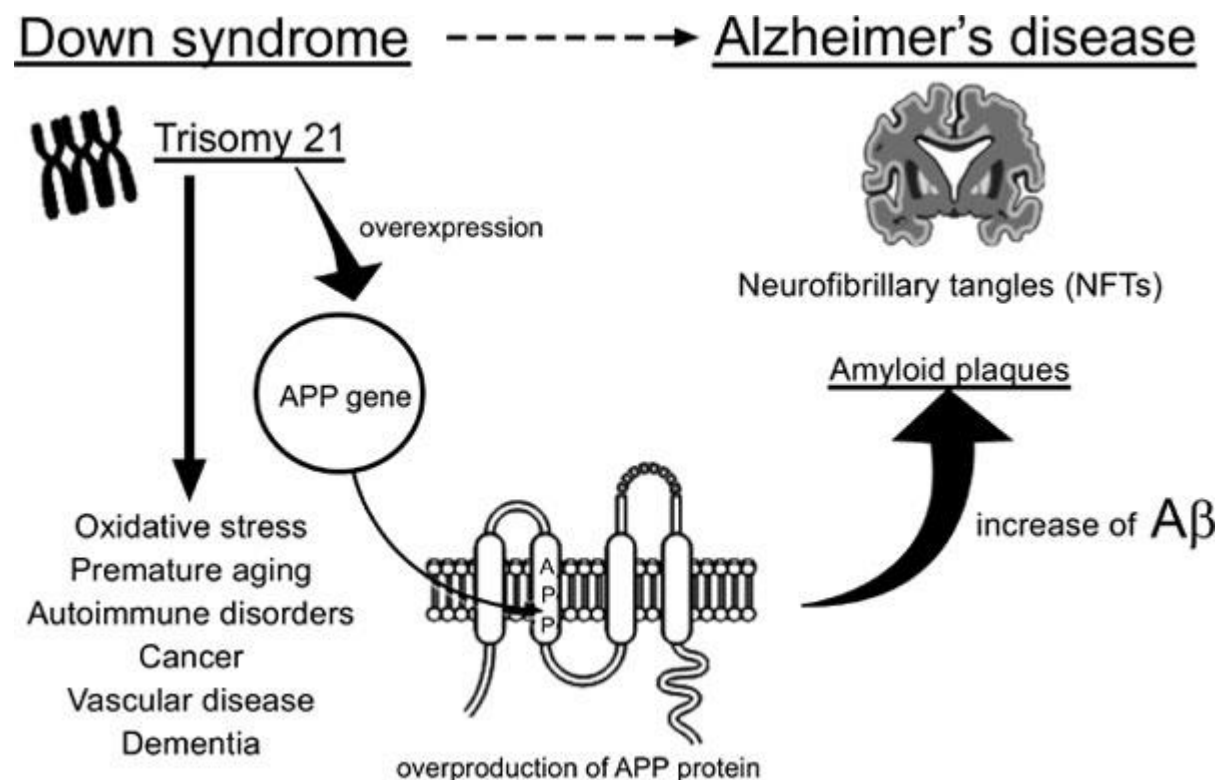
Placas senis (depósito de beta-amiloide)

Emaranhados neurofibrilares (depósito de proteína TAU hiperfosforilada)



# Anomalias numéricas - aneuploidia

## ➤ Síndrome de Down e a relação com a doença de Alzheimer



A triplicação do gene da proteína precursora de amilóide (APP) leva à superexpressão de APP e, consequentemente, à superprodução de peptídeo- $\beta$ -amilóide (A $\beta$ ).

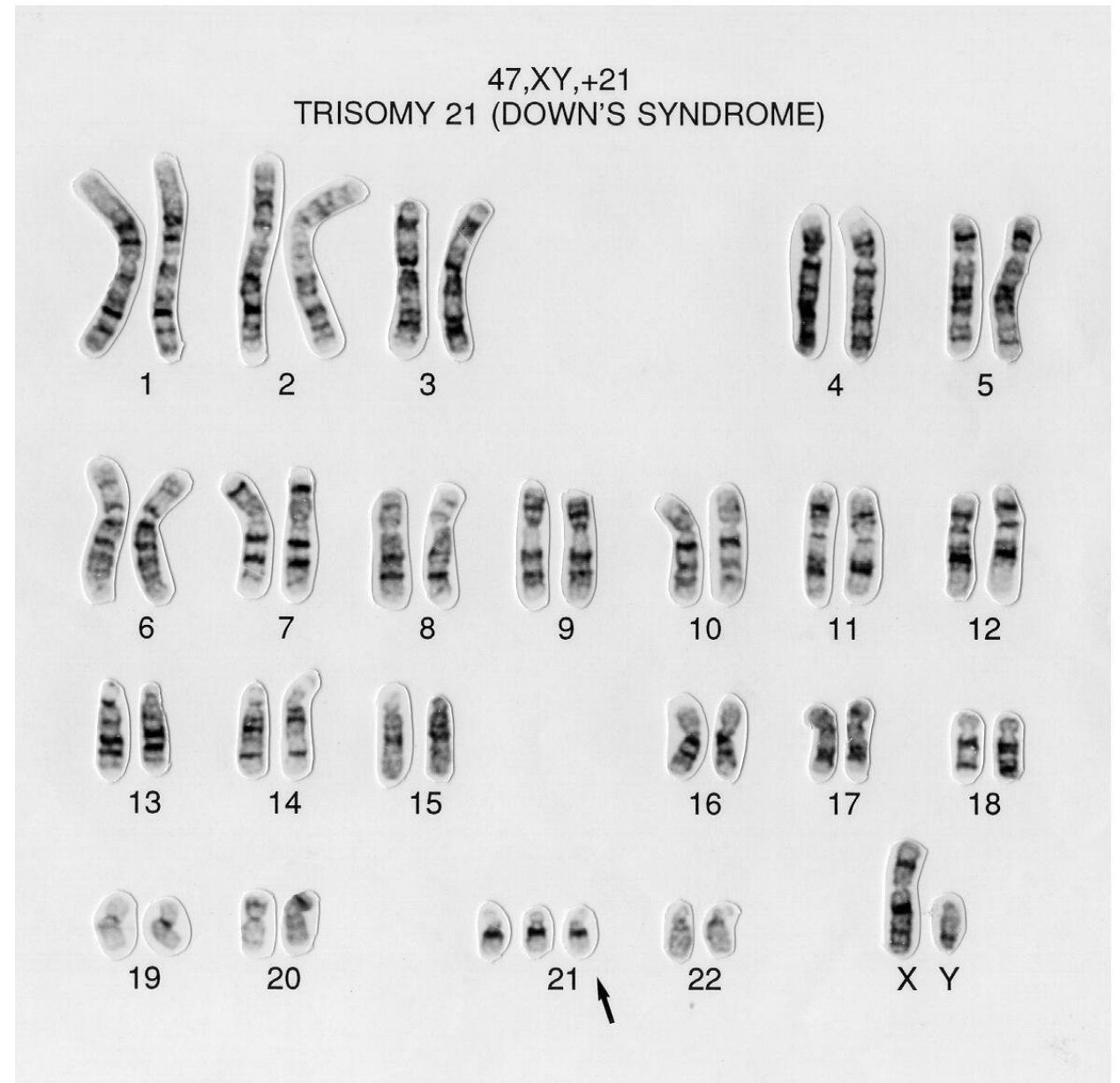


# Anomalias numéricas - aneuploidia

## ➤ Síndrome de Down

Trissomia livre do cromossomo 21

- 95% dos casos: 47, +21;

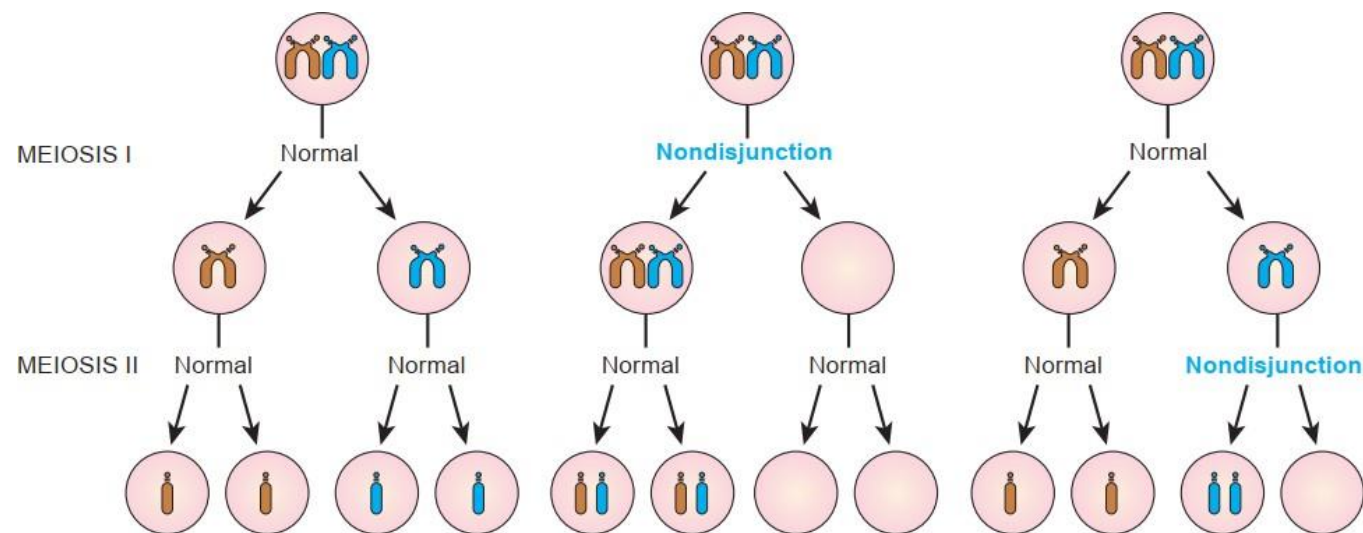


# Anomalias numéricas - aneuploidia

## ➤ Síndrome de Down

### Trissomia do 21

- Não disjunção meiótica do par de cromossomos 21;
- Não disjunção na meiose materna: 90% dos casos, predominantemente na meiose I;
- Não disjunção na meiose paterna: 10% dos casos, frequentemente na meiose II;
- ~2% dos indivíduos são mosaicos: fenótipo mais brando, com grande variabilidade fenotípica.

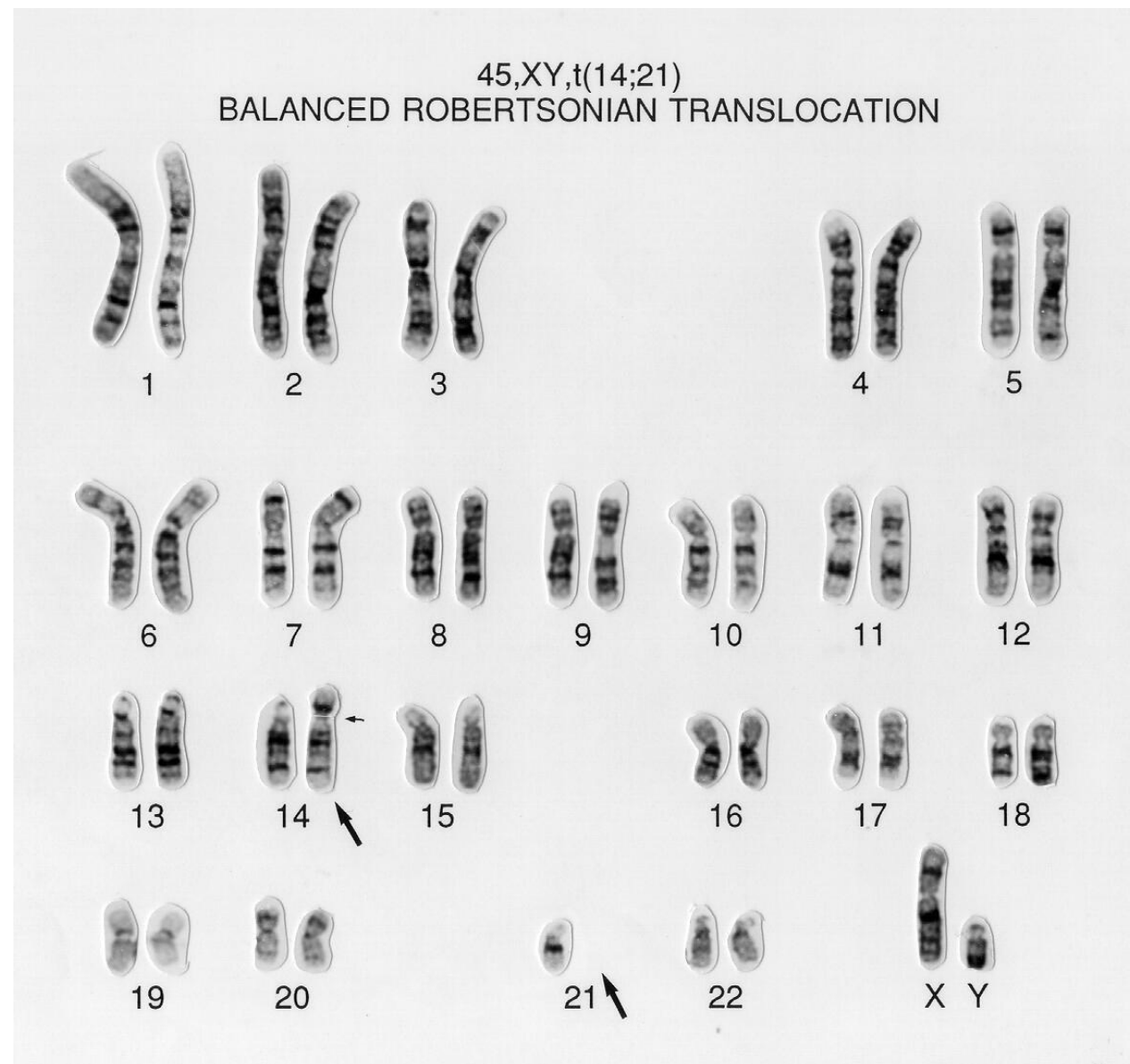


# Anomalias numéricas - aneuploidia

## ➤ Síndrome de Down

### Translocação Robertsoniana

- 4% dos casos: 45, rob(14;21) ou rob(21;22);
- Translocação do braço longo do cromossomo 21;
- O portador possui 45 cromossomos, onde um cromossomo translocado substitui dois cromossomos normais.

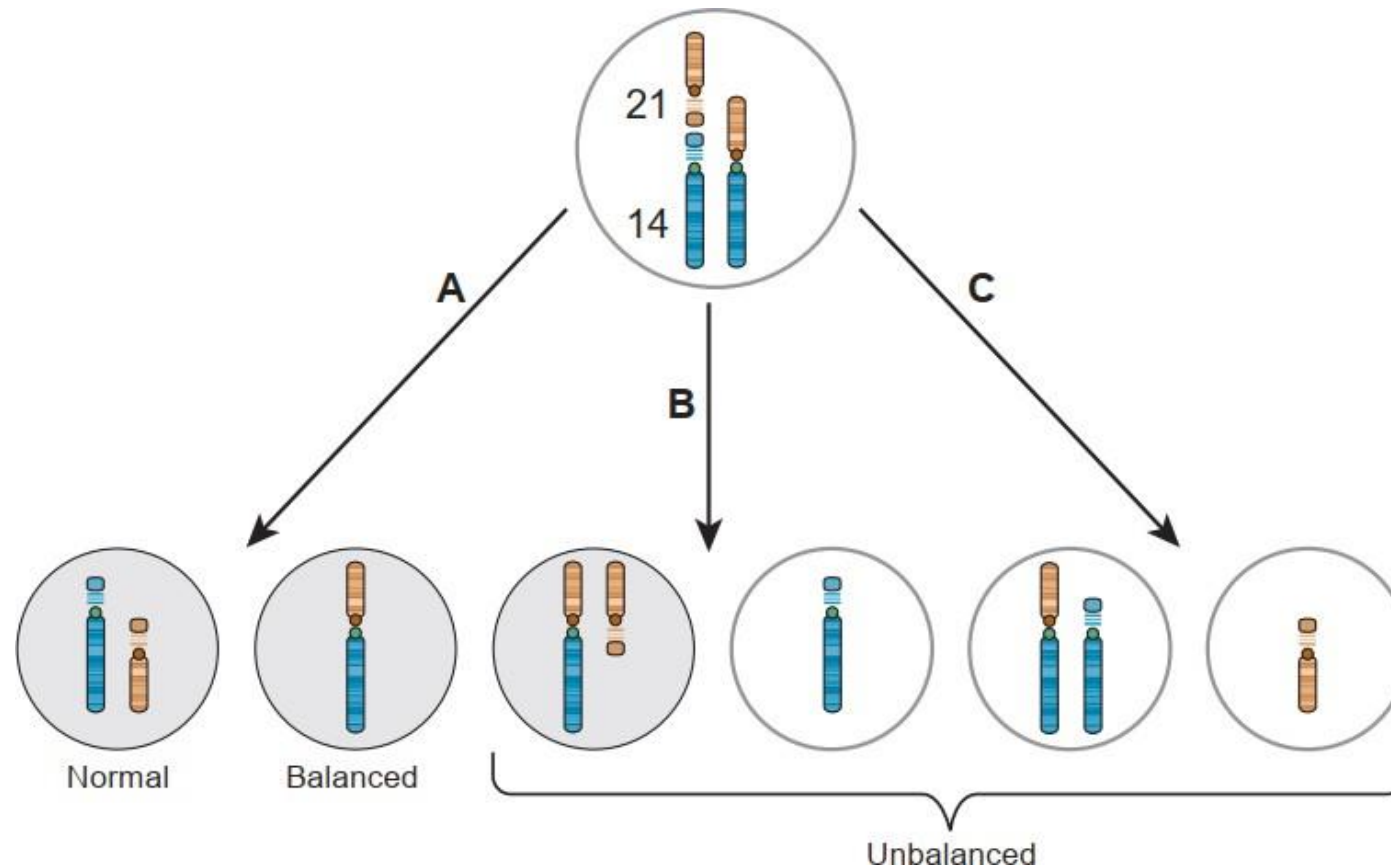


# Anomalias numéricas - aneuploidia

## ➤ Síndrome de Down

### Translocação Robertsoniana

- A gametogênese no portador da translocação pode levar a produção de gametas saudáveis ou portadores da translocação.

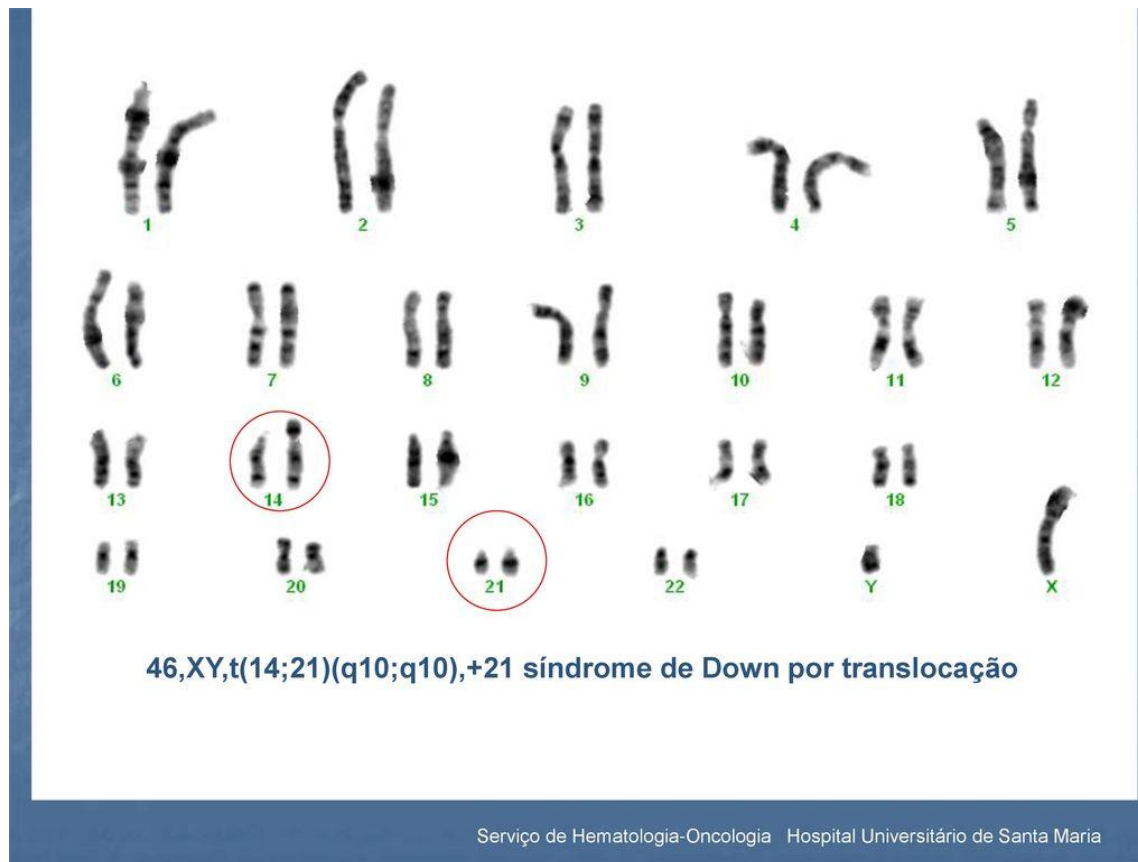


# Anomalias numéricas - aneuploidia

## ➤ Síndrome de Down

### Translocação Robertsoniana

- A gametogênese no portador da translocação pode levar a produção de gametas saudáveis ou portadores da translocação.

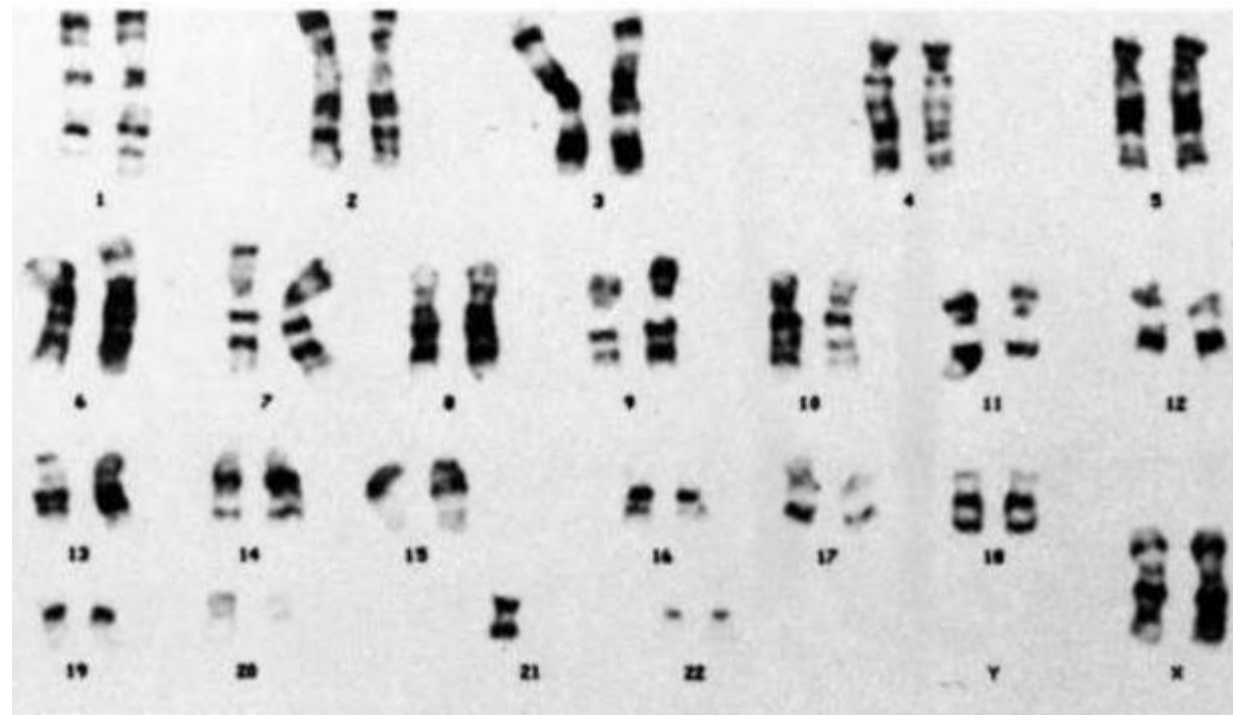


# Anomalias numéricas - aneuploidia

## ➤ Síndrome de Down

### Translocação do 21q21q

- Raros casos;
- Acredita-se que se origina como um isocromossomo;
- Avaliar se um progenitor é portador;
- Os gametas de um portador dessa translocação levam, inevitavelmente, à síndrome de Down ou monossomia do 21 (não compatível com a vida).





# Anomalias numéricas - aneuploidia

## ➤ Síndrome de Edwards

### Trissomia do cromossomo 18

- Segunda trissomia mais recorrente;
- A prevalência da SE é de um caso para cada 6 mil a 8 mil nascidos vivos;
- Retardo no crescimento fetal;
- Polidrâmnio;
- Sobreposição dos dedos da mão;
- Anormalidades cardíacas;
- Anormalidades crânio-faciais;
- Associados a elevada taxa de mortalidade intra-uterina



# Anomalias numéricas - aneuploidia

## ➤ Síndrome de Edwards

Trissomia do cromossomo 18

- Segunda trissomia mais recorrente;
- A prevalência da SE é de um caso para cada 6 mil a 8 mil nascidos vivos;
- Retardo no crescimento fetal;
- Sobreposição dos dedos da mão;
- Anormalidades cardíacas;
- Retrognatia;
- Pescoço curto;
- Pés em mata-borrão;





# Anomalias numéricas - aneuploidia

## ➤ Síndrome de Edwards

Trissomia do cromossomo 18

- Segunda trissomia mais recorrente;
- A prevalência da SE é de um caso para cada 6 mil a 8 mil nascidos vivos;
- Retardo no crescimento fetal;
- Sobreposição dos dedos da mão;
- Anormalidades cardíacas;
- Retrognatia;
- Pescoço curto
- Pés em mata-borrão;

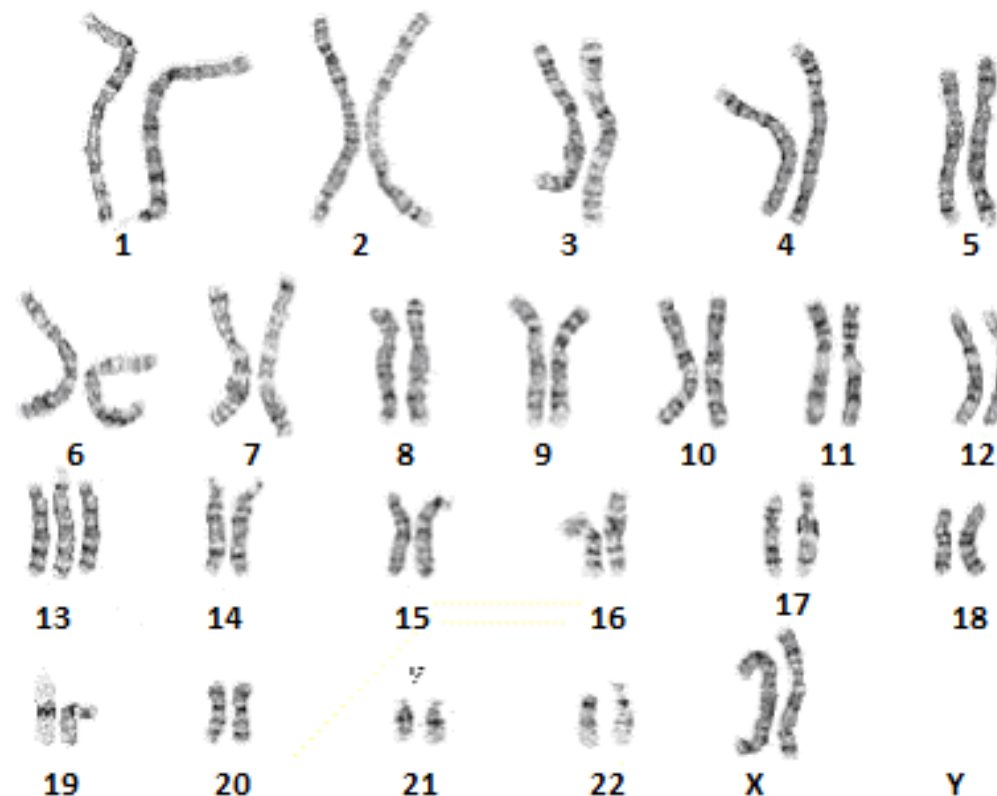


# Anomalias numéricas - aneuploidia

## ➤ Síndrome de Patau

### Trissomia do cromossomo 13

- 3ª trissomia autossômica mais comum em nativos;
- A prevalência é de um caso para cada 12 mil a 25 mil nascidos vivos;
- 98% dos conceitos são abortados;
- Malformações do SNC;
- Malformações oculares;
- Lábio fendido;
- Mal formações cardíacas;
- Polidactilia pós axial.



# Anomalias numéricas - aneuploidia

## ➤ Síndrome de Patau

Trissomia do cromossomo 13

- 3ª trissomia autossômica mais comum em nativos;
- A prevalência é de um caso para cada 12 mil a 25 mil nascidos vivos;
- 98% dos conceitos são abortados;
- Malformações do SNC;
- Malformações oculares;
- Lábio fendido;
- Mal formações cardíacas;
- Polidactilia pós axial.



# Anomalias numéricas - aneuploidia

## ➤ Síndrome de Turner

Monossomia do cromossomo X

- Ausência de um cromossomo X em mulheres;
- A prevalência é de um caso para cada 5 mil nascidos vivos (meninas);



# Anomalias numéricas - aneuploidia

---

## ➤ Síndrome de Turner

Monossomia do cromossomo X

- Ausência de um cromossomo X em mulheres;

## História e exame físico

L.W., uma menina de 14 anos de idade, foi encaminhada à clínica de endocrinologia para avaliação da ausência de características sexuais secundárias (menstruação e desenvolvimento das mamas). Apesar de nascida pequena para a idade gestacional, ela sempre teve boa saúde e possuía intelecto normal. Nenhum outro membro da família tinha problemas semelhantes. Seu exame foi normal, exceto por baixa estatura, desenvolvimento sexual de estágio I de Tanner e tórax largo com mamilos amplamente espaçados. Após discutir brevemente as causas da baixa estatura e do desenvolvimento sexual atrasado ou ausente, seu médico solicitou dosagem do hormônio folículo-estimulante (FSH), do hormônio do crescimento (GH), estudo de idade óssea e análise cromossômica. Esses testes mostraram um nível normal de GH, um nível aumentado de FSH e um cariótipo anormal (45,X). O médico explicou que L.W. tinha a síndrome de Turner. L.W. foi tratada com suplementos do hormônio do crescimento para maximizar seu crescimento linear; um ano depois, ela iniciou terapia com estrogênio e progesterona para induzir o desenvolvimento das características sexuais secundárias.

A disfunção dos ovários em produzir esteróides sexuais é responsável pelos altos níveis de concentrações de gonadotrofinas, principalmente o hormônio folículo estimulante (FSH).



# Anomalias numéricas - aneuploidia

## ➤ Síndrome de Turner

Monossomia do cromossomo X

- Ausência de um cromossomo X em mulheres;

- Pescoço alado;
- Implantação baixa do cabelo;
- Tórax largo;
- Mamilos separados;
- Anomalias cardíacas;
- Anomalias renais;
- Mal formações cardíacas;
- Dedos curtos.

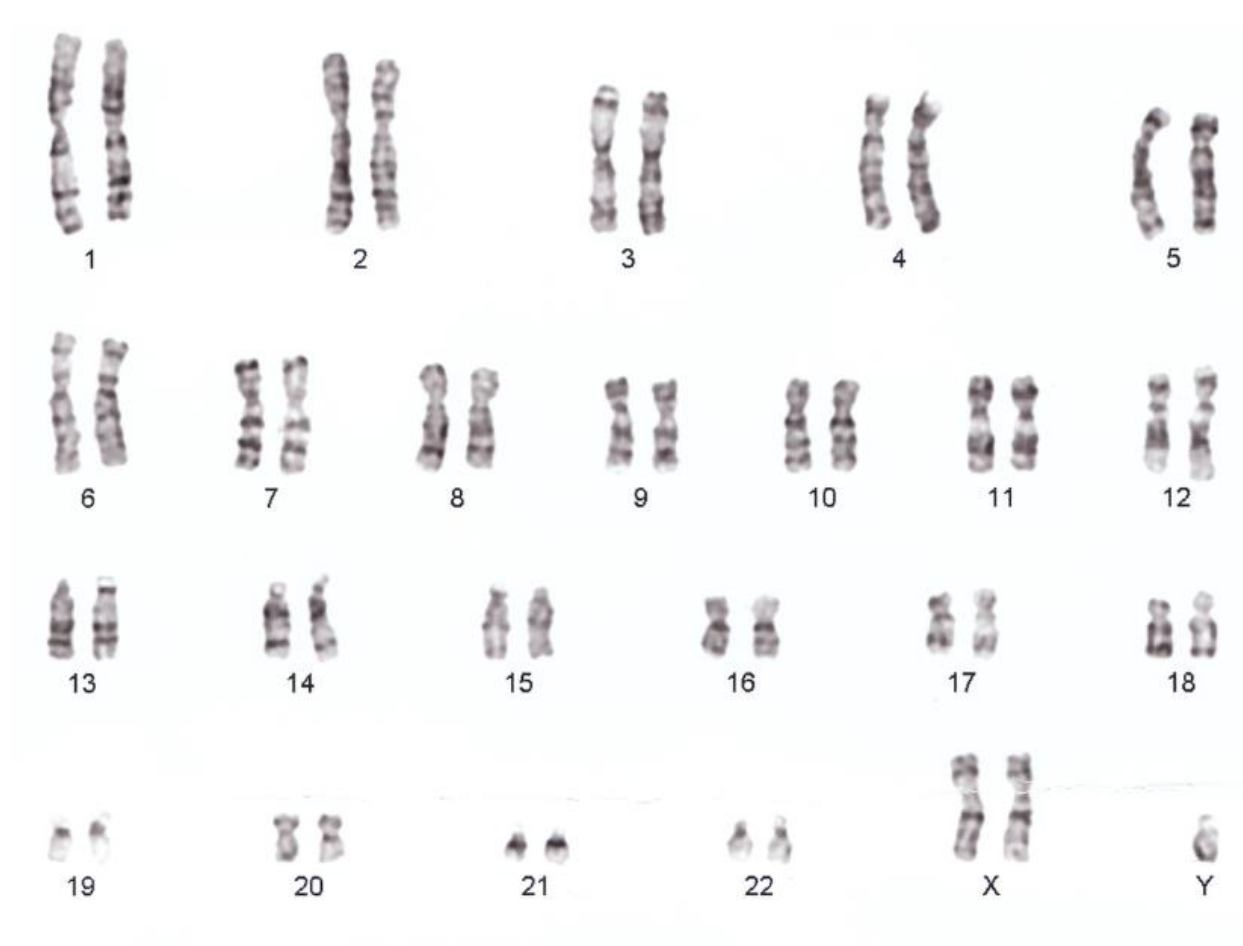


# Anomalias numéricas - aneuploidia

## ➤ Síndrome de Klinefelter

Cromossomo X extra em meninos 47, XXY

- A prevalência é de um caso para cada 600 nascidos vivos do sexo masculino;
- Não disjunção na meiose I paterna;



# Anomalias numéricas - aneuploidia

## ➤ Síndrome de Klinefelter

Cromossomo X extra em meninos 47, XXY

- Hipogonadismo;
- Tem risco de ter dificuldades de aprendizagem;
- Dificuldade com a linguagem





## Cariótipo

- Síndrome de Down
- Síndrome de Edwards
- Síndrome Patau
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Klinefelter