

Alterações cromossômicas em 813 atendimentos em serviço universitário de genética comunitária

Chromosomal abnormalities in 813 attendances in university service of community genetics

Líliá Maria de Azevedo Moreira¹, Layla Damasceno do Espírito Santo², Mariana Oliveira Rodrigues³, Tháíara Oliveira dos Santos⁴, Iago Teles Dominguez Cabanelas⁵, Jaqueline Oliveira Farias⁶, Renata Lúcia Leite Ferreira de Lima⁷, Lucy Magalhães Freitas⁸

¹Doutoramento USP; ²Bolsista do Programa de Iniciação Científica PIBIC/CNPq; ³Graduada em Ciências Biológicas/UFBA; ⁴Bolsista do Programa Permanecer; ⁵Mestrando no curso de Biotecnologia/UFBA; ⁶Graduada em Ciências Biológicas/UFBA;

⁷Doutoramento UNESP; ⁸Mestrado UFRJ

RESUMO

O estudo de distúrbios cromossômicos em serviços públicos de genética pode constituir uma nova abordagem na Genética Comunitária. Tendo em vista o objetivo de avaliar a importância de estudos dessa natureza para o diagnóstico e o encaminhamento precoce a tratamentos especializados, foi analisada a frequência de alterações cromossômicas em indivíduos que realizaram o cariótipo em serviço universitário de genética. Para tanto, foi feito um estudo retrospectivo de 813 casos atendidos no período de 1990 a 2010 no serviço referido. As preparações foram obtidas por cultura convencional de linfócitos e bandamento GTG nos casos com suspeita de cromossomopatia. Ocorreram alterações cromossômicas em 268 cariótipos, 32,9% dos casos estudados. A distribuição dos distúrbios esteve de acordo com estudos semelhantes realizados em diferentes centros, sendo as alterações numéricas as mais frequentes. Os resultados obtidos evidenciam a importância da citogenética no esclarecimento do diagnóstico de diferentes distúrbios congênitos, responsáveis por importante parcela da morbi-mortalidade infantil e mostra a contribuição dessa especialidade no fortalecimento da Genética Comunitária como uma nova abordagem da genética em benefício da população.

Palavras-chave: Variação genética. Análise citogenética. Transtornos cromossômicos. Genética populacional.

Abstract

The study of chromosomal disorders in public genetics services may be a new approach in Community Genetics. In order to assess the importance of such studies for the diagnosis and early referral to specialized treatment, it was analyzed the frequency of chromosomal abnormalities in subjects who underwent karyotyping in a university genetics service. It was carried through a retrospective study of 813 cases evaluated between 1990 and 2010. The preparations were obtained by conventional lymphocyte culture and GTG banding in cases with suspicion of chromosomal abnormalities. It was observed chromosomal alterations in 268 karyotypes, 32,9% of cases. The distribution of disorders was in line with similar studies conducted in different centers, with numerical aberrations as the most frequent. The result show the importance of cytogenetics in clarifying the diagnosis of various congenital disorders, responsible for a significant portion of morbidity and infant mortality and highlights the contribution of this specialty in the strengthening of Community Genetics as a new genetic approach to benefit the population.

Keywords: Genetic Variation . Cytogenetic Analysis. Chromosome Disorders. Genetics, Population.

INTRODUÇÃO

A genética comunitária, definida por Ten Kate (1998) como uma nova disciplina, com objetivos científicos e aplicados, além de oferecer serviços genéticos à comunidade geral, desenvolve, como ciência, pesquisas voltadas para a aplicação da genética em saúde pública. Ramalho e Silva (2000) destacam a importância da abordagem científica da

Genética Comunitária no desenvolvimento de testes de detecção de heterozigotos e programas de *screening* populacional para o reconhecimento de indivíduos afetados por distúrbios genéticos.

A investigação citogenética pode constituir uma importante vertente dessa especialidade, quando aplicada na avaliação etiológica da deficiência intelectual e em quadros dismórficos, tendo em vista o diagnóstico dos indivíduos afetados e os benefícios da intervenção terapêutica precoce.

De acordo com Opitz (1984), a espécie humana arca com uma perda de aproximadamente 2/3 das concepções. Cerca da metade dos zigotos, antes e depois da nidação, possui alterações cromossômicas, letais

Recebido em 24 de novembro de 2010; revisado em 05 de abril de 2011.
Correspondência / Correspondence: Líliá Maria de Azevedo Moreira, Laboratório de Genética Humana e Mutagenese (LGHM) Cora de Moura Pedreira / Programa Genética&Sociedade, Departamento de Biologia, Instituto de Biologia, UFBA. Av. Barão de Geremoabo, 147, sala 10 - Campus de Ondina. CEP: 40170-290. Salvador-Bahia. email: lazevedo@ufba.br

em 98% dos casos. Apresentam cromossomopatias 60% das concepções até as 12 semanas de vida, 6% dos natimortos e 0,6% dos nascidos vivos.

Não obstante o fato de as alterações cromossômicas numéricas constituírem as cromossomopatias mais comuns, os avanços técnicos obtidos na caracterização desses distúrbios têm levado à descrição de numerosas novas síndromes de aneuploidias parciais, relacionadas a diferentes condições clínicas (SCHINZEL, 2001).

O Programa Genética&Sociedade, do Instituto de Biologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA), inclui, nas suas atividades, o Serviço de Genética, que, desde a década de 90, funciona junto ao laboratório de Genética Humana e Mutagênese (LGHM) *Cora de Moura Pedreira*, da mesma instituição, realizando exames citogenéticos e, mais recentemente, testes moleculares para o diagnóstico de afecções genéticas.

O presente estudo teve o objetivo de analisar os distúrbios cromossômicos mais frequentes em amostra de indivíduos atendidos nesse serviço público de genética comunitária.

CASUÍSTICA E METODOLOGIA

O universo do estudo é composto por indivíduos com suspeita de cromossomopatias, atendidos no referido Serviço de Genética no período de março 1990 a junho de 2010. Foi realizada uma análise retrospectiva dos resultados de cariótipos desse período, sem identificação dos sujeitos, de acordo com as normas estabelecidas na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CSN). Trata-se de estudo do tipo descritivo, abrangendo 813 probandos.

Na rotina do serviço, o indivíduo é encaminhado para a realização de cariótipo em alguma das seguintes condições: (i) presença de malformações congênitas múltiplas, associadas a retardo intelectual, (ii) sinais sugestivos de cromossomopatias, (iii) família com história de rearranjos cromossômicos estruturais herdados e (iiii) distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS).

A análise citogenética foi realizada por cultura convencional de linfócitos, segundo a técnica padrão de Moohead e colaboradores (1960), sendo, a seguir, realizado o bandamento GTG (SHAFFER; SLOVAK; CAMPBELL, 2009), nos casos com suspeita de cromossomopatias. Os dados obtidos foram analisados e apresentados em gráficos e tabelas.

RESULTADOS

Dos 813 casos estudados, 268 (32,9%) apresentaram alterações cromossômicas, das quais 166 numéricas (20,4%), 52 anomalias estruturais (6,4%) e 50 (6,1%) mosaicismos; 546 (67,1%) não apresentaram alterações (Gráfico 1). Foram verificados 171 casos de alterações autossômicas (63,8%) e 97 de gonossomopatias (36,2%). Na Tabela 1, diagnósticos sindrômicos

específicos são relacionados com as cromossomopatias observadas.

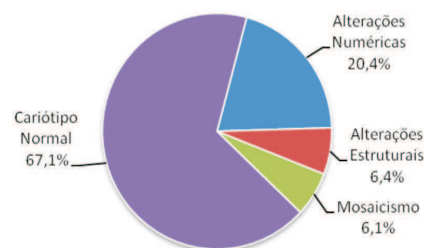


Gráfico 1 - Distribuição da amostra quanto aos resultados das análises cromossômicas.

Tabela 1 - Quadros sindrômicos específicos e alterações cromossômicas associadas.

Síndromes	Alterações cromossômicas	Número de casos	Percentual de casos
Down	Trissomia livre 21	117	43,7%
	Translocação	4	1,5%
	Mosaicismo	10	3,7%
Edwards	Trissomia livre 18	5	1,9%
Patau	Trissomia livre 13	5	1,9%
Cri-du-Chat	Deleção	5	1,9%
	Rearranjo	1	0,4%
Wolf-Hirschhorn	Deleção	1	0,4%
Outras aneuploidias parciais	Microdeleções	12	4,5%
Síndrome do X Frágil		2	0,7%
Turner	Monossomia	30	11,2%
	Mosaico	33	12,3%
	Isocromossomo	14	5,2%
	Deleção Xp	2	0,7%
	Anel	3	1,1%
Klinefelter	Trissomia	9	3,4%
Tripló X	Trissomia	1	0,4%
	Mosaico	2	0,7%
Duplo Y	Mosaico	1	0,4%
Sem alterações fenotípicas	Rearranjo balanceado	11	4,1%
Total das alterações cromossômicas		268	100,0%

DISCUSSÃO

Desde os estudos pioneiros de Jérôme Lejeune e colaboradores (1959a, b), que estabeleceram a trissomia do cromossomo 21 como a causa da S. Down, numerosos outros distúrbios congênitos foram associados à cromossomopatias. As aneuploidias autossômicas constituem a forma mais frequente de distúrbios cromossômicos, com 0,36% do total de 0,6% de alterações cromossômicas em recém-nascidos, sendo o percentual restante (0,24%) representado pelas alterações dos cromossomos sexuais, com associação

mais leve com malformações congênitas e retardo intelectual (MOREIRA, 2009).

A análise cromossômica constitui importante instrumento de diagnóstico e investigação etiológica. O Compêndio de Anomalias Cromossômicas do Prof. Schinzel (2001), na sua versão atual (2001), reúne cerca de 1000 distúrbios cromossômicos que, embora sejam raros quando considerados individualmente, em conjunto apresentam significativa contribuição para a origem da morbi-mortalidade humana.

Segundo Moreira (1980), dados de investigações citogenéticas em 10376 indivíduos com deficiência intelectual mostram que 14,21% apresentam cromossomopatias, das quais 76,67% são aneuploidias autossômicas, 8,40% gonossomopatias e 14,21% alterações na estrutura cromossômica.

Neste trabalho, as alterações cromossômicas foram encontradas em percentual mais elevado (33%), de modo semelhante ao constatado em outros estudos atuais, com diferentes populações, utilizando-se a mesma metodologia citogenética (29,3% em DUARTE et al., 2004; 28,3% em GOUD et al., 2005; 21% em VASCONCELOS et al., 2007). As proporções entre distúrbios autossômicos e gonossômicos foram semelhantes às referidas por Moreira (1980), com maior representatividade dos primeiros.

Critérios de indicação para a análise citogenética e aspectos metodológicos podem ter contribuído para as variações nos estudos mencionados. Alterações submicroscópicas, microdeleções e microduplicações muitas vezes não são detectadas pela técnica de bandamento na citogenética convencional e podem levar a resultados aparentemente normais. A inclusão de técnicas moleculares para o diagnóstico de condições como a Síndrome do X-Frágil, cuja análise citogenética nem sempre é precisa, pode levar à redução de casos considerados de natureza idiopática.

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos na presente investigação evidenciam a importância da citogenética para o diagnóstico de diferentes distúrbios congênitos que contribuem para a morbi-mortalidade infantil. A existência de serviços dedicados a esses estudos, em instituições universitárias, e a sua inclusão em redes de atividades voltadas para a saúde pública contribuem para o fortalecimento dos Serviços de Genética como ações de Genética Comunitária.

REFERÊNCIAS

1. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). **Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996**. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. 1996. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_96.htm>. Acesso em: nov. 2010.
2. DUARTE, A. C. et al. Cytogenetics of genetic counseling patients in Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil. **Genet. Mol. Res.**, Ribeirão Preto, v. 3, n. 3, p. 303-308, 2004.
3. GOUD, M. T. et al. Incidence of chromosome abnormalities in the Sultanate of Oman. **Saudi Med J.**, Riyadh, v. 26, n. 12, p. 1951-1957, 2005.
4. SCHAFFER ; M.L. SLOVAK; L.J. CAMPBELL (Ed.). ISCN (2009): **An International System for Human Cytogenetic Nomenclature**, L. G. Basel: Karger; 2009.
5. LEJEUNE, J.; TURPIN, R.; GAUTIER, M. Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. **C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.**, Paris, v. 248, n. 11, p. 1721-1722, 1959a.
6. LEJEUNE, J.; TURPIN, R.; GAUTIER, M. Le mongolism- premier exemple d'aberration autosomique humaine. **Ann. Genet.**, Paris, v. 1, p. 41-49, 1959b.
7. MOOHEAD, P. S. et al. Chromosome preparation of leukocytes cultured from human peripheral blood. **Exp. Cell. Res.**, New York, v. 20, p. 613-616, 1960.
8. MOREIRA, L. M. A. Cytogenetics studies on mental retardation. **R. Bras. Genét.**, Ribeirão Preto, v. 3, p. 345-346, 1980a.
9. MOREIRA, L. M. A. O nascituro à luz da Genética. In: Duarte, G.; Fontes, J. A. S. **O nascituro: visão Interdisciplinar**. São Paulo: Atheneu, 2009b, p. 30-37.
10. OPITZ, J. M. Mortes pré-natais e perinatais. In: Opitz, J. M. **Tópicos recentes de Genética Clínica**. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 1984, p. 58.
11. RAMALHO, A. S.; SILVA, R. B. P. Community Genetics: a new discipline and its application in Brazil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 1, p. 261-263, 2000.
12. SCHINZEL, A. **Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man**. 2. ed. Berlin; New York: de Gruyter, 2001.
13. TEN KATE, L. P. Editorial. **Community Genet.**, Basel, v. 1, p.1-2, 1998.
14. VASCONCELOS, B. Anormalidades cromossômicas nos pacientes atendidos em serviço de genética, **Pediatria (São Paulo)**, v. 29, n. 1, p. 26-32, 2007.