
Artigo Original

Drogas e Políticas Públicas: reflexões com ênfase na prevenção

Drugs and Public Policies: reflections with emphasis on prevention



<http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v9i2.6896>

Natalia Dayane Moura Carvalho¹, Vania Mesquita Gadelha Prazeres², Cleiton Fantin^{1*}

RESUMO

Introdução: Translocação corresponde a troca de segmentos entre cromossomos não homólogos, decorrendo novas mutações ou herdadas. Na maioria dos casos, translocações estão associadas com cromossomo derivativo. Assim, objetivou-se relatar paciente com cariótipo 46, XX,der(4)t(4;18), resultante de translocação balanceada familiar entre cromossomos 4 e 18. **Descrição do caso:** Paciente sexo feminino, 3 anos, filha única de casal não consanguíneo, apresentando fácies com hipertelorismo ocular discreto, ponte nasal alta, orelhas simplificadas e de abano, micrognatia, mãos com sobreposição de dedos, dificuldade de crescimento e ganho de peso, atraso no desenvolvimento psicomotor, refluxo gastroesofágico, alteração da deglutição e laringotraqueomalácia. O resultado de cariótipo da paciente revelou 46, XX,der(4)t(4;18) (q35;q12),

mãe 46, XX e pai 46,XY,t(4;18) (q35;q12). Heredograma familiar foi construído. **Discussão:** Tais achados revelaram diagnóstico translocação balanceada familiar envolvendo os cromossomos 4 e 18, levando a trissomia parcial do cromossomo 4q. Isto é, o cromossomo 4 derivativo da paciente provavelmente teve ganho/perda de material genético da região q12 até a q23 do cromossomo 18. **Conclusão:** Portanto, a análise citogenética/heredograma foi primordial para o diagnóstico etiológico, no qual identificou a translocação balanceada familiar, permitindo melhor entendimento da etiopatologia além de centrado aconselhamento genético. Estudos citogenômicos/moleculares são necessários para elucidar o tipo e extensão das regiões cromossômicas.

Palavras-chave: Cariótipo; Translocação Balanceada; Monossomia Parcial; Trissomia Parcial; Cromossomo 4; Cromossomo 18.

ABSTRACT

Introduction: Translocation corresponds to the exchange of segments between non-homologous chromosomes, resulting in new mutations or inherited. In most cases, translocations are associated with a derivative chromosome. Thus, the objective was to report a patient with the karyotype 46, XX, der(4)t(4;18), resulting from a balanced family translocation involving chromosomes 4 and 18. **Case description:** Female patient, 3 years, only daughter of a non-consanguineous couple, presenting facies with discreet ocular hypertelorism, high nasal bridge, simplified and flapping ears, micrognathia, hands with overlapping fingers, growth difficulty and weight gain, delayed psychomotor development, gastroesophageal reflux, alteration of swallowing

¹ Universidade do Estado do Amazonas, Escola Superior de Ciências da Saúde. Manaus, Brasil.

² Médica Geneticista da Secretária de Estado de Saúde do Amazonas- SUSAM/ Docente da Universidade Federal do Amazonas. Manaus, Brasil.

***Autor correspondente:** Av. Carvalho Leal, nº 1777, 4º andar do Prédio Anexo. Cachoeirinha, Manaus - AM. Brasil. CEP. 69065-001.

E-mail: cleitonfantin@hotmail.com

Submetido: 08.05.2020

Aceito: 21.07.2020

and laryngotracheomalacia. The patient's karyotype result revealed 46, XX, der(4)t(4;18) (q35;q12), the mother 46, XX and the father 46, XY, t(4;18) (q35;q12). Family pedigree was built. **Discussion:** Such findings reveal a diagnosis of familial balanced translocation between chromosomes 4 and 18, leading to partial trisomy of chromosome 4q. This is the patient's derivative chromosome 4 probably had gain/loss of genetic material from region q12 to q23 on chromosome 18. Cytogenetic analysis and heredogram were essential for the etiological diagnosis. **Conclusion:** Therefore, the cytogenetic / heredogram analysis was essential for the etiological diagnosis, in which it identified the familiar balanced translocation, allowing a better understanding of the etiopathology in addition to centered genetic counseling. Cytogenomic / molecular studies are needed to elucidate the type and extent of chromosomal regions.

Keywords: Karyotype; Balanced Translocation; Partial Monosomy; Partial Trisomy; Chromosome 4; Chromosome 18.

INTRODUÇÃO

Translocação (t) corresponde à troca de segmentos cromossômicos entre cromossomos não homólogos, podendo ser do tipo recíproca e robertsoniana. Cromossomos com translocação decorrem de novas mutações ou podem ser herdados de um progenitor¹. A translocação é conhecida como balanceada, ou seja, indivíduos portadores das mesmas não apresentam alterações fenotípicas decorrentes delas. Mas, os riscos restringem-se à sua prole, pois dependendo da segregação ocorrida durante a gametogênese pode haver a formação de indivíduos com cariótipos não balanceados^{1,2}.

Comumente, a translocação pode estar relacionada com o surgimento de cromossomo derivativo³. O cromossomo derivativo (der) é representado por um cromossomo rearranjado estruturalmente, abrangendo um ou mais cromossomos ou de mais de um rearranjo no mesmo cromossomo⁴. A literatura mostra que a maioria dos casos de indivíduos com cromossomo derivativo decorre de translocação balanceada nos progenitores, carreando trissomias e monossomias parciais raras⁵⁻⁹. Neste contexto, relatamos um caso de uma paciente com o cariótipo 46, XX, der (4)t(4;18), resultante de uma translocação

balanceada familiar entre os cromossomos 4 e 18, levando a trissomia parcial do cromossomo 4q. Ainda, esse relato enfatiza a importância da citogenética convencional no diagnóstico clínico e orientação dos familiares.

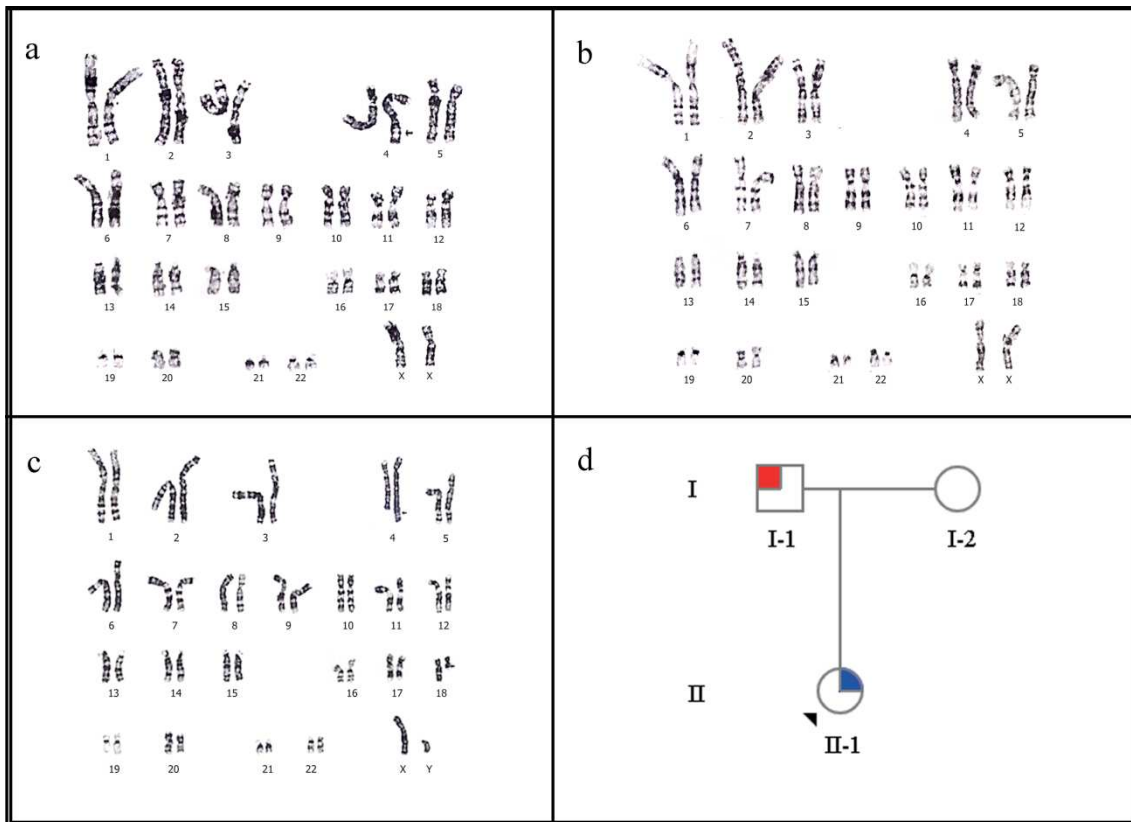
DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 3 anos de idade, filha única de casal não consanguíneo e sem histórico de doença hereditária. Durante a consulta, a paciente foi diagnosticada com fácies características com hipertelorismo ocular discreto, ponte nasal alta, orelhas simplificadas e de abano, micrognatia, mãos com sobreposição de dedos, dificuldade de crescimento e de ganho de peso, atraso no desenvolvimento psicomotor, refluxo gastroesofágico, alteração da deglutição, que necessitou de gastromia com funduplicatura, e laringotraqueomalácia. Os exames cardíacos e renais foram normais.

As análises citogenéticas foram realizadas no Laboratório de Citogenética da Universidade do Estado do Amazonas – UEA. Os cromossomos metafásicos mitóticos foram obtidos a partir de cultura de linfócitos de sangue periférico segundo Moorhead et al.¹⁰ e, posteriormente, técnica de bandeamento GTC segundo Seabright¹¹ foram realizadas para a paciente e seus pais. A paciente apresentou o cariótipo 46, XX, der(4)t(4;18)(q35;q12) (CID Q91.2 - Trissomia do 18, translocação) (Figura 1a). A mãe apresentou o cariótipo normal com 46, XX e o pai com cariótipo 46, XY, t(4;18)(q35;q12) (Figura 1b, c). Ainda, para a análise de heredograma foi incluído apenas com membros de duas gerações (pais e filha) da família investigada, de acordo com o resultado do estudo citogenético e centrado no aconselhamento genético (Figura 1d).

No momento presente, a paciente encontra-se em acompanhamento multidisciplinar e multiprofissional com neurologista pediatra, gastroenterologista pediatra, otorrinolaringologista, e com ênfase em terapias com fisioterapeuta, fonoaudiólogo e psicopedagogia. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade do Estado do Amazonas (UEA) pelo parecer número 2.988.971.

Figura 1. Cariótipos por bandeamento GTC (a, b e c) e heredograma familiar (d). (a) Paciente com 46,XX, der(4)t(4;18)(q35;q12). (b) Mãe 46,XX. (c) Pai com 46,XY,t(4,18)(q35;q12). (d) Heredograma familiar, I-1: pai com fenótipo normal e portador equilibrado da t(4;18) com a monossomia parcial 18q e a trissomia parcial 4q (cor vermelha significa portador da anomalia); I-2: mãe com fenótipo normal e cariótipo normal; II-2: filha com fenótipo anormal e cariótipo com t(4;18), levando a trissomia parcial 4q (cor azul significa afetada pela anomalia).



DISCUSSÃO

Neste estudo, relatamos uma paciente que apresenta cariótipo 46, XX, der(4)t(4;18)(q35;q12). Isto é, um dos homólogos do cromossomo 4 é anômalo, sendo considerado cromossomo derivativo. Cromossomos derivados são descritos como decorrentes de erros meióticos, frequentemente, portadores de translocações equilibradas^{8,12}. Assim, o cromossomo derivativo da paciente é resultante de uma translocação cromossômica envolvendo o braço longo do cromossomo 4 na banda q35 com o braço longo do cromossomo 18 na banda q12, levando a trissomia parcial do cromossomo 4q.

É relatado, na literatura, que quando é observado cromossomo derivado no cariótipo de um indivíduo, análises citogenéticas dos pais são recomendadas com intuito de investigar a origem desse cromossomo, além de oferecer a família o melhor aconselhamento genético^{13,16}. Geralmente, um dos (ou ambos) progenitores não apresentam manifestações fenotípicas mas levam a produzir tanto gametas normais quanto gametas anormais,

devido aos diferentes gametas produzidos durante a gametogênese^{9,14}. Esses progenitores tem um risco exacerbado de anormalidades reprodutivas incluindo infertilidade, abortamentos de repetição e descendentes com cariótipo desbalanceado com efeito fenotípico^{3,14}.

Deste modo, os resultados das análises citogenéticas dos pais da paciente evidenciaram que a mãe apresentou cariótipo normal enquanto que o pai possui uma translocação envolvendo os cromossomos 4 e 18, ocasionando a monossomia parcial do cromossomo 18q e a trissomia parcial do cromossomo 4q. Portanto, a análise do cariótipo possibilitou a determinação da origem da anomalia cromossômica, sendo ela de origem paterna, podendo também ser observada na construção do heredograma familiar. Levando em consideração uma análise empírica, o cromossomo 4 derivativo herdado observado no cariótipo da paciente, provavelmente teve um ganho de material genético da região q12 até a q23 do cromossomo 18, entretanto, são necessários estudos citogenômicos e moleculares para elucidar tais

aspectos. Assim, tais informações citogenéticas e heredograma auxiliaram no diagnóstico etiológico e aconselhamento genético e pode orientar para o risco de recorrência familiar.

A translocação cromossômica paterna equilibrada herdada t(4; 18) resultando em trissomia parcial do cromossomo 4q na prole é um achado raro e esses pacientes apresentam manifestações clínicas graves¹⁵⁻¹⁷. O fenótipo variável dependerá, principalmente, do tipo e a extensão da região envolvida bem como de genes que estão presentes nessas regiões. Manifestações fenotípicas comuns associadas à trissomia parcial 4q incluem orelhas baixas, microcefalia, retardo psicomotor, malformação de membros, hipotonia, pescoço curto, dobras epicantais, cardiopatias, prega símia, ponte nasal larga, micrognatia e malformação do sistema urinário^{5,17,18}. No caso apresentado, só não foram observadas anormalidades cardíacas e renais, sendo presente às outras características clínicas da trissomia parcial 4q, uma vez que tais informações corroboram com dados clínicos do CID Q91.2 (Trissomia do 18, translocação). Logo, essa paciente possui tratamento com abordagem multiprofissional, proporcionando uma melhor qualidade de vida.

CONCLUSÃO

Portanto, relatamos uma paciente apresentando cromossomo derivativo 4 resultante de uma translocação balanceada de origem paterna, levando a trissomia parcial do cromossomo 4q, considerado um achado raro e manifestações clínicas graves. Dessa forma, as análises citogenéticas/heredograma foi primordial para o diagnóstico etiológico, auxiliando no aconselhamento genético adequado tanto para a paciente em questão quanto aos seus pais e pode orientar para o risco de recorrência familiar. Contudo, estudos citogenômicos e moleculares para elucidar a extensão da região envolvida bem como de genes que estão presentes nessas regiões são necessários.

REFERÊNCIAS

1. Wilch ES, Morton CC. Historical and Clinical Perspectives on Chromosomal Translocations. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1044:1-14.
2. Nambiar M1, Raghavan SC. Chromosomal translocations among the healthy human population: implications in oncogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2013 Apr 70(8): 1381-1392.
3. Paththinige CS, Sirisena ND, Kariyawasam UGIU, Dissanayake VHW. The Frequency and Spectrum of Chromosomal Translocations in a Cohort of Sri Lankans. *Biomed Res Int.* 2019 Apr 2; 9797104.
4. McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M. *ISCN: an international system for human Cytogenomic nomenclature.* Basel: Karger; 2016.
5. Song M, Li L. Partial trisomy 6p due to maternal t(1;6) translocation. *Clin Genet.* 1996 Jun; 49(6): 316-317.
6. Ashley T, Gaeth AP, Inagaki H, Seftel A, Cohen MM, Anderson LK, Kurahashi H, Emanuel BS. Meiotic recombination and spatial proximity in the etiology of the recurrent t(11;22). *Am J Hum Genet.* 2006 Sep; 79(3): 524-538.
7. Giglio S, Calvari V, Gregato G, Gimelli G, Camanini S, Giorda R, Ragusa A, Gueneri S, Selicorni A, Stumm M, Tonnes H, Ventura M, Zollino M, Neri G, Barber J, Wiczorek D, Rocchi M, Zuffardi O. Heterozygous submicroscopic inversions involving olfactory receptor-gene clusters mediate the recurrent t(4;8)(p16;p23) translocation. *Am J Hum Genet.* 2002 Aug; 71(2): 276-285.
8. Yokoyama E, Del Castillo V, Sánchez S, Ramos S, Molina B, Torres L, Navarro MJ, Avila S, Castrillo JL, García-De Teresa B, Asch B, Frías S. Derivative chromosomes involving 5p large rearranged segments went unnoticed with the use of conventional cytogenetics. *Mol Cytogenet.* 2018 May 9; 11:30.
9. Kaihui Z, Yan H, Rui D, Yali Y, Ying W, Zhang H, Yufeng Z, Zhongtao G, Yi L. Familial intellectual disability as a result of a derivative chromosome 22 originating from a balanced translocation (3;22) in a four generation family. *Mol Cytogenet.* 2018 Feb 20; 11:18.
10. Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WJ, Battips DM, Hungerford DA. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res.* 1960 Sep; 20:613-616.

11. Seabright M. A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet*. 1971 Oct 30; 2(7731): 971-972.
12. Wellesley D, Dolk H, Boyd PA, Greenlees R, Haeusler M, Nelen V, Garne E, Khoshnood B, Doray B, Rissmann A, Mullaney C, Calzolari E, Bakker M, Salvador J, Addor MC, Draper E, Rankin J, Tucker D. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Hum Genet*. 2012 May; 20(5):521-526.
13. Ma Y, Zhang H, Yang X, Li Y, Guan J, Zhang K, Huang Y, Pan G, Gai Z, Liu Y. Generation of two induced pluripotent stem cell lines from patients with unbalanced translocation (3;22). *Stem Cell Res*. 2019 Oct; 40:101545.
14. Hu L, Cheng D, Gong F, Lu C, Tan Y, Luo K, Wu X, He W, Xie P, Feng T, Yang K, Lu G, Lina G. Reciprocal Translocation Carrier Diagnosis in Preimplantation Human Embryos. *EBioMedicine*. 2016 Dec; 14: 139–147.
15. Tucker AM, Dinges DF, Van Dongen HP. Trait interindividual differences in the sleep physiology of healthy young adults. *J Sleep Res*. 2007 Jun; 16(2):170-180.
16. Ferfour F, Bernicot I, Schneider A, Haquet E, Hédon B, Anahory T. Is the resulting phenotype of an embryo with balanced X-autosome translocation, obtained by means of preimplantation genetic diagnosis, linked to the X inactivation pattern? *Fertil Steril*. 2016 Apr; 105(4): 1035-1046.
17. Chakraborty A, Panda SK, Mohakud NK, Roy D, Padhi S, Koh SW, Hande MP, Banerjee B. A Child with Partial Trisomy 4 (q26 - qterminal) Resulting from Paternally Inherited Translocation (4:18) Associated with Multiple Congenital Anomalies and Death. *Genome Integr*. 2019 May 24; 10:1.
18. Bonfante A, Stella M, Rossi G. Partial trisomy 4q: two cases resulting from a familial translocation t(4;18)(q27;p11). *Hum Genet*. 1979 Nov 1; 52(1): 85-90.