
Artigo Original

Anormalidades cromossômicas identificadas em um serviço de genética médica do interior do Estado de São Paulo, Brasil

Chromosomal abnormalities identified in a medical genetics service in the interior of São Paulo State, Brazil



<http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v9i3.7668>

Ana Claudia Paesani Nascimento¹, Tatiane de Abreu¹, Érica Letícia Angelo Liberato¹, Thamires Rosa dos Santos¹, Heloisa Pastana Marsiglio¹, Débora Gusmão Melo ^{1*}

RESUMO

Objetivos: Essa pesquisa objetivou determinar a frequência de anormalidades cromossômicas em pacientes atendidos no Ambulatório de Genética Médica de São Carlos, São Paulo, Brasil, e analisar os motivos de encaminhamento destes pacientes.

Materiais e Métodos: Trata-se de estudo retrospectivo, de corte transversal e abordagem quantitativa. Foi realizada revisão dos mapas de atendimento de todos os 792 pacientes atendidos no Ambulatório entre junho de 2006 e dezembro de 2018, com identificação dos pacientes com anormalidades cromossômicas diagnosticadas pelo cariótipo convencional com bandeamento G.

Resultados: Anormalidades cromossômicas foram identificadas em 77 pacientes (9,7%). Cromossomopatias numéricas de autossomos ou cromossomos sexuais representaram 75,3% de todas as alterações (58/77). Cromossomopatias

estruturais desequilibradas foram identificadas em seis pacientes (6/77; 7,8%) e cromossomopatias estruturais equilibradas em outros seis pacientes (6/77; 7,8%). Heteromorfismos cromossômicos foram encontrados em sete pacientes (7/77; 9,1%). **Conclusões:** Nossos resultados apontam para frequência de cerca de 10% de pacientes com anormalidades cromossômicas identificadas pelo cariótipo convencional, no contexto de um ambulatório de genética médica geral. Os achados ressaltam a importância da investigação citogenética adequada para diagnóstico e aconselhamento genético familiar nas situações de defeitos congênitos, deficiência intelectual, baixa estatura patológica em meninas, amenorreia primária, infertilidade, abortamento de repetição e suspeita clínica de síndromes cromossômicas.

Palavras-chave: Anormalidades Cromossômicas; Análise Citogenética; Aconselhamento Genético; Genética Médica; Epidemiologia.

ABSTRACT

Objectives: This research aimed to determine the frequency of chromosomal abnormalities in patients who attended the Medical Genetics Outpatient Clinic in São Carlos, São Paulo, Brazil, and to analyze the reasons for these patients' referral. **Material and Methods:** It is a retrospective cross-sectional quantitative study. A review of the care maps of all 792 patients who attended the Clinic from June 2006 to December 2018 was performed, identifying the chromosomal abnormalities diagnosed by conventional G-banding karyotype. **Results:** Chromosomal abnormalities were identified in 77 patients (9.7%). Numerical abnormalities of autosomes or sex

¹ Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). São Carlos, São Paulo, Brasil.

***Autora correspondente:** Rod. Washington Luís (SP-310), Km 235, Campus da UFSCar, Departamento de Medicina. São Carlos, SP, Brasil. CEP 13565-905.

E-mail: dgmelo@ufscar.br

Submetido em: 27.10.2020

Aceito em: 28.12.2020

chromosomes represented 75.3% of all alterations (58/77). Unbalanced structural chromosomal abnormalities were detected in six patients (6/77; 7.8%) and balanced structural chromosomal abnormalities in six other patients (6/77; 7.8%). Chromosomal heteromorphisms were found in seven patients (7/77; 9.1%). **Conclusions:** Our results point to a frequency of approximately 10% of patients with chromosomal abnormalities identified by conventional karyotype in the setting of an outpatient clinic for general medical genetics. The findings highlight the importance of an adequate cytogenetic investigation for diagnosis and genetic counseling in situations of birth defects, intellectual disability, pathological short stature in girls, primary amenorrhea, infertility, recurrent miscarriage and clinical suspicion of chromosomal syndromes.

Keywords: Chromosome Abnormalities; Cytogenetic Analysis; Genetic Counseling; Medical Genetics; Epidemiology.

INTRODUÇÃO

Anormalidades cromossômicas representam um dos maiores grupos de doenças genéticas e são importante causa de deficiência intelectual, déficit pômbero-estatural, dismorfias faciais, malformações congênitas e insucesso reprodutivo¹⁻⁴. Estão presentes em cerca de 1 a 10% dos espermatozoides^{1,5,6} e em pelo menos 20% dos ovócitos maduros^{1,5}. Cerca de 10 a 20% de todas as gestações reconhecidas clinicamente terminam em abortamento espontâneo⁷, sendo que em aproximadamente 50% das perdas gestacionais de primeiro trimestre é identificada alguma alteração cromossômica^{8,9}. Em natimortos a frequência de cromossomopatias é de 5 a 6%^{1,10}. Já entre nascidos vivos é de 0,5 a 3%^{1,3,4,10,11}.

As anormalidades cromossômicas podem afetar cromossomos autossomos ou sexuais e podem ser classificadas como numéricas, quando há mudança do número habitual de cromossomos, ou estruturais, quando resultam em modificação da forma do cromossomo sem alterar o número esperado de 46 cromossomos na espécie humana^{1,2}. Alterações numéricas são cerca de sete vezes mais prevalentes do que as estruturais^{1,2}.

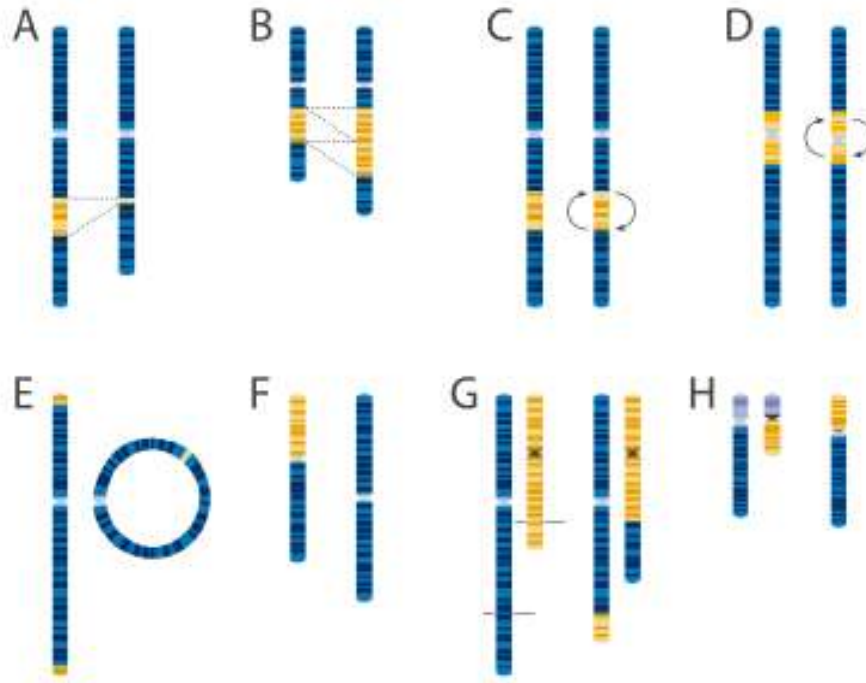
Anormalidades numéricas, como as trissomias do 21, 18 e 13 (síndromes de

Down, Edwards e Patau, respectivamente) e as aneuploidias de cromossomos sexuais, representadas pela monossomia do cromossomo X (síndrome de Turner) e pelas trissomias que envolvem cromossomos sexuais (síndromes do triplo X, Klinefelter e 47,XYY), são as cromossomopatias mais comuns em recém-nascidos^{1,11}. A maioria surge como evento de novo, resultado de não-disjunção na meiose do gameta masculino ou feminino em pais que têm cariótipo normal^{1,5}.

Anormalidades estruturais envolvem rearranjos cromossômicos que surgem, normalmente, quando ocorre pareamento desigual durante a meiose entre cromossomos homólogos ou não, resultando em uma reconstituição anormal dos cromossomos nos gametas. O rearranjo é classificado como equilibrado (ou balanceado) quando a quantidade total de material genético continua a mesma, porém é rearranjada, e não equilibrado (ou desbalanceado) quando há perda ou ganho de genes^{1,2}. Rearranjos equilibrados habitualmente resultam em fenótipo normal (90-95% das vezes) e os não equilibrados em anomalias fenotípicas. No entanto, pessoas com rearranjos cromossômicos equilibrados, que aparentemente não tem fenótipo clínico, podem gerar gametas desequilibrados, resultando em prole com alteração cromossômica estrutural desequilibrada e, portanto, com sintomatologia^{1,2}. As principais anormalidades cromossômicas estruturais encontradas na espécie humana estão representadas na Figura 1.

O cariótipo convencional com coloração por bandeamento G e padrão de resolução entre 400-650 bandas é sensível para detectar alterações cromossômicas numéricas e estruturais envolvendo segmentos de cromossomos maiores do que 5 megabases^{1,2}. Com o avanço da biologia molecular, surgiram técnicas mais sofisticadas de citogenética, como FISH (fluorescence in situ hybridization), SKY (spectral karyotype) e os ensaios por microarranjos (chromosomal microarray), conhecidas como técnicas de citogenética molecular. Essas novas técnicas aumentaram a resolução da análise cromossômica, permitindo detecção de alteração em segmentos cromossômicos menores do que 5 megabases e, portanto, facilitaram o diagnóstico de microdeleções e microduplicações, tornando o diagnóstico das cromossomopatias mais eficaz^{1,2,12}.

Figura 1. Representação esquemática das anormalidades cromossômicas estruturais mais frequentes. A) deleção, com perda de um segmento cromossômico; B) duplicação, com ganho de um segmento cromossômico; C) inversão paracêntrica, quando as quebras ocorrem no mesmo braço cromossômico; D) inversão pericêntrica, envolvendo o centrômero; E) cromossomo em anel, formado a partir de deleções terminais nos braços cromossômicos, com posterior união; F) isocromossomo, resultado da deleção de um dos braços cromossômico e duplicação do outro braço; G) translocação recíproca, resultado da ruptura de cromossomos não homólogos e troca de seus segmentos; H) translocação Robertsoniana, envolvendo dois cromossomos acrocêntricos que se fundem próximo à região do centrômero, perdendo seus braços curtos.



No Brasil, a maioria dos serviços de assistência na área da genética médica e que, portanto, identificam situações de anormalidades cromossômicas, estão concentrados nas regiões Sudeste e Sul e são integrados com universidades e hospitais de referência^{13,14}. O acesso às técnicas de citogenética molecular é bastante desigual entre os diferentes serviços, mas a maioria dos serviços possibilita acesso ao cariótipo convencional^{15,16}.

Nesse contexto, no município de São Carlos, interior do Estado de São Paulo, foi criado, em junho de 2006, o Ambulatório de Genética Médica, como resultado da parceria entre a Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e o Departamento de Atenção Especializada da Secretaria Municipal de Saúde¹⁷. Este Ambulatório funcionou como um projeto de extensão da UFSCar até dezembro de 2018, fazendo parte da rede saúde-escola, como um serviço de integração docente-assistencial.

Conhecer o perfil epidemiológico dos diferentes tipos de doenças genéticas é um passo importante para o planejamento e a implantação de políticas públicas adequadas na área¹⁸. Dessa maneira, no presente estudo

objetivou-se: (1) determinar a frequência de anormalidades cromossômicas identificadas por meio do cariótipo convencional em pacientes atendidos no Ambulatório de Genética Médica de São Carlos, entre os anos de 2006 e 2018; e (2) identificar e analisar os motivos de encaminhamento dos pacientes com alterações cromossômicas ao Ambulatório.

MÉTODO

Trata-se de estudo retrospectivo de corte transversal e abordagem quantitativa, desenvolvido no Ambulatório de Genética Médica de São Carlos após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSCar (CAAE 66080517.2.0000.5504).

A cidade de São Carlos está localizada no centro geográfico do Estado de São Paulo, Brasil, possui cerca de 250.000 habitantes e em 2010 apresentou índice de desenvolvimento humano de 0,805, sendo considerado o 28º município mais desenvolvido do país¹⁹. Na época do desenvolvimento deste estudo, o Ambulatório

de Genética Médica de São Carlos era o único serviço de genética médica público no município, atendendo também a demanda de outras oito cidades da microrregião e totalizando uma área de abrangência de cerca de 530.000 pessoas¹⁷.

A coleta de dados foi realizada por meio de revisão dos “Mapas Diários de Atendimento Médico” de todos os 792 pacientes atendidos no Ambulatório de Genética Médica de São Carlos entre junho de 2006 e dezembro de 2018. Não houve critério de exclusão, tendo sido incluídos na revisão todos os “Mapas” dos 792 pacientes atendidos no período citado. Os “Mapas Diários de Atendimento Médico” são fichas preenchidas diariamente, após os atendimentos clínicos ambulatoriais, com informações básicas sobre esses atendimentos. A partir dos “Mapas” revisados foram identificados os pacientes com cromossomopatias e extraídas informações clínicas sobre: idade e sexo do paciente; motivo do encaminhamento; e alteração cromossômica identificada. Os sujeitos deste estudo são, portanto, os pacientes atendidos no Ambulatório durante o período investigado.

O estudo cromossômico foi realizado a partir de cultura de linfócitos de sangue periférico com coloração por bandeamento G e resolução entre 400-550 bandas, analisado em microscópio óptico comum. Em cada teste citogenético, o número de metáfases analisadas variou de 10 a 65. O cariótipo foi realizado nos pacientes atendidos no Ambulatório mediante as seguintes indicações clínicas: suspeita de síndromes cromossômicas clássicas; defeitos congênitos múltiplos, com ou sem presença de dismorfias faciais; deficiência intelectual/atraso global de desenvolvimento de etiologia não definida, com ou sem dismorfias faciais; baixa estatura patológica em meninas; ambiguidade genital; infertilidade; amenorréia primária e abortamento de repetição^{1,2}. Assim, este levantamento está fundamentado em uma amostragem intencional²⁰.

Para análise dos dados coletados foi utilizada estatística descritiva, com auxílio do programa Microsoft Excel. Os resultados foram examinados e discutidos com auxílio da literatura, por meio de abordagem compreensiva e interpretativa.

RESULTADOS

Foram identificadas anormalidades cromossômicas em 77 (9,7%) dos 792 pacientes atendidos no período.

Cromossomopatias numéricas de autossomos ou cromossomos sexuais foram as alterações mais comuns, representando 75,3% de todas as alterações (58/77), sendo diagnosticados: 33 casos de trissomia do 21; cinco casos de trissomia do 18; dois casos de trissomia do 13; seis casos de síndrome de Turner; seis casos de síndrome de Klinefelter ou variante; três casos de duplo Y (sendo um mosaico); um caso de triplo X; e duas situações de cariótipo 47,XX ou XY + marcador cromossômico não especificado. A Tabela 1 sintetiza esses resultados.

Cromossomopatias estruturais desequilibradas foram identificadas em seis pacientes (6/77; 7,8%), todos com fenótipo de malformações múltiplas, deficiência intelectual e dismorfias. Cromossomopatias estruturais equilibradas foram identificadas em outros seis pacientes (6/77; 7,8%), sendo que um paciente foi investigado por infertilidade masculina, uma por abortamento de repetição e os quatro casos restantes eram familiares de pacientes previamente identificados com rearranjos desequilibrados ou equilibrados e investigados, portanto, em função de história familiar positiva para cromossomopatia. Heteromorfismos cromossômicos foram encontrados em sete pacientes (7/77; 9,1%), incluindo dois casos de inversão pericêntrica do cromossomo 9 associados a abortamento de repetição; nos cinco casos restantes os heteromorfismos não explicaram o quadro clínico do paciente. A Tabela 2 sintetiza esses resultados.

Tabela 1. Síndromes identificadas nos pacientes com anormalidades cromossômicas numéricas (n=58).

	Síndrome	Alteração cromossômica	N	Total
Anormalidade de cromossomos autossomos	Sd. de Down	47,XY,+21	18	33
		47,XX,+21	15	
	Sd. de Edwards	47,XX,+18	5	5
	Sd. de Patau	47,XY,+13	1	2
		47,XX,+13	1	
Anormalidade de cromossomos sexuais	Sd. de Klinefelter	47,XXY	4	6
		mos 47,XXY[45]/46,XY[15]	1	
		48,XXX	1	
	Sd. de Turner	45,X	3	6
		mos 45,X[50]/46,X,r(X)(p22.3q28)[15]	1	
		mos 46,XX,del(X)(p11.2)[18]/45,X[12]	1	
		mos 6,X,+mar[9]/45,X[2]	1	
	Duplo Y	47,XYY	2	3
		mos 47,XYY[12]/46,XY[8]	1	
	Triplo X	47,XXX	1	1
Anormalidades de cromossomos não definidos		47,XX,+mar	1	2
	47,XY,+mar	1		
Total			58	

Fonte: elaborada pelas autoras.

Tabela 2. Alterações cromossômicas estruturais identificadas (n=19).

	Alteração cromossômica	N	Total
Cromossomopatias estruturais desequilibradas	46,XX,der(6)t(6;11)(p25;q14)pat	1	6
	46,XX,der(18)t(8;18)(p21;p11)mat	1	
	46,XY,der(4)t(4;6)(p16;p21)dn	1	
	46,XY,del(21)(q22→qter)dn	1	
	46,XY,del(4)(p16.1→pter)dn	1	
	46,XY,add(14)(q32→qter)dn	1	

	46,XY,t(6;11)(p25;q14)	2	
Cromossomopatias estruturais equilibradas	46,XX,ins(18;10)(p11.32;p15.1)	2	6
	46,XX,t(8;18)(p21;p11)	1	
	46,XY,t(7;17)	1	
Heteromorfismos cromossômicos	46,XX,inv(9)(p12q13)	2	7
	46,XX,inv(9)(p12q13)	1	
	46,XY,inv(9)(p12q13)	2	
	46,XY,15ps+	1	
	46,XX,13pst+	1	
Total			19

Fonte: elaborada pelas autoras.

DISCUSSÃO

Anormalidades cromossômicas são responsáveis por cerca de 7% de todas as doenças genéticas²¹. Levantamentos de outros centros brasileiros de genética clínica apontam frequência de cromossomopatia em 7 a 22% dos pacientes atendidos^{10,22,23}, resultados compatíveis com o encontrado no nosso estudo.

As três aneuploidias de cromossomos autossômicos que são viáveis na espécie humana, as trissomias do 21, 18 e 13, estiveram representadas nos resultados. No nosso estudo, todos os casos de trissomia do 18 e do 13 foram situações nas quais os pacientes foram inicialmente avaliados no berçário e, posteriormente, os pais compareceram no Ambulatório (com ou sem as crianças) para aconselhamento genético, corroborando com a gravidade clínica dessas síndromes²⁴⁻²⁶. Todas foram situações de trissomia livre, o que caracteriza um risco de recorrência para futura descendência de cerca de 1%, que pode aumentar em função do aumento da idade materna^{1,5,27}.

Com relação aos casos de trissomia do 21, 37 crianças foram encaminhadas ao Ambulatório com suspeita clínica de síndrome de Down, que se confirmou em 33 casos (89,2%). Embora todos os pacientes com trissomia do 21 da nossa casuística tenham sido diagnosticados clinicamente, antes mesmo da realização do cariótipo, o estudo

citogenético é essencial para identificar se a trissomia é livre ou uma translocação, definindo assim o aconselhamento genético familiar^{1,11,28}. Trissomia livre corresponde a cerca de 95% de todos os casos de síndrome de Down^{4,28,29}, o que pode explicar os nossos resultados.

Quatro dos seis pacientes identificados com síndrome de Klinefelter eram adultos encaminhados por infertilidade masculina, incluindo um caso de paciente com mosaïcismo. Duas crianças com Klinefelter foram investigadas em função de deficiência intelectual leve e pequenas dismorfias faciais, sendo que uma delas possuía tetrassomia de cromossomos sexuais (variante de Klinefelter). Quatro das seis pacientes com síndrome de Turner eram crianças com baixa estatura patológica, enquanto as outras duas eram pacientes com atraso puberal e amenorreia primária. Três das seis pacientes com síndrome de Turner possuíam mosaïcismo 45,X com outro tipo de linhagem celular. Em todas essas situações de síndromes de Klinefelter e Turner, o quadro clínico dos pacientes era compatível com a anormalidade cromossômica identificada^{10,30,31}. A paciente com síndrome do triplo X possuía malformações congênitas múltiplas com deficiência intelectual, quadro clínico também compatível com o resultado citogenético^{32,33}. No entanto, os dois pacientes identificados com duplo Y também foram cariotipados em função de malformações congênitas múltiplas com deficiência intelectual

e a anormalidade cromossômica encontrada não justifica o fenótipo destes pacientes^{34,35}. Da mesma forma, o paciente mosaico para síndrome do duplo Y possuía fenótipo clínico compatível com neurofibromatose tipo 1, uma doença monogênica, e, novamente, não podemos atribuir o fenótipo deste paciente à alteração cromossômica encontrada. As alterações de cromossomos sexuais costumam ter sintomatologia muito mais branda que as de autossomos, razão pela qual muitas vezes passam despercebidas ao longo dos anos^{32,33,35,36} e, além disso, são frequentemente encontradas em situações de mosaicismo, reforçando a necessidade de contagem ampliada de células durante a cariotipagem^{3,4,7,32}. Não é incomum a associação entre cromossomopatia de cromossomos sexuais e outras doenças genéticas³⁷⁻⁴¹, de forma que, naqueles pacientes cuja alteração cromossômica não explica o fenótipo, outra etiologia deve ser buscada para explicar a sintomatologia.

As duas situações de marcador cromossômico não especificado também ocorreram em crianças com defeitos congênitos múltiplos com deficiência intelectual. A sintomatologia clínica nos casos de marcadores cromossômicos depende da origem do marcador, que pode ser reconhecida por meio de técnicas de citogenética molecular⁴²⁻⁴⁴. No nosso Serviço, não tivemos acesso à investigação molecular, razão pela qual os marcadores não foram identificados. A identificação da origem dos marcadores permite um seguimento clínico mais adequado do paciente, com acesso às medidas antecipatórias específicas para cada situação^{43,44}. Com o barateamento das técnicas de biologia molecular^{1,45,46} esperamos que o acesso a esse tipo de exame complementar seja facilitado.

Com relação às cromossomopatias estruturais desequilibradas, todos os seis pacientes identificados foram investigados em função de defeitos congênitos múltiplos com deficiência intelectual ou atraso global de desenvolvimento, fenótipo compatível com o achado citogenético⁴⁷⁻⁴⁹. Quatro situações de translocações desequilibradas eram mutações de novo. Duas situações de translocações desequilibradas foram herdadas e identificadas em mais três familiares na forma equilibrada, reforçando a necessidade de investigação familiar nas situações de translocações, para o aconselhamento genético

adequado^{9,11,28}. Outras duas situações de rearranjos equilibrados foram identificadas em pacientes com história de insucesso reprodutivo: um homem com azoospermia, portador de translocação entre os cromossomos 7 e 17, e uma mulher com abortamento de repetição, portadora de uma inserção intercromossômica envolvendo os cromossomos 10 e 18. Ambas as situações clínicas também são compatíveis com as cromossomopatias equilibradas encontradas^{7,9,27}. A paciente com a inserção intercromossômica possuía ainda uma filha com a mesma alteração, que só foi identificada em função do antecedente materno de cromossomopatia, já que não havia fenótipo ou repercussão clínica até o momento. Considerando as situações de cromossomopatias hereditárias, com mais de um afetado na mesma família, o acesso ao cariótipo impactou no processo de aconselhamento genético de 73 famílias diferentes.

Abortamento de repetição foi motivo de encaminhamento de 46 pacientes ao Ambulatório e, além da paciente portadora da inserção intercromossômica entre os cromossomos 10 e 18, outras duas mulheres foram identificadas com inversões pericêntricas envolvendo a região heterocromática do cromossomo 9, ou seja, em 6,5% dos casos de abortamento de repetição foi encontrada alguma alteração cromossômica, frequência compatível com a descrita na literatura⁷. A inversão heterocromática do cromossomo 9 é a inversão cromossômica mais comum em humanos^{7,50,51}, com frequência estimada e 1 a 3% da população geral^{7,51}. É considerada uma variação da normalidade dentro da população, uma vez que habitualmente não produz alterações fenotípicas em seus portadores^{7,49-53}. No entanto, mais recentemente, vários autores têm apontado que essa variante polimórfica pode estar associada a fenótipos de infertilidade e subfertilidade, como abortamento de repetição, oligo ou azoospermia, mola hidatiforme, além de prole com defeitos congênitos^{7,50-52}. No nosso estudo, a frequência de heteromorfismos foi baixa e certamente não reflete a prevalência populacional, uma vez que no Ambulatório foram cariotipados apenas os pacientes com indicações clínicas.

Outras três situações de inversão pericêntrica do cromossomo 9 foram identificadas no nosso estudo, todas em crianças com defeitos congênitos múltiplos. Dois outros heteromorfismos

cromossômicos, relacionados ao aumento da região dos satélites dos cromossomos acrocêntricos 13 e 15, também foram identificados em crianças com anomalias congênitas. Como os heteromorfismos ou polimorfismos cromossômicos são variações cromossômicas estruturais consideradas benignas^{50,52,53}, esses achados citogenéticos não justificam, a priori, o quadro clínico desses pacientes. Nas situações de defeitos congênitos múltiplos, com ou sem deficiência intelectual, nós recomendamos, em consonância com a literatura^{42,47,48,54-56}, que o cariótipo convencional seja substituído pela análise cromossômica por microarray como teste de primeira linha. Mesmo no contexto do Sistema Único de Saúde, há o reconhecimento de que, em situações de deficiência intelectual, o cariótipo convencional deve ser teste de primeira escolha apenas quando há suspeita clínica de alteração numérica, como na trissomia do cromossomo 21, pois nas demais situações clínicas este é um exame com baixo custo-efetividade⁵⁷.

O advento das técnicas de citogenética molecular, em especial os testes de array-CGH e array-SNP, resultou na identificação de inúmeras síndromes de microdeleção e microduplicação associadas a fenótipos de defeitos congênitos, dismorfias e deficiência intelectual, que até então não eram definidas do ponto de vista etiológico^{1,58}. No Ambulatório de Genética Médica de São Carlos, não tivemos acesso aos testes moleculares rotineiramente, o que poderia ter contribuído na melhor elucidação dos casos clínicos de malformações congênitas e deficiência intelectual, e também das situações de heteromorfismos cromossômicos. Evidentemente os testes de array também têm suas limitações, relacionadas principalmente a não identificação de situações de baixo mosaicismos e rearranjos equilibrados, além da complexidade para classificação e interpretação das variantes genéticas encontradas, que refletem o conhecimento científico disponível na literatura no momento em que o teste é realizado e o laudo é emitido^{56,59}. Neste sentido, é importante ressaltar que situações de abortamento de repetição, infertilidade, ambiguidade genital e, como apontado acima, nas suspeitas clínicas de aneuploidias, o cariótipo convencional continua sendo indicado^{59,60}.

Além da inacessibilidade aos testes de citogenética molecular, outra limitação deste

estudo é que não foi realizado cariótipo de todos os pacientes atendidos no Ambulatório indistintamente, apenas daqueles que tinham indicação clínica para investigação citogenética, o que caracteriza uma amostra intencional, conforme descrito na metodologia do trabalho. Dessa forma, este estudo não permite inferir sobre a frequência de alterações cromossômicas na população geral. Neste estudo, como metodologicamente foram extraídas informações clínicas apenas dos pacientes com cromossomopatias identificadas, também não é possível estimar a frequência de alterações cromossômicas em grupos específicos de pacientes, por exemplo, entre os pacientes com deficiência intelectual.

CONCLUSÕES

Nossos resultados apontam para uma frequência de cerca de 10% de pacientes com anormalidades cromossômicas identificadas por meio do cariótipo convencional, no contexto de um ambulatório de genética médica geral. Os achados ressaltam a importância da investigação citogenética adequada para diagnóstico e aconselhamento genético familiar nas situações de defeitos congênitos, deficiência intelectual, baixa estatura patológica em meninas, amenorreia primária, infertilidade, abortamento de repetição e suspeita clínica de síndromes cromossômicas.

AGRADECIMENTOS

À Pró-Reitoria de Extensão da UFSCar, pelo apoio institucional junto à Universidade. À Sra. Blaranis Pauletto, pelo apoio institucional junto à Secretaria Municipal de Saúde de São Carlos. Ao Prof. Dr. Calógeras A. A. Barbosa, pelo suporte e companheirismo. Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pela concessão de bolsa de Iniciação Científica para primeira autora por meio do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica da UFSCar (CNPq/PIBIC - UFSCar).

REFERÊNCIAS

1. Turnpenny P, Ellard S. *Emery's Elements of Medical Genetics*. 15th ed. Amsterdam: Elsevier. 2017.

2. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Hamosh A, Thompson MW. Thompson & Thompson, Genética Médica. Rio de Janeiro: Elsevier. 2016.
3. Pereira TM, Oliveira ARCP, Teixeira ACZ, Jesus NA, Rodrigues MG, Agostinho MAB, et al. Frequência das anormalidades cromossômicas: importância para o diagnóstico citogenético. Arq Ciênc Saúde. 2009; 16(1):31-3.
4. Carneiro LG, Alves ES, de Carvalho AFL. Treze anos de análises genéticas no Laboratório de Genética Médica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos. Revista de Ciências Médicas e Biológicas. 2019; 18(2):175-82.
5. Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. Nat Rev Genet. 2001; 2(4):280-91.
6. Donate A, Estop AM, Giraldo J, Templado C. Paternal age and numerical chromosome abnormalities in human spermatozoa. Cytogenet Genome Res. 2016; 148(4):241-48.
7. Kiss A, Rosa RFM, Dibi RP, Zen PRG, Pfeil JN, Graziadio C, et al. Anormalidades cromossômicas em casais com história de aborto recorrente. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2009; 31(2):68-74.
8. Zane LS, Perrone AMS, Pinto IA, Costa JVF, Paulo MSL, Faria ACO, et al. Anomalias cromossômicas em abortos espontâneos em uma maternidade pública do município de Vitória, Espírito Santo, Brasil. Salus J Health Sci. 2016; 2(1):51-58.
9. Vieira SR, Ferrari LP. Investigação de alterações citogenéticas em abortos espontâneos: um retrospecto de 2006 a 2011. Cad Esc Saúde. 2013; 2(10):1-20.
10. Vasconcelos B, Albano LMJ, Bartola DR, Sbruzzi I, Honjo RS, Moreira M, et al. Anormalidades cromossômicas nos pacientes atendidos em serviço de genética. Pediatria (São Paulo). 2007; 29(1):26-32.
11. Fantin C, Santos ML, Carvalho LB, Gomes NM, Souza LN, Sousa GB. Estudo das anomalias cromossômicas ocorridas em uma maternidade nos anos de 2010 a 2014. Cogitare Enfermagem. 2017; 22(1):1-8.
12. Riegel M. Human molecular cytogenetics: From cells to nucleotides. Genet Mol Biol. 2014; 37(1):194-209.
13. Melo DG, Germano CMR, Porciúncula CGG, Paiva IS, Neri JICF, Avó LRS, et al. Qualificação e provimento de médicos no contexto da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS). Interface (Botucatu). 2017; 21(supl.1):1205-16.
14. de Souza MPC, dos Santos SM, de Lima MMC, Machado JMP, Melo MMM, de Oliveira EHC, et al. Chromosomal analyses in genetic counseling of patients with developmental and congenital abnormalities from Belém, Pará State, Brazil: a retrospective study of 17 years. Rev Pan-Amaz Saúde. 2019; 10:1-9.
15. Melo DG, Sequeiros J. The challenges of incorporating genetic testing in the Unified National Health System in Brazil. Genet Test Mol Biomarkers. 2012; 16(7):651-5.
16. Horovitz DD, de Faria Ferraz VE, Dain S, Marques-de-Faria AP. Genetic services and testing in Brazil. J Community Genet. 2013; 4(3):355-75.
17. Melo DG, Lessa ACO, Teixeira-Filho JL, Nhoncanse GC, Drizlionoks E, Klein C, et al. Perfil clínico-epidemiológico da genética médica no Sistema Único de Saúde: análise do município de São Carlos, SP. Boletim Epidemiológico Paulista. 2010; 7(75):4-15.
18. Zarante I, Hurtado-Villa P, Walani SR, Kancherla V, López Camelo J, Giugliani R, et al. A consensus statement on birth defects surveillance, prevention, and care in Latin America and the Caribbean. Rev Panam Salud Publica. 2019; 43:1-6.
19. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). IBGE Cidades. [Internet]. Disponível em: <<http://www.cidades.ibge.gov.br/>>.
20. Setia MS. Methodology Series Module 5: Sampling Strategies. Indian J Dermatol. 2016; 61(5):505-9.
21. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. Eur J Hum Genet. 2020; 28(2):165-73.
22. Balarin MAS, Lopes VLGS, Silva RL, Araújo FJS. Quatro anos do ambulatório de aconselhamento genético na Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro: estudo retrospectivo. Rev. méd. Minas Gerais. 1995; 5(4):214-8.

23. Albano L.M. Importância da genética no serviço público: relato da extinção de um setor de genética no Município de São Paulo, Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2000; 7:29-34.
24. Meyer RE, Liu G, Gilboa SM, Ethen MK, Aylsworth AS, Powell CM, et al. Survival of children with trisomy 13 and trisomy 18: A multi-state population-based study. *Am J Med Genet A*. 2016; 170(4):825-37.
25. Nelson KE, Rosella LC, Mahant S, Guttmann A. Survival and surgical interventions for children with trisomy 13 and 18. *JAMA*. 2016; 316(4):420-28.
26. Rasmussen SA, Wong LYC, Yang Q, May KM, Friedman JM. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics*. 2003; 111(4):777-84.
27. Nagaoka SI, Hassold TJ, Hunt PA. Human aneuploidy: mechanisms and new insights into an age-old problem. *Nat Rev Genet*. 2012; 13(7):493-504.
28. Flores-Ramírez F, Palacios-Guerrero C, García-Delgado C, Morales-Jiménez AB, Arias-Villegas CM, Cervantes A, et al. Cytogenetic profile in 1,921 cases of trisomy 21 syndrome. *Archives of Medical Research*. 2015; 46(6):484-89.
29. Coppedè F. Risk factors for Down syndrome. *Arch Toxicol*. 2016; 90(12):2917-29.
30. Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, Gravholt CH, Bojesen A. Klinefelter syndrome - a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(1):20-30.
31. Carvalho AB, Guerra-Junior G, Baptista MT, Marques-de-Faria AP, Lemos-Marini SH, Maciel-Guerra AT. Turner syndrome: a pediatric diagnosis frequently made by non-pediatricians. *J Pediatr (Rio J)*. 2010; 86(2):121-5.
32. Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, Wilson R, Wilson L. A review of trisomy X (47, XXX). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010; 5(1):8.
33. Otter M, Schrandt-Stumpel CT, Curfs LM. Triple X syndrome: a review of the literature. *Eur J Hum Genet*. 2010; 18(3):265-71.
34. Re L, Birkhoff JM. The 47, XYY syndrome, 50 years of certainties and doubts: A systematic review. *Aggression and Violent Behavior*. 2015; 22:9-17.
35. Bardsley MZ, Kowal K, Levy C, Gosek A, Ayari N, Tartaglia N, et al. 47, XYY syndrome: clinical phenotype and timing of ascertainment. *J Pediatr*. 2013; 163(4):1085-94.
36. Leggett V, Jacobs P, Nation K, Scerif G, Bishop DVM. Neurocognitive outcomes of individuals with a sex chromosome trisomy: XXX, XYY, or XXY: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2010; 52:119-2.
37. Suttur MS, Mysore SR, Krishnamurthy B, Nallur RB. Rare association of Turner syndrome with neurofibromatosis type 1 and tuberous sclerosis complex. *Indian J Hum Genet*. 2009; 15(2):75-77.
38. Hatipoglu N, Kurtoglu S, Kendirci M, Keskin M, Per H. Neurofibromatosis type 1 with overlap Turner syndrome and Klinefelter syndrome. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2010; 56(1):69-72. <<https://doi.org/10.1093/tropej/fmp053>>.
39. Gengel N, Marshall I. Rare presentation of neurofibromatosis and Turner syndrome in a pediatric patient. *Pediatric Reports*. 2017; 9(2):6810.
40. Li X, Huang S, Yuan Y, Lu Y, Zhang D, Wang X, et al. Detecting novel mutations and combined Klinefelter syndrome in Usher syndrome cases. *Acta Otolaryngol*. 2019; 139(6):479-486.
41. Schorry EK, Lovell AM, Milatovich A, Saal HM. Ullrich-Turnersyndrome and neurofibromatosis-1. *Am J Med Genet*. 1996; 66(4):423-425.
42. Xue H, Huang H, Wang Y, An G, Zhang M, Xu L, et al. Molecular cytogenetic identification of small supernumerary marker chromosomes using chromosome microarray analysis. *Mol Cytogenet*. 2019; 12(1): 13.
43. Liehr T, Mrasek K, Weise A, Dufke A, Rodríguez L, Martínez Guardia N, et al. Small supernumerary marker chromosomes-progress towards a genotype-phenotype correlation. *Cytogenet Genome Res*. 2006; 112(1-2):23-34.
44. Sun M, Zhang H, Li G, Guy CJ, Wang X, Lu X, et al. Molecular characterization of 20 small supernumerary marker chromosome cases using array comparative genomic hybridization and fluorescence in situ hybridization. *Sci Rep*. 2017; 7(1):1-9 10395.
45. Le Scouarnec S, Gribble SM. Characterising chromosome rearrangements: recent technical advances in molecular cytogenetics. *Heredity*. 2012; 108(1):75-85.
46. Durmaz AA, Karaca E, Demkow U, Toruner G, Schoumans J, Cogulu O. Evolution of genetic techniques: past, present, and beyond. *BioMed Research International*. 2015; 2015:1-7.

47. Battaglia A, Doccini V, Bernardini L, Novelli A, Laddo S, Capalbo A, et al. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013; 17(6):589-99.
48. Sagoo GS, Butterworth AS, Sanderson S, Shaw-Smith C, Higgins JP, Burton H. Array CGH in patients with learning disability (mental retardation) and congenital anomalies: updated systematic review and meta-analysis of 19 studies and 13,926 subjects. *Genet Med.* 2009; 11(3):139-46.
49. Caglayan AO, Ozyazgan I, Demiryilmaz F, Ozgun MT. Are heterochromatin polymorphisms associated with recurrent miscarriage? *J Obstet Gynaecol Res.* 2010; 36(4):774-76.
50. Oliveira MA, Andari VCM, Francisco LS, Ueno J, Oliveira RM, Mantinhago CD. Alterações no cariótipo que podem gerar infertilidade ou abortamento de repetição. *Femina.* 2011; 39(2): 91-6.
51. Elkarhat Z, Kindil Z, Zarouf L, Razoki L, Aboulfaraj J, Elbakay C, et al. Chromosomal abnormalities in couples with recurrent spontaneous miscarriage: a 21-year retrospective study, a report of a novel insertion, and a literature review. *J Assist Reprod Genet.* 2019; 36:499-507.
52. Campanho CL, Heinrich JK, Couto E, Barini R. Fenótipo de subfertilidade, polimorfismos cromossômicos e falhas de concepção. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2011; 33(5):246-51.
53. Akbaş H, İsi H, Oral D, Türkyılmaz A, Kalkanlı-Taş S, Simşek S, et al. Chromosome heteromorphisms are more frequent in couples with recurrent abortions. *Genet Mol Res.* 2012; 11:3847-51.
54. Melo DG, Pilotto RF, Rodrigues SA, Avó LCS, Germano CMR. Investigação etiológica nas situações de deficiência intelectual ou atraso global do desenvolvimento. *Revista Saúde e Desenvolvimento Humano.* 2018; 6(3):73-85.
55. Miclea D, Peca L, Cuzmici Z, Pop IV. Genetic testing in patients with global developmental delay/intellectual disabilities: A review. *Clujul Medical.* 2015; 88(3):288-92.
56. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010; 14;86(5):749-64. <<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.04.006>>.
57. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde, Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Relatório de Recomendação: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Diagnóstico Etiológico de Deficiência Intelectual. 2020. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201203_Relatorio_572_PCDT_Deficiencia-Intelectual.pdf>.
58. Watson CT, Marques-Bonet T, Sharp AJ, Mefford HC. The genetics of microdeletion and microduplication syndromes: an update. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2014; 15:215-44.
59. Martin CL, Warburton D. Detection of Chromosomal Aberrations in Clinical Practice: From Karyotype to Genome Sequence. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2015; 16:309-26.
60. Bangalore Krishna K, Houk CP, Lee PA. Pragmatic approach to intersex, including genital ambiguity, in the newborn. *Semin Perinatol.* 2017; 41(4):244-51.