



**FUNDAÇÃO SÃO PAULO  
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

**CAROLINA MARTINS BONIFÁCIO  
PROFA. DRA. DÉBORA APARECIDA RODRIGUEIRO**

**DISTRIBUIÇÃO E PREVALÊNCIA DAS PRINCIPAIS CROMOSSOMOPATIAS EM  
HUMANOS E ANÁLISE DO PROCEDIMENTO DE ACONSELHAMENTO  
GENÉTICO: ESTUDO RETROSPECTIVO DOS PACIENTES ATENDIDOS NO  
AMBULATÓRIO DE GENÉTICA DO CONJUNTO HOSPITALAR DE SOROCABA  
ENTRE OS ANOS DE 2000 E 2010**

Sorocaba  
2011

**CAROLINA MARTINS BONIFÁCIO  
PROFA. DRA. DÉBORA APARECIDA RODRIGUEIRO**

**DISTRIBUIÇÃO E PREVALÊNCIA DAS PRINCIPAIS CROMOSSOMOPATIAS EM  
HUMANOS E ANÁLISE DO PROCEDIMENTO DE ACONSELHAMENTO  
GENÉTICO: ESTUDO RETROSPECTIVO DOS PACIENTES ATENDIDOS NO  
AMBULATÓRIO DE GENÉTICA DO CONJUNTO HOSPITALAR DE SOROCABA  
ENTRE OS ANOS DE 2000 E 2010**

Relatório Final do Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, sob a orientação da Prof<sup>a</sup>. Dra. Débora Aparecida Rodrigueiro, requisito para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Sorocaba  
2011

## RESUMO

O aconselhamento genético consiste em um processo de comunicação que lida com problemas humanos associados com a ocorrência ou risco de ocorrência de uma doença genética em uma família, envolvendo a participação de uma ou mais pessoas treinadas para ajudar o indivíduo ou sua família. Cromossomopatias são alterações cromossômicas numéricas ou estruturais que implicam em alterações morfológicas menores ou malformações graves e que podem levar a um aumento na morbidade e mortalidade. Essas alterações cromossômicas são responsáveis por 0,5 a 1% de nascimentos com múltiplas malformações. Dentre as cromossomopatias que mais afetam o ser humano destaca-se a monossomia do X (síndrome de Turner), trissomias do 13 (síndrome de Patau), 18 (síndrome de Edwards) e 21 (síndrome de Down) e o cariótipo 47, XXY (síndrome de Klinefelter). O presente trabalho objetivou rastrear os pacientes atendidos no Conjunto Hospitalar de Sorocaba atendidos entre os anos de 2000 e 2010 com hipótese diagnóstica das principais cromossomopatias, para isso foram inventariados os dados referentes ao procedimento do aconselhamento genético e a avaliação genético-clínica. Os casos encontrados foram sistematicamente registrados e as etapas do aconselhamento genético das cromossomopatias encontradas foram analisadas criticamente. Observou-se que houve, como esperado, uma prevalência da síndrome de Down. As outras síndromes, de natureza cromossômica mais freqüentes, nesse estudo não foram tão observadas. Houve ainda um grande número de quadros não característicos de entidades genéticas. Quanto aos procedimentos de aconselhamento genético praticados aos pacientes, observou-se que foram compatíveis aos encontrados na literatura, porém que o fato de o Conjunto Hospitalar de Sorocaba não possuir um laboratório que realize cariótipo leva muitos casos a serem compatíveis e sugestivos a síndromes, mas por não poderem ser confirmados, interrompe o processo de aconselhamento genético.

## **ABSTRACT**

### **DISTRIBUTION AND PREVALENCE OF PRINCIPAL DISEASES CHROMOSOMAL IN HUMANS AND ANALYSIS OF GENETIC COUNSELING PROCEDURE: RETROSPECTIVE STUDY OF PATIENTS TREATED IN GENETIC OUTPATIENT OF THE SOROCABA'S CONJUNCTION HOSPITAL BETWEEN THE YEARS 2000 AND 2010**

The genetic advice consists of a communication process that deals with human problems associated with the occurrence or risk of occurrence of a genetic disease into a family, involving the participation of one or more trained people to help to the individual or its family. Chromosomal abnormalities are numerical or structural chromosomal modifications that imply in lesser morphologic modifications or serious malformations and that they can take to an increase in the morbidity and mortality. These chromosomal modifications are responsible for 0,5 to 1% of births with multiple malformations. Amongst the chromosomal abnormalities that more affect the human being highlights it monosomy of the X (syndrome of Turner), trisomy of the 13 (syndrome of Patau), 18 (syndrome of Edwards) and (21 Down's syndrome) and 47, XXY karyotype (syndrome of Klinefelter). The present work aims to track the patients taken care of at the Conjunto Hospitalar de Sorocaba taken care of between the years 2000 and 2010 with diagnostic hypothesis of the main chromosomal abnormalities, for this the referring data to the procedure of the genetic advice and the evaluation were inventoried genetic-clinic. The found cases were systematically registered and the stages of the genetic advice of the found chromosomal abnormalities were analyzed. It was observed as expected a prevalence of the Down's syndrome. The other syndromes, of chromosomal nature more frequent, in this study were not observed. It still had a great number of non characteristic pictures of genetic entities. Concerning the procedures of genetic advice practiced the patients, it was observed that they were compatible to the found ones in literature, however the fact of the Conjunto Hospitalar de Sorocaba does not have a laboratory that accomplishes karyotype leads to many cases to be compatible and suggestive the syndromes, but for not being able to be confirmed, interrupts the process of genetic advice.

## Lista de Tabelas:

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1: Casos de síndrome de Down com cariótipo realizado.....                | 21 |
| Tabela 2: Casos de síndrome de Down sem cariótipo realizado.....                | 21 |
| Tabela 3: Casos de síndrome de Turner .....                                     | 21 |
| Tabela 4: Casos de síndrome de Edwards .....                                    | 22 |
| Tabela 5: Casos de síndrome de Klinefelter .....                                | 22 |
| Tabela 6: Casos com cariótipo, diagnóstico normal .....                         | 23 |
| Tabela 7: Casos de diagnóstico normal, sem cariótipo .....                      | 23 |
| Tabela 8: Casos não compatíveis com entidades genéticas, com cariótipo .....    | 23 |
| Tabela 9: Casos não compatíveis com entidades genéticas, sem cariótipo .....    | 23 |
| Tabela 10: Casos compatíveis com síndrome de Angelman .....                     | 24 |
| Tabela 11: Caso de síndrome da deleção do braço curto do 18.....                | 24 |
| Tabela 12: Casos de suspeita de síndrome de Saethre Chotzen com cariótipo ..... | 25 |
| Tabela 13: Casos de suspeita de síndrome de Saethre Chotzen sem cariótipo ..... | 25 |
| Tabela 14: Casos de suspeita de síndrome de Simpson Golabi Behmel tipo 1 .....  | 25 |
| Tabela 15: Casos de suspeita de diversas síndromes .....                        | 27 |
| Tabela 16: Casos com suspeita de síndrome de Kabuki com cariótipo .....         | 27 |
| Tabela 17: Casos com suspeita de síndrome de Kabuki sem cariótipo .....         | 27 |
| Tabela 18: Casos de síndrome da Insensibilidade total de andrógenos .....       | 28 |
| Tabela 19: Casos de Insensibilidade total de andrógenos .....                   | 28 |
| Tabela 20: Casos de Pseudo-hermafroditismo, com cariótipo .....                 | 28 |
| Tabela 21: Casos com suspeita de síndrome de Noonan com cariótipo.....          | 29 |
| Tabela 22: Síndrome do X-frágil com cariótipo .....                             | 29 |
| Tabela 23: Síndrome do X-frágil, sem cariótipo .....                            | 29 |
| Tabela 24: Casos com suspeita de síndrome de Russel-Silver, com cariótipo ..... | 29 |
| Tabela 25: Casos com suspeita de síndrome de Russel-Silver sem cariótipo .....  | 30 |
| Tabela 26: Casos de sugestivos de síndrome sem cariótipo .....                  | 31 |
| Tabela 27: Casos de Síndrome do Alcoolica fetal com cariótipo.....              | 32 |
| Tabela 28: Casos de Síndrome do Alcoolica fetal sem cariótipo.....              | 32 |
| Tabela 29: Casos não sindrômicos encontrados, sexo masculino .....              | 33 |
| Tabela 30: Casos não sindrômicos encontrados, sexo feminino.....                | 34 |

## Lista de Figuras

|  |    |
|--|----|
| Figura 1: Levantamento de hipótese diagnóstica na primeira consulta.....         | 20 |
| Figura 2: Percentual de exames complementares realizados quando solicitados .... | 35 |
| Figura 3: Pacientes com cariótipo .....  | 36 |
| Figura 4: Pesquisa de familiares afetados .....                                  | 37 |

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....                        | 10 |
| 1.1 O processo do Aconselhamento Genético .....  | 11 |
| 1.2 Principais cromossomopatias em humanos ..... | 13 |
| 1.2.1 Síndrome de Turner .....                   | 13 |
| 1.2.2 Síndrome de Patau .....                    | 14 |
| 1.2.3 Síndrome de Edwards .....                  | 14 |
| 1.2.4 Síndrome de Down.....                      | 15 |
| 1.2.5 Síndrome de Klinefelter.....               | 15 |
| <b>2 OBJETIVO</b> .....                          | 17 |
| 2.1 Objetivo principal.....                      | 17 |
| 2.2 Objetivo específico .....                    | 17 |
| <b>3 METODOLOGIA</b> .....                       | 18 |
| 3.1 Causística.....                              | 18 |
| 3.2 Coleta de dados .....                        | 18 |
| <b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO:</b> .....           | 19 |
| <b>5 CONCLUSÃO</b> .....                         | 38 |
| <b>REFERÊNCIAS</b> .....                         | 39 |

## 1 INTRODUÇÃO

Uma das definições correntemente aceitas de Aconselhamento Genético (AG) é a adotada pela American Society of Human Genetics (EPSTEIN, 1975). Segundo esta definição, trata-se do processo de comunicação que lida com problemas humanos associados com a ocorrência ou risco de ocorrência de uma doença genética em uma família, envolvendo a participação de uma ou mais pessoas treinadas para ajudar o indivíduo ou sua família a:

- 1) compreender os fatos médicos, incluindo o diagnóstico, provável curso da doença e as condutas disponíveis;
- 2) apreciar o modo como a hereditariedade contribui para a doença e o risco de recorrência para parentes específicos;
- 3) entender as alternativas para lidar com o risco de recorrência;
- 4) escolher o curso de ação que pareça apropriado em virtude do seu risco, objetivos familiares, padrões éticos e religiosos, atuando de acordo com essa decisão;
- 5) ajustar-se, da melhor maneira possível, à situação imposta pela ocorrência do distúrbio na família, bem como à perspectiva de recorrência do mesmo.

A realidade cotidiana está longe deste modelo. No Brasil, a maioria dos pacientes e famílias acometidos de doenças puramente genéticas ou influenciadas pelos genes desconhecem amplamente a condição médica que possuem e não foram investigados de maneira adequada para evidenciar os fatores genéticos envolvidos. Estamos, portanto, no passo inicial do AG, o de incrementar medidas que possibilitem um sistema de atendimento pelo qual a maioria da população tenha acesso a serviços e procedimentos que possam revelar a doença genética que possuem. A partir disso, poderão entender sua condição de saúde e as alternativas disponíveis para tratamento e prevenção (BRUNONI, 2002).

## 1.1 O processo do Aconselhamento Genético

A consulta médica constitui ato imprescindível para o Aconselhamento Genético, pois dela resulta o levantamento da hipótese diagnóstica e, a partir desta, a determinação da conduta e métodos adequados para a conclusão de diagnóstico. Somente então pode-se avaliar o prognóstico clínico e reprodutivo em pacientes, indivíduos ou famílias com doenças de etiologia genética ou susceptibilidade geneticamente determinada. A responsabilidade do diagnóstico é do médico, que deve estar familiarizado com o método para atingir tal objetivo, qual seja o da propedêutica genético-clínica.

Em todas as especialidades médicas (HAMPTON et al., 1975; GJORUP et al., 1989), e em genética clínica não é diferente (COSTA et al., 1985), os pilares da propedêutica são os mais eficazes para se alcançar o diagnóstico: a anamnese e o exame físico. A partir dessas intervenções iniciais, o paciente e/ou a família deverão ser esclarecidos e estimulados a participar do processo. Os exames complementares necessários para firmar ou descartar uma hipótese diagnóstica deverão ser explicados, assim como o significado e alcance dos resultados. Todo o processo e o relacionamento com a equipe de saúde devem ser executados segundo o modelo do consentimento livre e esclarecido.

Com o diagnóstico definitivo, ou não, o paciente e a família começam a ser esclarecidos dos recursos terapêuticos ou, mais freqüentemente, das possibilidades de prevenção primária, secundária ou terciária. Este evoluir de consultas, exames complementares, intervenções, esclarecimentos, apoio e respeito nas decisões, praticados em pacientes e famílias visando ao diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças genéticas é o Aconselhamento Genético (BRUNONI, 2002). Através dele deve-se alcançar o diagnóstico acurado, a identificação de indivíduos em risco clínico e reprodutivo; deve-se assegurar que paciente e família entendam como a herança contribui para a doença e para os riscos de recorrência. É preciso alcançar também a linha de ação que atenda às necessidades e ao ajustamento psicológico e social dos pacientes e famílias. Além de tudo isso, em muitas situações, o paciente e a família devem entender que o diagnóstico de uma condição genética implica

riscos, benefícios, limitações e conseqüências psicológicas e econômicas das mais variadas (PERGAMENT, 1997).

Na prática, a fim de levantar a hipótese diagnóstica, o profissional deverá efetuar a anamnese, exames físicos e traçar um heredograma da família de seu paciente. Neste sentido, deve então ser solicitado um ou mais exames auxiliares específicos, que confirmam a hipótese diagnóstica ou descartam opções. Somente após todos os procedimentos efetuados e com a confirmação da hipótese diagnóstica ou não, que o médico emitirá um laudo ao paciente/ familiares ou responsáveis pelo mesmo. (LABORATÓRIO GENE, 2011)

Alguns são os aspectos que levam uma pessoa ou familiares a procurar um serviço de aconselhamento genético, dentre eles os principais são: malformações, dificuldade de aprendizado, de fala ou de locomoção, crescimento lento, características faciais e corporais que diferem das consideradas normais, além de problemas no desenvolvimento sexual. (ALBANO, 2000)

Segundo Thompson, McInnes, e Willard (1993) as malformações são alterações morfológicas resultantes de um processo de desenvolvimento intrinsecamente anormal, que resultam muitas vezes em síndromes e malformações congênitas.

As cromossomopatias são alterações cromossômicas numéricas ou estruturais que implicam em alterações morfológicas menores ou malformações graves, que podem levar a um aumento na morbidade e mortalidade. As alterações no desenvolvimento podem se apresentar sob formas de anomalias neurológicas, em diversos níveis de severidade (HELITO e KAUFFMAN, 2007; BERTOLA et al., 2006).

Segundo Manica, Machado, Júnior e Balkey (2000), as alterações cromossômicas são responsáveis por 0,5 a 1% de nascimentos com múltiplas malformações e entre 4 a 7% dos casos de óbito perinatal, a causa básica é a presença de uma cromossomopatia. Os casos acima referem-se ao grupo de fetos com peso menor que 0,5Kg.

Em um total de um milhão de concepções, estima-se que cento e cinquenta mil resultarão em aborto e, dentre esses casos, 50% são decorrentes de cromossomopatias (Manica, Machado, Júnior e Balkey, 2000).

No grupo de gestações que chegam a termo, cerca de seis mil são os casos que envolvem alterações numéricas em estruturas dos cromossomos (Rodríguez, 2001)

A descoberta e o constante avanço da citogenética possibilitaram grandes melhoras nos diagnósticos, contribuindo de forma significativa no processo de aconselhamento genético de pacientes que procuram os serviços de genética, dando a estes grande confiabilidade na confirmação ou não do diagnóstico fornecido pelo profissional que o atendeu (MOREIRA, 2008; SPONCHIADO et al., 2005).

Diversos profissionais estarão em contato com uma criança ao nascer, porém é o pediatra que fará a primeira avaliação desta. Estes profissionais devem estar devidamente capacitados para lidar com as situações, preparados para se depararem com defeitos congênitos e também é papel destes profissionais informar a família sobre as malformações que acometem o paciente (NORONHA, 1990).

## **1.2 Principais cromossomopatias em humanos**

Dentre as cromossomopatias mais freqüentes entre os humanos, destacam-se: a monossomia do X, trissomias do 13, 18 e 21 e o cariótipo 47, XXY, compatível com a síndrome de Klinefelter.

### **1.2.1 Síndrome de Turner**

A monossomia do X, clinicamente diagnosticada como Síndrome de Turner é a única monossomia compatível com a vida. Pode ser causada pela ausência total ou parcial do cromossomo X. A incidência global é de 1:2500 nascidas vivas. A síndrome de Turner se caracteriza clinicamente pela baixa estatura, linfedema nas mãos e pés, pregas alares no pescoço, atraso puberal, alterações cardiovasculares. Em indivíduos adultos é muito comum haver irregularidades menstruais e infertilidade (LARANJEIRA, CARDOSO e BORGES, 2010; SOUZA et al, 2010; OTTO, OTTO e FROTA-PESSOA, 2004, p. 81-85; GONZALES, 2011, p. 37-42; ELSHEIKH, et al, 2002).

Em recém nascidos, a síndrome de Turner pode ser reconhecida facilmente em situações onde haja excesso de pele na nuca e linfedema periférico. O comprimento médio de recém nascidos com síndrome de Turner é de 48 cm, e seu peso médio é de 2,8 Kg, aproximadamente 0,5 Kg a menos que as meninas

nascidas ditas normais. Dentre as afetadas pela síndrome de Turner de 30-40% apresentam alterações cardiovasculares, sendo a malformação da válvula aórtica bicúspide a mais freqüente. Doenças renais acometem um terço das afetadas, além de alterações metabólicas, alterações ortopédicas, doenças auto-imunes. Entre outras alterações, destacam-se as auditivas representando 60% dos casos, como consequência principalmente as alterações craniofaciais. O cariótipo mais característico dos afetados com a síndrome de Turner é 45,X podendo ainda contar com mosaico e alterações estruturais dos cromossomos X e Y. (ARAUJO, et al., 2010; LARANJEIRA; CARDOSO e BORGES, 2010; GONZALES, 2011, p. 37-42).

### **1.2.2 Síndrome de Patau**

A síndrome de Patau, ou trissomia do 13, possui incidência para nascidos vivos de 1:7000. Pode ser causada por trissomia livre, translocação Robertsoniana e mosaicismo. Dentre as trissomias é a menos comum devido à alta taxa de mortalidade no período embrionário, levando a abortos espontâneos. Quanto aos nascidos vivos a sobrevida é curta, havendo poucos relatos de sobrevida longa. A síndrome é caracterizada pelo grande número de malformações que estão associadas a ela, tais como: alterações fetais de sistema nervoso central, sistema urogenital e sistema cardiovascular, dentre outros. (OTTO, OTTO e FROTA-PESSOA, 2004, p. 60-61; MANICA et al, 2000).

Das características que mais chamam a atenção na síndrome são a polidactilia, plantas dos pés arqueadas, fissura lábio-palatina, além de malformações nos sistemas nervoso, cardiovascular e urogenital. Os recém nascidos freqüentemente ainda apresentam crises de apnéia, hipertonia ou hipotonia e convulsões. Outras características dos recém nascidos afetados pela síndrome é a surdez e em muitos casos a cegueira, além de atraso no desenvolvimento e grandes dificuldades de alimentação. Mais de dois terços dos casos as síndrome de Patau são causados por trissomias simples, e o restante dos casos se deve a translocações, principalmente entre cromossomos acrocêntricos (OTTO, OTTO e FROTA-PESSOA, 2004, p. 60-62).

### **1.2.3 Síndrome de Edwards**

A síndrome de Edwards ou trissomia do 18 possui incidência de 1:5000 nascidos vivos. Os indivíduos afetados têm uma sobrevida muito curta, sendo que

90% deles morrem no primeiro ano de vida e 95% dos conceptos são abortados. Dos nascidos vivos, os que possuem maior sobrevida são os do sexo feminino (SOUZA et al, 2010; OTTO, OTTO e FROTA-PESSOA, 2004, p.62-63; WINK et al, 2001; THOMPSON, McINNS, WILLARD, 1993, p. 154-155)

As alterações nos indivíduos são atraso de crescimento, deficiência mental, baixo peso ao nascimento, alterações crâniofaciais, tais como: occipital proeminente, implantação baixa de orelhas, fissura labial e microstomia. Convexidade da planta do pé, hérnias umbilicais e inguinais, defeito nos septos cardíacos, alterações renais e, a alteração visual mais indicativa, de dedos sobrepostos são encontrados. Como para outras alterações cromossômicas numéricas a prevalência é maior na prole de mulheres com mais de 35 anos, devido ao aumento na ocorrência de não disjunção meiótica. Além da trissomia livre, podem ocorrer por translocação e mosaicismo. Os cariótipos mais freqüentes nessa síndrome são 47,XY,+18 e 47,XX,+18 (OTTO, OTTO e FROTA-PESSOA, 2004, p. 62-63; SUGAYAMA et al, 1999).

#### **1.2.4 Síndrome de Down**

A síndrome de Down ou trissomia do 21 é a síndrome genética mais freqüente, afetando 1:800 nascidos vivos. Os afetados apresentam sinais clínicos tais como baixo peso e comprimento ao nascer, occipital, face achatados e pouca mobilidade. Ainda, nariz pequeno, olhos com pregas epicânticas, fendas palpebrais oblíquas, sendo comumente chamados de olhos amendoados, palato estreito, mandíbula e cavidade oral pequenas, macroglóssia, orelhas com baixa implantação e pequenas, pescoço curto e largo, mãos e dedos curtos, além de déficit mental. Grande parte dos casos se da por trissomia livres, podendo ocorrer também por translocação e mosaicismo. Os cariótipos mais comuns são 47,XY,+21 e 47,XX,+21 (SOUZA et al, 2010; OTTO, OTTO e FROTA-PESSOA, 2004, p. 48-59).

Algumas co morbidades são freqüentes em indivíduos com síndrome de Down, tais como cardiopatias, epilepsia, leucemia e doenças do trato digestório (OTTO, OTTO e FROTA-PESSOA, 2004, p. 57).

#### **1.2.5 Síndrome de Klinefelter**

A síndrome de Klinefelter ou 47, XXY está restrita aos indivíduos do sexo masculino. Com esta síndrome ocorrem distúrbios, cognitivo, comportamental e psiquiátrico, além de depressão, dificuldade de leitura, de aprendizado e de fala e

desordem de personalidade. Afeta 1:500 meninos nascidos vivos (OTTO, OTTO e FROTA-PESSOA, 2004, p. 82).

A maior parte dos pacientes apresenta um corpo mais alongado, além de pequenos testículos e pênis pouco desenvolvido. Cerca de 40% dos afetados apresenta ginecomastia, além de distribuição de pêlos púbicos tipicamente feminina, e barba rala. As características sexuais secundárias masculinas tais como crescimento de pêlos pubianos e axilares, além de barba, engrossamento da voz e desenvolvimento de massa muscular não se desenvolvem suficientemente. (OTTO, OTTO e FROTA-PESSOA, 2004, p. 88-93).

Os afetados pela síndrome de Klinefelter geralmente desenvolvem algumas doenças tais como diabetes, osteoporose, varizes e doenças pulmonares crônicas. A síndrome se dá principalmente por não disjunção meiótica (OTTO, OTTO e FROTA-PESSOA, 2004, p. 90-91).

## **2 OBJETIVO**

### ***2.1 Objetivo principal***

Rastrear, através de estudo retrospectivo, todos os pacientes atendidos no ambulatório de genética do Conjunto Hospitalar de Sorocaba com hipótese diagnóstica das principais cromossomopatias (Síndromes de Turner, Patau, Edwards, Down e Klinefelter) no período de 2000-2010.

### ***2.2 Objetivo específico***

Estimar a distribuição e prevalência das principais cromossomopatias dentre os pacientes atendidos no ambulatório de genética do Conjunto Hospitalar de Sorocaba.

Avaliar criticamente o processo de aconselhamento genético nas famílias atendidas pelo ambulatório de genética do Conjunto Hospitalar de Sorocaba, com hipótese diagnóstica das principais cromossomopatias, observando a realização ou não das etapas de aconselhamento genético: anamnese, solicitação de exames citogenéticos; determinação do cariótipo- determinação do diagnóstico; cálculo de risco; aconselhamento genético estendido a família.

## **3 METODOLOGIA**

### **3.1 Causística**

Foram analisadas as fichas genéticas do arquivo do ambulatório de genética do Conjunto Hospitalar de Sorocaba, dos pacientes atendidos nos últimos dez anos, período correspondente aos anos de 2000 à 2010. Estas fichas estão dispostas em um arquivo na Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, campus Sorocaba.

### **3.2 Coleta de dados**

Foram inventariados os dados referentes ao procedimento do aconselhamento genético e a avaliação genético-clínica, que incluem:

- Idade/ data de nascimento;
- Idade na primeira consulta;
- Verificar se há ou não diagnóstico;
- Exames complementares;
- Citogenética (presença ou não de cariótipo);
- Retorno após análise citogenética;
- Perfil genético-clínico;
- Características clínicas dos casos confirmados;
- Etapas do aconselhamento genético oferecidas;
- Etapas do aconselhamento genético concluídas.

Os casos encontrados foram sistematicamente registrados. Após todos os dados foi feita a análise crítica das etapas do aconselhamento genético das cromossomopatias encontradas. Esta metodologia foi adaptada de acordo com o trabalho de Bertola et.al. (2006). Ao final esperamos encontrar uma prevalência das síndromes mais comuns, tais como síndromes de Down, Klinefelter e Turner.

O trabalho foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa, da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo perante o protocolo 1364 e foi aprovado no SISNEP perante o protocolo 814.

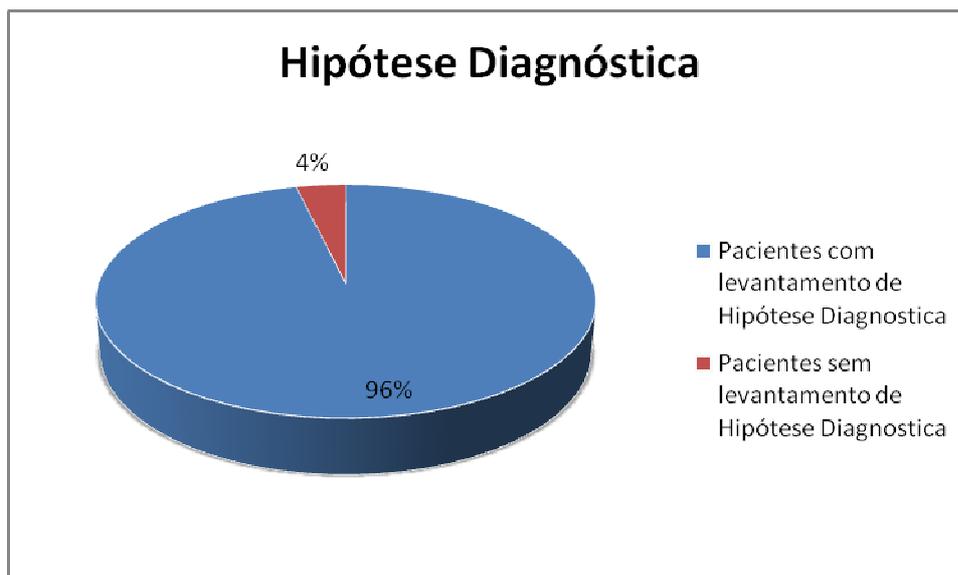
## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO:

De um total de 1353 fichas genético-clínica de pacientes atendidos no ambulatório de genética do Conjunto Hospitalar de Sorocaba, foram analisadas 626, relacionados a cromossomopatias. Os casos foram selecionados em função das anotações sobre hipótese diagnóstica. A análise detalhada consideram dados como: suspeita de síndrome, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), retardo no desenvolvimento neuropsicomotor (RDNPM), retardo de crescimento, quadro sindrômico, atraso puberal, amenorréia primária, fácies sindrômica, atraso de crescimento, dismorfismos faciais, e casos onde não constavam informações sobre a hipótese diagnóstica inicial.

As fichas genético-clínica dos pacientes que se enquadraram nos itens acima descritos foram avaliadas individualmente. Delas foram computados dados sobre a consulta de aconselhamento genético, as etapas percorridas pelo médico que atendia os pacientes, as etapas solicitadas e concluídas pelo paciente, até que por fim houvesse a conclusão do caso, após a análise e interpretação dos resultados de exames solicitados.

Dos casos encontrados 199 eram de casos não concluídos, os quais representam um total de 31,79% do total analisado. Dos casos encontrados 92 não possuem dados complementares, representando 14,7% do total analisado. Somados perfazem um total de 291 casos, os quais representam 44,49% do total.

Quando os pacientes são atendidos, durante a primeira consulta, o geneticista pode ter dados que ajudam a levantar hipóteses diagnóstica sobre o caso em questão, porém em algumas fichas genético-clínicas este fato não foi observado, sendo assim 4% dos casos analisados não possuíam hipótese diagnóstica (figura 1).



**Figura 1:** Levantamento de hipótese diagnóstica na primeira consulta

Sabe-se da dificuldade da realização de exames como o cariótipo e alguns demais exames complementares, visto que alguns deles não são disponíveis no Conjunto Hospitalar de Sorocaba. Assim como o cariótipo, estes tem um custo elevado, o que leva muitas famílias a desistir de realizá-los. Estas famílias poderiam buscar outros locais para a realização dos mesmos mas, geralmente, as condições financeiras das mesmas e as dificuldades encontradas em sair da cidade em que estão para buscar o atendimento público em outras cidades representam um impedimento para tal fato.

Após a realização da pesquisa, observou-se como esperado uma prevalência dos casos de síndrome de Down, que somando os diagnósticos com e sem cariótipo, totalizam 77 casos (tabela 1 e 2), os quais representam 12,30% dos casos analisados. Esta síndrome foi seguida da síndrome de Turner (tabela 3), com 8 casos, representando 1,28% das fichas, seguido pela síndrome de Edwards (tabela 4) com 3 casos, e síndrome de Klinefelter (tabela 5), com apenas 1 caso confirmado, estas representam 0,48% e 0,16% respectivamente. Estas são as síndromes que mais frequentemente acometem os seres humanos, e nesta pesquisa representam um total de 14,22% do total analisado (626 fichas genético-clínicas).

Tabela 1: Casos de síndrome de Down com cariótipo realizado

| <b>Síndrome</b>              | <b>Aberração cromossômica</b> | <b>Cariótipo</b>  | <b>Nº de casos</b>            |   |
|------------------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|---|
| <b>S. Down</b>               | <b>Trissomia Livre</b>        | 47,XY,+21         | 33                            |   |
|                              |                               | 47,XY,+21[15]     | 1                             |   |
|                              |                               | 47,XY,+21[20]     | 1                             |   |
|                              |                               | 47,XX,+21         | 24                            |   |
|                              |                               | 47,XX,+21[15]     | 1                             |   |
|                              |                               | 47,XX,+21[20]     | 2                             |   |
|                              |                               | 47,XX,+21[25]     | 1                             |   |
|                              |                               | <b>Mosaico</b>    | 46,XY(42)/47,XY,+21[8]        | 1 |
|                              |                               |                   | 47,XX,+21[19]/46,XX[1]        | 1 |
|                              |                               |                   | 47,XX,+21/46,X[15]            | 1 |
|                              |                               |                   | 47,XX,+21[21]/46,XX[9]        | 1 |
|                              |                               | <b>Estrutural</b> | 46,XX,rob(14;21)(q10;q10),+21 | 1 |
|                              |                               |                   | 47,XX,1qh+,14ps,+21           | 1 |
|                              |                               |                   | 47,XX,inv(9)(p21;q12),+21     | 1 |
|                              |                               |                   | 47,XX,der(14;21)(q10;q10),+21 | 1 |
| 48,XX,+21,del(21)(q22.3)[25] | 1                             |                   |                               |   |
| <b>Total</b>                 |                               | <b>72</b>         |                               |   |

Tabela 2: Casos de síndrome de Down sem cariótipo realizado

| <b>Síndrome</b> | <b>Sexo</b> | <b>Nº de casos</b> |
|-----------------|-------------|--------------------|
| <b>S. Down</b>  | Masculino   | 5                  |
|                 | Feminino    | 21                 |
| <b>Total</b>    |             | <b>26</b>          |

Tabela 3: Casos de síndrome de Turner

| <b>Síndrome</b>   | <b>Aberração Cromossômica</b> | <b>Cariótipo</b>               | <b>Nº de casos</b> |
|-------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| <b>S. Turner</b>  | <b>Monossomia</b>             | 45,X                           | 1                  |
|                   |                               | 45,X[20]                       | 3                  |
|                   | <b>Mosaico</b>                | 45,X[3]/46,XX[27]              | 1                  |
|                   |                               | 47,XXX(9qh+)(2)/45,X(9qh+)(16) | 1                  |
|                   | <b>Isocromossomo</b>          | 46,Xi(X)(q10)[7]               | 1                  |
| <b>Estrutural</b> | 46,XX,del(X)(q12)             | 1                              |                    |
| <b>Total</b>      |                               | <b>8</b>                       |                    |

**Tabela 4:** Casos de síndrome de Edwards

| <b>Síndrome</b>   | <b>Aberração cromossômica</b> | <b>Cariótipo</b>          | <b>Nº de casos</b> |
|-------------------|-------------------------------|---------------------------|--------------------|
| <b>S. Edwards</b> | <b>Trissomia</b>              | 47,XY,+18                 | 1                  |
|                   |                               | 47,XX,+18                 | 1                  |
| <b>Total</b>      | <b>Estrutural</b>             | 47,XX,der(18)del(p11)[20] | 1                  |
|                   |                               |                           | <b>3</b>           |

**Tabela 5:** Casos de síndrome de Klinefelter

| <b>Síndrome</b>       | <b>Aberração Cromossômica</b> | <b>Cariótipo</b> | <b>Nº de casos</b> |
|-----------------------|-------------------------------|------------------|--------------------|
| <b>S. Klinefelter</b> | Trissomia                     | 47,XXY           | 1                  |

Um total de dezessete (17) casos estudados onde foram realizados exames complementares e cariótipo, foi revelado que eram indivíduos cromossomicamente normais (tabela 6 e 7). Estes pacientes apresentavam apenas características dismórficas, ou apresentavam algum tipo de atraso ou retardo no desenvolvimento neuropsicomotor, estes somam um total de 34 pacientes, representando 5,43% do total. O pedido de cariótipo nestes casos onde não há hipótese diagnóstica definida e há a presença de malformações correspondentes com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor é a rotina do aconselhamento genético, para descartar hipóteses de cromossomopatias e investigação de alterações estruturais diversas. Além desses, houveram ainda quadros não característicos de entidades genéticas conhecidas (tabela 8 e 9), os quais apresentavam as mais diversas hipóteses diagnósticas, as quais incluíam atraso e retardo no desenvolvimento neuropsicomotor, suspeita de síndromes, atraso e retardo de crescimento, malformações, fácies sindrômicas, quadro sindrômico e ambigüidade genital, sendo que grande parte dos pacientes que possuíam este diagnóstico, de quadros não característicos de entidades genéticas conhecidas, eram encaminhados ao serviço de endocrinologia, para uma tentativa de revelar qual o real quadro do paciente. Estes representam um total de 43 casos, que inferem em 6,67% do total.

**Tabela 6:** Casos com cariótipo, diagnóstico normal

| <b>Normal</b> | <b>Cariótipo</b> | <b>Nº de casos</b> |
|---------------|------------------|--------------------|
|               | 46,XY            | 6                  |
|               | 46,XX            | 7                  |
|               | 46,XX[20]        | 3                  |
|               | 46,XX[30]        | 1                  |
| <b>Total</b>  |                  | <b>17</b>          |

**Tabela 7:** Casos de diagnóstico normal, sem cariótipo

| <b>Normal</b> | <b>Sexo</b> | <b>Nº de casos</b> |
|---------------|-------------|--------------------|
|               | Masculino   | 8                  |
|               | Feminino    | 9                  |
| <b>Total</b>  |             | <b>17</b>          |

**Tabela 8:** Casos não compatíveis com entidades genéticas, com cariótipo

| <b>Não compatível com entidade genética</b> | <b>Cariótipo</b> | <b>Nº de casos</b> |
|---|------------------|--------------------|
|   | 46,XY            | 9                  |
|   | 46,XY[20]        | 2                  |
|   | 46,XX            | 15                 |
|   | 46,XX[20]        | 1                  |
| <b>Total</b>                                |                  | <b>27</b>          |

**Tabela 9:** Casos não compatíveis com entidades genéticas, sem cariótipo

| <b>Não compatível com entidade genética</b> | <b>Sexo</b> | <b>Nº de casos</b> |
|---|-------------|--------------------|
|   | Masculino   | 11                 |
|   | Feminino    | 5                  |
| <b>Total</b>                                |             | <b>16</b>          |

Somando-se os casos não concluídos, os indivíduos que não possuem registro detalhado, os que apresentaram cariótipo normal e os que não apresentavam quadro característico de entidades genéticas conhecidas, esses somariam 56,31%.

Alguns quadros sindrômicos também apareceram, de pequena ou rara prevalência na população e estão representados nas tabelas 10 a 26.

A síndrome de Angelman é caracterizada por deficiência mental grave, dismorfismos faciais, e baixa altura e peso.

A tabela 10 apresenta dados sobre os casos onde a hipótese diagnóstica da síndrome de Angelman foi levantada. O cariótipo compatível com essa síndrome é 46,XX, porém comumente com uma microdeleção do cromossomo 15q.

**Tabela 10:** Casos compatíveis com síndrome de Angelman

| <b>Síndrome</b>    | <b>Cariótipo</b> | <b>Nº de casos</b> |
|--------------------|------------------|--------------------|
| <b>S. Angelman</b> | 46,XX            | 1                  |
|                    | Sem cariótipo    | 1                  |
| <b>Total</b>       |                  | <b>2</b>           |

A síndrome da deleção do braço curto do 18 (Tabela 11), acomete principalmente indivíduos do sexo feminino. Aos acometidos há um déficit de crescimento, retardo mental, pés e mãos pequenos e alterações na face. É muitas vezes causada por cromossomo em anel.

**Tabela 11** Caso de síndrome da deleção do braço curto do 18

| <b>Síndrome</b>                        | <b>Cariótipo</b>    | <b>Nº de casos</b> |
|--|---------------------|--------------------|
| <b>S. deleção do braço curto do 18</b> | 46,XXdel(18)(p11.2) | 1                  |

Foram verificados casos de suspeita da síndrome de Seathre Chotzen (Tabela 12 e 13), que se caracteriza por uma doença genética autossômica dominante, onde os afetados por ela apresentam uma deficiência mental que vai de leve a moderada, além de alterações de crânio, nos ossos e a presença de sindactilia cutânea. É causada por uma mutação no gene TWIST, localizado em 7p21-p22. Acomete 1:25000 pessoas.

O estudo cariotípico justifica-se em função de os achados clínicos serem comuns a uma parcela de cromossomopatias e é feito em função do diagnóstico diferencial.

**Tabela 12:** Casos de suspeita de síndrome de Saethre Chotzen com cariótipo

| <b>Síndrome</b>           | <b>Cariótipo</b> | <b>Nº de casos</b> |
|---------------------------|------------------|--------------------|
| <b>S. Saethre Chotzen</b> | 46,XY[20]        | 1                  |
|                           | 46,XX            | 1                  |
| <b>Total</b>              |                  | <b>2</b>           |

**Tabela 13:** Casos de suspeita de síndrome de Saethre Chotzen sem cariótipo

| <b>Síndrome</b>           | <b>Sexo</b> | <b>Nº de casos</b> |
|---------------------------|-------------|--------------------|
| <b>S. Saethre Chotzen</b> | Masculino   | 1                  |

A síndrome de Simpson Golabi Behel (Tabela 14) é uma síndrome hereditária, ligada ao cromossomo X, com ampla variabilidade de fenótipos, suas alterações vão desde pequenas modificações faciais a anomalias congênicas e atraso mental grave. Esta associada a mutações no gene *GPC3*, localizado em Xq26. Os afetados tem maior predisposição a tumores embrionários.

**Tabela 14:** Casos de suspeita de síndrome de Simpson Golabi Behmel tipo 1

| <b>Síndrome</b>                        | <b>Cariótipo</b>     | <b>Nº de casos</b> |
|--|----------------------|--------------------|
| <b>S. Simpson Golabi Behmel tipo I</b> | 46,XY                | 1                  |
|  | 46,XYinv(9)(p21;q12) | 1                  |
| <b>Total</b>                           |                      | <b>2</b>           |

A tabela 15 demonstra casos se suspeita de diversas síndromes. A síndrome de Coffin-Siris é caracterizada por ser de herança autossômica dominante ou recessiva, seu diagnóstico e clínico, e está ligada a alterações no cromossomo 7, 7q32-q34. As características clínicas que levam ao seu diagnóstico são fúcies grosseiras e a ausência do quinto dedo das mãos. A síndrome de Cohen é de herança autossômica recessiva, caracterizada pelo retardo mental, obesidade, pés e

mãos pequenos e alterações craniofaciais. A síndrome de Leri-Weill está associada a uma haploinsuficiência de um gene, o SHOX, a qual é resultante de deleções principalmente. Em seus afetados há um encurtamento de membros e deformidades. A síndrome de Okhiro é autossômica dominante, e causa principalmente alterações oculares, radiais e renais. A síndrome de Opitz Kaveggia é de herança recessiva ligada ao sexo. Caracterizada pelo retardo mental, malformações congênitas, hipotonia e fâcies características. A síndrome de Rapp-Hodgkin possui herança autossômica dominante, e muitas vezes está associada a mutação do gene TP63. O fenótipo dos afetados inclui displasia ectodérmica, fissura labial, baixa estatura e nariz estreito. Em todos estes casos, a análise citogenética pode ser realizada como diagnóstico diferencial.

Afetados com a síndrome do triplo X possuem características faciais geralmente normais, observando-se apenas atrasos sutis de desenvolvimento neuropsicomotor. É causada por alterações numéricas do cromossomo X. A síndrome de Unha Patela é autossômica dominante, acomete um número baixo de pessoas, sendo assim pouco conhecida e apresentando dificuldades no seu diagnóstico. É caracterizada por diversas alterações renais, gastrointestinais, oculares, dermatológicas e musculares. Por afetar múltiplos sistemas, a análise citogenética é recomendada. A síndrome de Weaver ainda possui etiologia desconhecida, porém acredita-se que seja de herança autossômica dominante. Afetados apresentam retardo mental leve, macrocefalia, alterações de crescimento e fala, além de alterações nos ossos. Na síndrome de Weill-Marchesani, os afetados apresentam alterações oculares graves, além de braquidactilia. A maioria dos afetados apresenta glaucoma agudo. É uma síndrome de caráter autossômico recessivo.

Tabela 15: Casos de suspeita de diversas síndromes

| <b>Síndrome</b>                               | <b>Cariótipo</b> | <b>Nº de casos</b> |
|---|------------------|--------------------|
| <b>S. Coffin-Siris</b>                        | 46,XX            | 1                  |
| <b>S. Cohen</b>                               | 46,XY            | 1                  |
| <b>S. Insensibilidade total de andrógenos</b> | 46,XY            | 2                  |
| <b>S. Leri-Weill</b>                          | 46,XX            | 1                  |
| <b>S. Okihiro</b>                             | 46,XY[20]        | 1                  |
| <b>S. Opitz Kaveggia</b>                      | 46,XY            | 1                  |
| <b>S. Rapp Hodgking</b>                       | 46,XY            | 1                  |
| <b>S. Triplo X</b>                            | 47,XXX           | 1                  |
| <b>S. Unha Patela</b>                         | 46,XY            | 1                  |
| <b>S. Weaver</b>                              | 46,XX            | 1                  |
| <b>S. Weill Marchesani</b>                    | 46,XX            | 1                  |
| <b>Total</b>                                  |                  | <b>12</b>          |

A síndrome de Kabuki (Tabela 16 e 17) também é conhecida como síndrome da máscara de Kabuki, visto que os afetados pela mesma apresentam faces semelhantes a maquiagem tradicional do teatro japonês de Kabuki. O quadro clínico apresentado pelos afetados inclui retardo mental, que vai de leve a moderado, fácies dismórficas, retardo de crescimento e anomalias esqueléticas.

Tabela 16: Casos com suspeita de síndrome de Kabuki com cariótipo

| <b>Síndrome</b>  | <b>Cariótipo</b> | <b>Nº de casos</b> |
|------------------|------------------|--------------------|
| <b>S. Kabuki</b> | 46,XY            | 1                  |
|                  | 46,XX            | 3                  |
| <b>Total</b>     |                  | <b>4</b>           |

Tabela 17: Casos com suspeita de síndrome de Kabuki sem cariótipo

| <b>Síndrome</b>  | <b>Sexo</b> | <b>Nº de casos</b> |
|------------------|-------------|--------------------|
| <b>S. Kabuki</b> | Masculino   | <b>3</b>           |

A síndrome da insensibilidade total de andrógenos (Tabelas 18 e 19) possui herança ligada ao X, e afeta pacientes com cariótipo 46,XY. É causada por uma falha de masculinização, da genitália externa, causada pela deficiência de dois hormônios: a testosterona e dihidrotestosterona. Esse fato leva a um

desenvolvimento de genitálias femininas ou, em alguns casos, ambigüidade genital. É crucial a realização da análise cromossômica nestes casos, a fim de verificar o sexo cromossômico.

**Tabela 18:** Casos de síndrome da Insensibilidade total de andrógenos

| <b>Síndrome</b>                               | <b>Cariótipo</b> | <b>Nº de casos</b> |
|---|------------------|--------------------|
| <b>S. Insensibilidade total de andrógenos</b> | 46,XY            | 2                  |

**Tabela 19:** Casos de Insensibilidade total de andrógenos

| <b>Quadro decorrente de genes recessivos</b> | <b>Sexo</b> | <b>Nº de casos</b> |
|--|-------------|--------------------|
|  | Masculino   | 1                  |

O pseudo-hermafroditismo (Tabela 20) é uma herança ligada ao X, e em grande parte dos casos é causada pela insensibilidade total de andrógenos. Nos afetados há a presença de ginecomastia, infertilidade e hipospádia. É crucial a realização da análise cromossômica nestes casos, a fim de verificar o sexo cromossômico.

**Tabela 20:** Casos de Pseudo-hermafroditismo, com cariótipo

| <b>Pseudohermafroditismo</b> | <b>Cariótipo</b> | <b>Nº de casos</b> |
|------------------------------|------------------|--------------------|
|                              | 46,XY[20]        | 1                  |

A síndrome de Noonan (Tabela 21) é uma síndrome de herança autossômica dominante, e desse tipo é uma das mais freqüentes, afetando entre 1:1000 e 1:2500 nascidos vivos. O fenótipo dos afetados é variado, porém é característica pelo atraso de puberdade e retardo de crescimento. Por afetar múltiplos sistemas, a análise citogenética é recomendada.

**Tabela 21:** Casos com suspeita de síndrome de Noonan com cariótipo

| <b>Síndrome</b>  | <b>Cariótipo</b>    | <b>Nº de casos</b> |
|------------------|---------------------|--------------------|
| <b>S. Noonan</b> | 46,XY               | 2                  |
|                  | 46,XX               | 1                  |
|                  | 46,XY[30](12q.24.1) | 1                  |
| <b>Total</b>     |                     | <b>4</b>           |

A síndrome do X-frágil (Tabela 22 e 23) é caracterizada por deficiência mental e macrorquídia (resultando em um aumento no tamanho dos tubos seminíferos, no caso dos homens), possui alta incidência, afetando 1:2500 nascidos vivos. Os casos de síndrome do X-frágil estão evidenciados nas tabelas 22 e 23. O cariótipo deve ser realizado em condições especiais de cultura, e mesmo indicando falsos negativos, deve ser feito nos casos onde não há possibilidade de diagnóstico molecular.

**Tabela 22:** Síndrome do X-frágil com cariótipo

| <b>Síndrome</b> | <b>Cariótipo</b> | <b>Nº de casos</b> |
|-----------------|------------------|--------------------|
| <b>X-Frágil</b> | 46,XY            | 1                  |

**Tabela 23:** Síndrome do X-frágil, sem cariótipo

| <b>Síndrome</b> | <b>Sexo</b> | <b>Nº de casos</b> |
|-----------------|-------------|--------------------|
| <b>X-Frágil</b> | Masculino   | 2                  |

A síndrome de Russel-Silver (Tabela 24 e 25) possui grande heterogeneidade genética, mas é mais comumente associada a mutações cromossômicas, principalmente por rearranjos dos cromossomos 7 e 17. Possui um quadro clínico variável, o que dificulta o diagnóstico precoce.

**Tabela 24:** Casos com suspeita de síndrome de Russel-Silver, com cariótipo

| <b>Síndrome</b>         | <b>Cariótipo</b> | <b>Nº de casos</b> |
|-------------------------|------------------|--------------------|
| <b>S. Russel-Silver</b> | 46,XX[20]        | 1                  |

**Tabela 25:** Casos com suspeita de síndrome de Russel-Silver sem cariótipo

| <b>Síndrome</b>         | <b>Sexo</b> | <b>Nº de casos</b> |
|-------------------------|-------------|--------------------|
| <b>S. Russel-Silver</b> | Masculino   | 1                  |
|                         | Feminino    | 3                  |
| <b>Total</b>            |             | <b>4</b>           |

Outras síndromes onde a análise citogenética é feita como auxiliar no diagnóstico diferencial estão listadas na tabela 26.

**Tabela 26:** Casos de sugestivos de síndrome sem cariótipo

| <b>Síndrome</b>                      | <b>Sexo</b> | <b>Nº de casos</b> |
|--------------------------------------|-------------|--------------------|
| <b>S. Apert</b>                      | Masculino   | 1                  |
|                                      | Feminino    | 1                  |
| <b>S. Brochman De Lange</b>          | Feminino    | 1                  |
| <b>S. Brockman</b>                   | Masculino   | 1                  |
| <b>S. Crouzon</b>                    | Feminino    | 1                  |
| <b>S. Doggve Melchior Clausen</b>    | Masculino   | 1                  |
| <b>S. Ehlers Danlos</b>              | Masculino   | 1                  |
|                                      | Feminino    | 3                  |
| <b>S. Gorlin</b>                     | Feminino    | 1                  |
| <b>S. Holt Oran</b>                  | Feminino    | 1                  |
| <b>S. Kartagener</b>                 | Masculino   | 2                  |
| <b>S. Kliper Feil</b>                | Masculino   | 1                  |
| <b>S. Klipper Trenuary-Weberound</b> | Feminino    | 1                  |
|                                      |             |                    |
| <b>S. Louis Bar</b>                  | Masculino   | 1                  |
| <b>S. Marfan</b>                     | Masculino   | 3                  |
|                                      | Feminino    | 4                  |
| <b>S. Otopalatodigital</b>           | Feminino    | 1                  |
| <b>S. Parry</b>                      | Feminino    | 1                  |
| <b>S. Prune Belly</b>                | Masculino   | 1                  |
| <b>S. Seckel</b>                     | Feminino    | 2                  |
| <b>S. Treacher Collins</b>           | Masculino   | 1                  |
|                                      | Feminino    | 1                  |
| <b>S. Velo-Cardio-Facial</b>         | Feminino    | 2                  |
| <b>S. Weaver</b>                     | Feminino    | 1                  |
| <b>S. Williams</b>                   | Masculino   | 1                  |
|                                      | Feminino    | 1                  |
| <b>S. Williams Bauren</b>            | Feminino    | 3                  |
| <b>Total</b>                         |             | <b>39</b>          |

Houve também a representação no grupo amostral da síndrome do Alcoolica Fetal, apresentadas nas tabelas 27 e 28. Esta síndrome não é caso de alteração cromossômica, trata-se de efeitos teratogênicos causados pelo consumo de álcool pela mãe durante a gestação que acarreta em malformações no feto, além de anomalias craniofaciais, disfunções do sistema nervoso e um atraso de desenvolvimento, o cariótipo nesses casos é realizado para excluir as cromossomopatias.

**Tabela 27:** Casos de Síndrome do Alcólica fetal com cariótipo

| <b>Síndrome</b>            | <b>Cariótipo</b> | <b>Nº de casos</b> |
|----------------------------|------------------|--------------------|
| <b>S. Alcoolismo fetal</b> | 46,XY[15]        | 1                  |

**Tabela 28:** Casos de Síndrome do Alcólica fetal sem cariótipo

| <b>Síndrome</b>            | <b>Sexo</b> | <b>Nº de casos</b> |
|----------------------------|-------------|--------------------|
| <b>S. Alcoolismo fetal</b> | Masculino   | 1                  |
|                            | Feminino    | 1                  |
| <b>Total</b>               |             | <b>2</b>           |

Dentro dos casos encontrados, muitos se destacaram por não serem quadros sindrômicos, e estes apresentam uma variedade grande de diagnósticos, assim como o demonstrado na tabela 29.

Tabela 29: Casos não sindrômicos encontrados, sexo masculino

| <b><i>Outros casos encontrados:</i></b>           | <b><i>Nº de casos</i></b> |
|---|---------------------------|
| <b>Ação teratogênica</b>                          | 2                         |
| <b>Acondroplasia</b>                              | 1                         |
| <b>Anóxia Grave</b>                               | 1                         |
| <b>Autismo</b>                                    | 1                         |
| <b>Cefalopolissindactilia Greig</b>               | 1                         |
| <b>Citomegalovirose congênita</b>                 | 1                         |
| <b>Defeito da redução de membros</b>              | 1                         |
| <b>Defeito no fechamento do tubo neural</b>       | 2                         |
| <b>Degeneração Muscular de Stargardt</b>          | 1                         |
| <b>Disostomose metafisária</b>                    | 1                         |
| <b>Displasia Espôndulo Epifisária</b>             | 3                         |
| <b>Distrofia Muscular Fascio Escápulo Humeral</b> | 1                         |
| <b>Distrofia Muscular tipo Duchene</b>            | 3                         |
| <b>Dolicefalia</b>                                | 1                         |
| <b>Esclerose Tuberosa</b>                         | 1                         |
| <b>Etiologia Multifatorial</b>                    | 1                         |
| <b>Filho adotivo</b>                              | 1                         |
| <b>Hipocondroplasia</b>                           | 2                         |
| <b>Infecção congênita</b>                         | 2                         |
| <b>Intercorrências neonatais</b>                  | 1                         |
| <b>Malformação Dandy Walker</b>                   | 1                         |
| <b>Malformação de Chiari</b>                      | 2                         |
| <b>Mutação no colágeno</b>                        | 1                         |
| <b>Ponhipopituitarismo</b>                        | 1                         |
| <b>Retardo de Crescimento</b>                     | 1                         |
| <b>Sequência de Moebius</b>                       | 2                         |
| <b>Sequela de Meningite no período neonatal</b>   | 1                         |
| <b>Sequela pelo uso de drogas na gestação</b>     | 1                         |
| <b>Sequência de Poland</b>                        | 3                         |
| <b>Total</b>                                      | <b>41</b>                 |

**Tabela 30:** Casos não sindrômicos encontrados, sexo feminino

| <b><i>Outros casos encontrados:</i></b>   | <b>N° de casos</b> |
|---|--------------------|
| <b>Anormalidade no desenvolvimento embrionário</b>                              | 1                  |
| <b>Displasia Espôndulo Epifisária</b>   | 1                  |
| <b>Doença de Charcot-Marie-Tooth</b>  | 1                  |
| <b>Doença de Huntington</b>   | 2                  |
| <b>Doença de Tay Sachs</b>  | 1                  |
| <b>Etiologia Multifatorial</b>  | 3                  |
| <b>Hipocondroplasia</b>   | 4                  |
| <b>Infecção congênita</b>   | 1                  |
| <b>Neurofibromatose tipo I</b>  | 1                  |
| <b>Puberdade tardia idiopática</b>  | 1                  |
| <b>Quadro encontrado em gêmeos monozigóticos, devido a morte de um co-gêmeo</b> | 1                  |
| <b>Sequela de Febre Reumática</b>   | 1                  |
| <b>Sequência de Moebius</b>   | 2                  |
| <b>Sequência de Poland</b>  | 1                  |
| <b>Sequência de Rocktansky</b>  | 1                  |
| <b>Total</b>  | <b>22</b>          |

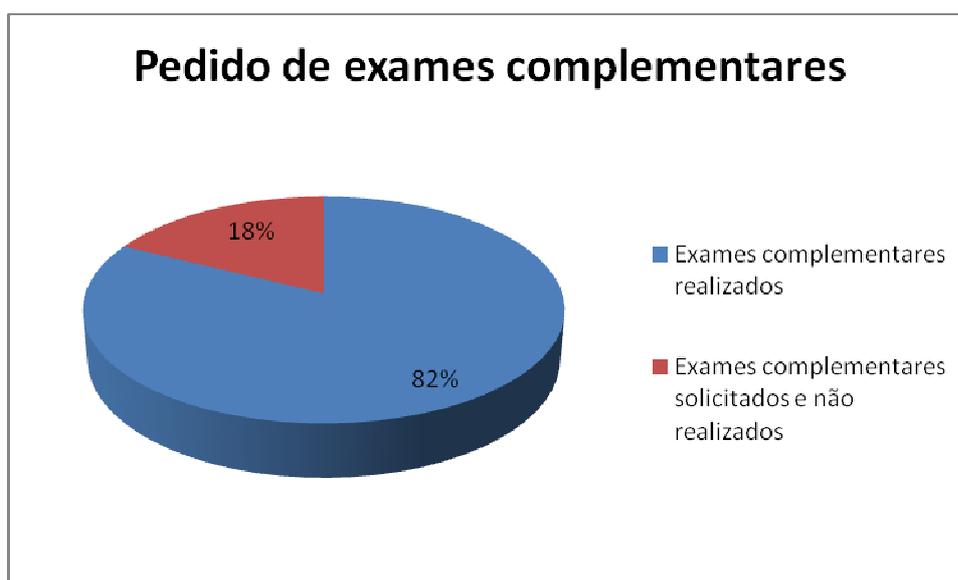
Quanto aos procedimentos de aconselhamento genético a avaliação das etapas do mesmo foi realizada. Aos pacientes que tiveram as fichas genéticas analisadas, foram pesquisados dados como sexo, idade, data de nascimento, houve uma pesquisa familiar de antecedentes, com a montagem do heredograma na ficha do paciente. Alguns heredogramas eram pouco informativos e a própria ficha do paciente elucidava sobre o fato, que se devia as poucas informações que o paciente, seu responsável ou acompanhante forneceram.

Diante de tantos casos analisados, houveram pedidos de inúmeros exames complementares, os quais se destacam:

- Avaliação auditiva;
- Avaliação cardiológica;
- Avaliação oftalmológica;
- Dosagem hormonal;

- Ecocardiograma;
- Eletroencefalograma;
- Raio X de crânio;
- Raio X para idade óssea;
- Raio X dos seios da face;
- Raio X do tórax;
- Sorologia para infecções congênitas (STORCH);
- Teste molecular;
- Tomografia computadorizada de crânio;
- Triagem para erros inatos do metabolismo;
- Ressonância magnética de crânio;
- Ultrasonografia de abdome;
- Ultrasonografia de vias urinárias;
- Ultrasonografia pélvica.

As figuras 2 e 3 mostram claramente a diferença entre a porcentagem de realização de um exame complementar quando o mesmo é fornecido pelo Conjunto Hospitalar de Sorocaba. Estes exames complementares quando solicitados, em sua maioria foram realizados e levados em consultas de retorno, visto que grande parte dos mesmos podem ser realizados no próprio Conjunto Hospitalar de Sorocaba (figura 2).



**Figura 2:** Percentual de exames complementares realizados quando solicitados

O cariótipo, que era solicitado aos pacientes, 33% foram realizados (figura 3), porém aos que se submeteram aos mesmos não o realizaram no CHS, visto que o mesmo não realiza esse tipo de exame. Estes pacientes tiveram que recorrer a serviços de saúde de outras localidades, alguns encaminhados a Botucatu, para realizá-los na UNESP, outros encaminhados a São Paulo, realizando o exame na USP, e os que por ventura poderiam pagar por esse tipo de exame o realizavam em laboratórios particulares.



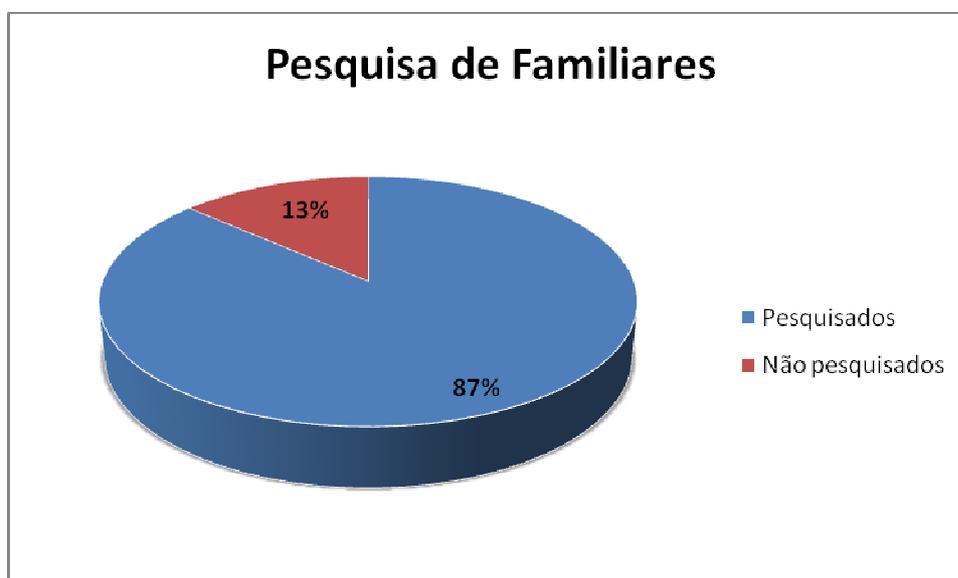
**Figura 3:** Pacientes com cariótipo

Pela grande dificuldade em realizar o cariótipo, muitos dos casos eram sugestivos as síndromes tratadas na tabela 26, não ficando assim confirmado via cariótipo as mesmas. Os exames complementares ajudaram de forma significativa na obtenção de um diagnóstico aos pacientes, visto que esses poderiam ajudar a descartar ou afirmar algumas hipóteses diagnóstico, levado o paciente e a família do mesmo a buscarem recursos terapêuticos, porém o cariótipo daria mais segurança nessa confirmação.

Dos pacientes atendidos, 103 deles visto que não conseguiram realizar o cariótipo, ou por algum outro motivo, não retornavam as consultas, deixando assim o caso como não concluído.

Nos pacientes atendidos, como parte do aconselhamento genético eram realizadas pesquisas com os pacientes, familiares e responsáveis sobre familiares com as mesmas características dos pacientes, o então com síndromes já

identificadas, e esta pesquisa foi feita com 542 dos pacientes que tiveram as fichas genético-clínicas analisadas.



**Figura 4:** Pesquisa de familiares afetados

Os pacientes que retornavam as consultas marcadas, tinham um acompanhamento, realizavam, sempre que possível os exames complementares solicitados e eventualmente realizavam o cariótipo, antes de dar alta ao paciente, a geneticista entregava aos mesmos um relatório que constava as informações relevantes as consultas anteriores, dados referentes ao histórico familiar da síndrome da família, os exames complementares realizados e seus respectivos resultados, e aos que constavam o cariótipo, o resultado desse também era descrito. Com essas informações, a geneticista colocava ainda dados referentes a entidade genética ou outra doença apresentada e quando necessário, deixava anexado o encaminhamento a outros profissionais. Quando esse histórico era entregue ao paciente, familiar ou responsável, o caso é dado como concluído.

## 5 CONCLUSÃO

O serviço de genética médica é um serviço indispensável em um hospital com o porte do Conjunto Hospitalar de Sorocaba, porém o acompanhamento completo do paciente acaba sendo prejudicado com a falta de um laboratório do hospital ou conveniado com o mesmo que pudesse realizar, sem custo, o cariótipo aos pacientes atendidos por ele.

Os casos encontrados durante a realização da pesquisa, que possuem um cariótipo são de laboratórios particulares ou então de laboratórios públicos, mas que não estão situados em Sorocaba, o que dificulta o acesso dos pacientes a esse exame tão importante para a obtenção de um diagnóstico em casos de síndromes e doenças genéticas.

O atendimento no ambulatório de genética segue os padrões esperados de um bom atendimento, visto que ao entrar em consulta o paciente passa por uma anamnese, exames físicos, há a montagem de um heredograma, com as informações passadas pelo paciente ou por sua família, pedidos de exames complementares são realizados e de cariótipo também. Após a conclusão de cada caso é entregue a família um relatório com as anotações dessas consultas, de forma resumida, e ainda é feito o relato do caso, os procedimentos que podem e devem ser realizados por cada paciente e família, além de encaminhamentos a demais especialistas, quando isso se faz necessário.

Um problema encontrado para os casos não concluídos é a evasão dos pacientes, e isso muito se deve a falta de cariótipo. Os pacientes acredita-se terem receio de virem a consulta sem terem em mãos o exame solicitado nas consultas anteriores.

Os exames complementares estão acessíveis a grande parte dos pacientes, porém o que realmente dificulta a obtenção de um resultado conclusivo e não sugestivo seria o cariótipo. Seria muito interessante que o Conjunto Hospitalar de Sorocaba pudesse contar com um laboratório que fizesse o cariótipo dos pacientes atendidos, ou que pudesse implantar um laboratório desse tipo, facilitando o atendimento e conclusão dos casos que chegam ao departamento de genética do mesmo.

## REFERÊNCIAS

- ALBANO, L. M. J. Importância da genética no serviço público: relato da extinção de um setor de genética no Município de São Paulo, Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington, v.7, n. 1, p. 30-34, Jan. 2000.
- ARAUJO, de C. et al. Características clínicas e citogenéticas da síndrome de Turner na região Centro-Oeste do Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Mato Grosso, v. 32, n.8, p.381-385, 2010.
- BERTOLA, D. R. et al. Perfil dos pacientes atendidos no ambulatório de genética em hospital universitário de assistência terciária. **Revista Pediatria** , São Paulo, v. 28, n. 1, p. 13-17, 2006.
- BRUNONI, D. Aconselhamento genético. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, São Paulo, v. 7, n. 1, p. 85-99 ,2002.
- COSTA, T. et. al. The effect of Medelian disease onhumam health: A measurement. **American Journal of Humam Genetics**. Boston. v. 21, n. 2, p. 231-236, 1985.
- ELSHEIKH, M. et al. Turner's Syndrome in Adulthood. **Endocrine Reviews**. .v. 23, n. 1, p. 120-140, 2002
- EPSTEIN, C. J. Genetic couseling: statement of the American Societay f Human Genetics ad hoc Comittee on Genetic Counseling. **American Journal of Human Genetics**. Boston. v. 27, n. 2, p. 241-242, 1975.
- GJORUP T. et. al.. A bedside study I: the influence of physical findings on the global assessment. **Journal of Internal Medicine**. Lotta Westring. v. 226, p.123-126, 1989.
- GONZALES, C. H. Síndrome de Turner. **Revista Pediatria**, <<http://www.pediatrinsaopaulo.usp.br/upload/pdf/87.pdf> > acesso em: 28 de julho de 2011
- HAMPTON, J. R. et. al. Relative contribution of history-taking, physical examination and laboratory investigation to diagnosis and management of medical outpatients. **British Medical Journal**. Reino Unido. v. 2, p. 486-489, 1975.
- HELITO, A. S.; KAUFFMAN, P. **Saúde- entendendo as doenças**. A enciclopédia médica da família. 1. ed. São Paulo: Nobel, 2007. 776 p. pg 22.
- LARANJEIRA, C.; CARDOSO, H.; BORGES, T. Síndrome de Turner. **Acta Pediátrica Portuguesa**, Lisboa, v. 41, n.1 p. 38-43, 2010.
- LABORATÓRIO GENE, 2011. **Aconselhamento genético e reprodutivo** <<http://www.laboratorigene.info/Aconselhamento/index.htm> > acesso em: 18 de abr. de 2011.

MANICA, J. L. L. et al. **Síndrome de Patau: genética e evolução**. Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, 2000. 39 p.

MOREIRA, Vanessa Ribeiro. **Estudo citogenético de 195 pacientes com suspeita clínica de cromossomopatia em São Luís, MA**. 2008. 52 p. Monografia (Graduação em Ciências Biológicas) – Universidade Estadual do Maranhão, São Luis.

NORONHA, D. O que fazer face a um malformado? **Pediatria Moderna**, v. 15, n. 4 p.168-169, 1990

OTTO, P. S.; OTTO, P. A.; FROTA-PESSOA, O. **Genética: humana e clínica**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2004. p. 48-63, 83-93, 327-334

PERGAMENT, E. A clinical geneticist perspective of the patient-physician relationship. p. 92-107. 1997. In ROTHSTEIN, M. A. Genetic secrets: protecting privacy and confidentiality in the genetic era. Yale University Press, New Haven e Londres.

RODRIGUEIRO, D. A. **Síndrome de Down e síndrome do cromossomo x frágil: associação casual?** 2001. P. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas - Genética) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, São Paulo

SOUZA, J. C. M. et al. Síndromes Cromossômicas: Uma Revisão. **Cadernos da Escola de Saúde**. Curitiba. v. 3, p. 1-12, 2010 .

SPONCHIADO, G. et al. Evolução do diagnóstico citogenético em humanos. **Rubs**, Curitiba. v. 1, n. 2, p. 18-24, 2005.

SUGAYAMA, S. M. M. et al. Estudo Genético-clínico de 24 pacientes com trissomia do 18 (síndrome de Edwards) . **Revista Pediatria** , São Paulo, v. 21, n. 2, p. 133-143, 1999.

THOMPSON, M. W.; McINNS, R.R.; WILLARD, H. F. **Thompson & Thompson: Genética Médica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. 339 p. pg 154-155, 268.

WINK, D. V. et al. **Síndrome de Edwards**. Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, 2001. 29 p.

