Vértices (Campos dos Goitacazes)
ISSN: 1415-2843
ISSN: 1809-2667
essentia@iff.edu.br
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Fluminense
Brasil

Prevalência de mosaicismo cromossômico em 2.500 casos realizados em um laboratório de genética no Estado do Rio de Janeiro, Brasil

Rodrigues, Maurício Assis; Peterle, Bianca Rodrigues Marques; Costa, Erick de Souza; Silva, Antônio Francisco Alves da; Ribeiro, Patrícia Damasceno

Prevalência de mosaicismo cromossômico em 2.500 casos realizados em um laboratório de genética no Estado do Rio de Janeiro, Brasil

Vértices (Campos dos Goitacazes), vol. 22, núm. 3, 2020

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Fluminense, Brasil

Disponible en: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=625766364018

DOI: https://doi.org/10.19180/1809-2667.v22n32020p579-589
Este documento é protegido por Copyright © 2020 pelos Autores.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

ARTIGOS ORIGINAIS

Prevalência de mosaicismo cromossômico em 2.500 casos realizados em um laboratório de genética no Estado do Rio de Janeiro, Brasil

Prevalence of chromosomal mosaicisms in 2,500 cytogenetic studies carried out in a genetics laboratory in Rio de Janeiro State, Brazil

Prevalencia de mosaicismos cromosómicos en 2.500 estudios citogenéticos realizados en un laboratorio de genética en el Estado de Rio de Janeiro, Brasil

Maurício Assis Rodrigues [1]
XY Diagnose Laboratório de Biotecnologia, Brasil
mauricioassis@hotmail.com
https://orcid.org/0000-0002-6420-5369

Bianca Rodrigues Marques Peterle [2]
Centro Educacional Leonardo da Vinci, Brasil
biancapeterle@yahoo.com.br
https://orcid.org/0000-0001-8405-947X

Erick de Souza Costa [3]
Bedalab Laboratório de Análises Clínicas, Brasil
ecosta_souza@hotmail.com
https://orcid.org/0000-0001-5324-498X

Antônio Francisco Alves da Silva [4]
XY Diagnose Laboratório de Genética, Brasil
antonio.alves@xydiagnose.com.br.
https://orcid.org/0000-0001-8128-5367

Patrícia Damasceno Ribeiro [5]
XY Diagnose Laboratório de Biotecnologia, Brasil
pd_ribeiro@hotmail.com
https://orcid.org/0000-0002-0552-8694

DOI: https://doi.org/10.19180/1809-2667.v22n32020p579-589
Redalyc: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=625766364018

Recepción: 23 Junio 2020

Notas de autor

1 Coordenador do setor de Citogenética Humana do XY Diagnose Laboratório de Biotecnologia em Campos dos Goytacazes/RJ. Mestrando em Biociências e Biotecnologia na Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UENF) – Campos dos Goytacazes/RJ – Brasil. E-mail: mauricioassis@hotmail.com.

2 Professora no Centro Educacional Leonardo da Vinci. Mestrado profissional em Química no Instituto Federal Espírito Santo (IFES) *Campus* Vila Velha/ES – Brasil. E-mail: biancapeterle@yahoo.com.br.

3 Supervisor técnico e gerente da qualidade do Bedalab Laboratório de Análises Clínicas em Campos dos Goytacazes/RJ. Pós-graduação em Análises Clínicas e Microbiologia pela Universidade Candido Mendes (UCAM) – Campos dos Goytacazes/RJ – Brasil. E-mail: ecosta_souza@hotmail.com.

4 Referência técnica do Departamento de Genética Molecular do XY Diagnose Laboratório de Genética em Campos dos Goytacazes/RJ. Doutor (2016) em Biociências e Biotecnologia pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UENF) – Campos dos Goytacazes/RJ – Brasil. E-mail: antonio.alves@xydiagnose.com.br.

5 Responsável técnico pelo XY Diagnose Laboratório de Biotecnologia em Campos dos Goytacazes/RJ, assessora científica da UTI Neonatal Nicola Albano e professora titular de Genética e Bioquímica da UNIG *Campus* V – Itaperuna/RJ. Doutora em Engenharia Genética (2003) pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UENF) – Campos dos Goytacazes/RJ – Brasil. E-mail: pd_ribeiro@hotmail.com.

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Aprobación: 04 Septiembre 2020

Resumo:

Mosaicismo cromossômico é definido como a existência de duas ou mais linhagens celulares com diferentes constituições cromossômicas em um mesmo indivíduo. Este trabalho tem como objetivo analisar a prevalência de mosaicismo cromossômico a partir de 2.500 pacientes que realizaram estudo citogenético em um laboratório de genética localizado em um município do Estado do Rio de Janeiro, RJ, no período de 04/2011 a 01/2020. Dos 2.500 exames de cariótipo analisados, 19 apresentaram mosaicismo cromossômico, sendo nove do sexo feminino, oito do sexo masculino e dois casos de sexo indefinidos. Em relação ao tipo da alteração cromossômica, 14 casos foram de alterações numéricas e cinco casos de alterações estruturais. Infertilidade foi a indicação clínica mais prevalente, totalizando sete pacientes. Dentre os 19 casos neste estudo, dois foram publicados em revistas científicas. O mosaicismo cromossômico pode apresentar linhagens de células com porcentagens muito variadas. Para uma maior segurança, sugere-se a contagem de um número maior de células para aumentar a chance de identificação destas alterações.

Palavras-chave: Citogenética, Alterações cromossômicas, Mosaicismo cromossômico, Genética.

Abstract:

Chromosomal mosaicism is defined as the presence of two or more cell lines with different chromosomal constitutions in the same individual. The present study aims to analyze the prevalence of chromosomal mosaicisms from 2,500 patients who underwent a cytogenetic study carried out in a genetics laboratory located in a city of the Rio de Janeiro State from 04/2011 to 01/2020. Of the 2,500 karyotype exams analyzed, 19 presented chromosomal mosaicisms, nine of which were female, eight male and two undefined. Regarding the type, the study found 14 cases of numerical chromosome aberrations and five cases of structural chromosome aberrations. Infertility was the most prevalent clinical indication, totaling seven patients. Among the 19 cases in this study, two were published in scientific journals. Chromosomal mosaicism can present cell lines with very variable percentages. For greater security, it suggests counting a larger number of cells to increase the chance of identifying these aberrations.

Keywords: Cytogenetics, Chromosomal aberrations, Chromosomal mosaicism, Genetics.

Resumen:

El mosaico cromosómico se define como la presencia de dos o más líneas celulares con diferentes constituciones cromosómicas en el mismo individuo. El objetivo de este trabajo es analizar la prevalencia de mosaicos cromosómicos de 2.500 pacientes sometidos a estudio citogenético realizado en un laboratorio de genética ubicado en un municipio del Estado de Rio de Janeiro, del 04/2011 al 01/2020. De los 2.500 exámenes de cariotipo analizados, 19 presentaron mosaicos cromosómicos, 9 de los cuales eran mujeres, 8 hombres y 2 indefinidos. En cuanto al tipo, 14 casos fueron de anomalías numéricas y 5 casos de anomalías cromosómicas estructurales. La infertilidad fue la indicación clínica más prevalente, con un total de 7 pacientes. Entre los 19 casos en este estudio, 2 fueron publicados en revistas científicas. El mosaico cromosómico puede presentar líneas celulares con porcentajes muy variables. Para mayor seguridad, se sugiere contar un mayor número de células para aumentar la posibilidad de identificar estas anomalías.

Palabras clave: Citogenética, Anomalías cromosómicas, Mosaicismo cromosómico, Genética.

1 Introdução

Mosaicismo cromossômico é a presença de duas ou mais linhagens celulares com constituições cromossômicas distintas em um mesmo indivíduo (BIESECKER; SPINNER, 2013). A trissomia autossômica é uma causa comum de perdas fetais. De 10 a 15% das gestações que terminam em perdas fetais, cerca de metade dos casos é devido a aberrações cromossômicas (GARDNER; SUTHERLAND; SHAFFER, 2012). Com raras exceções, somente as trissomias dos cromossomos 13, 18 e 21 são compatíveis com a vida, reconhecendo ainda que mesmo para tais casos encontramos uma alta taxa de perdas fetais. Todas as outras trissomias autossômicas são letais do tipo não mosaico, entretanto relatos ocasionais são encontrados até o terceiro trimestre de gestação (HOULIHAN; O'DONOGHUE, 2013).

Aberrações cromossômicas numéricas ou estruturais são causas relativamente comuns de mosaicismo somático (ALTER *et al*., 2000). Usualmente de número (aneuploidia), esses mosaicismos têm implicações importantes no aconselhamento genético quando diagnosticados em estudos pré-natais. Em algumas situações, o zigoto possui inicialmente uma trissomia completa, mas a perda de um dos cromossomos

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

trissômicos produz uma linhagem "normal", o que persiste no embrião (ZARAGOSA *et al.*, 1994). Em muitos casos de mosaico, a fecundação ocorre entre zigotos com número normal de cromossomos, mas há erro durante a divisão celular mitótica levando a células aneuploides. Entretanto, dependendo do cromossomo perdido, pode desencadear uma dissomia uniparental ou isodissomia (ocorre quando parte de ou um cromossomo inteiro do mesmo par de homólogos é herdado de somente um genitor) (ALLANSON; KORF, 2002).

A variação no número de cromossomos entre os organismos individuais ou células de um organismo está entre os principais tipos de instabilidade genômica (FEUK; CARSON; SCHERER, 2006; SHARP; CHENG; EICHLER, 2006). As consequências biológicas dessa instabilidade genética manifestada como a perda ou ganho de um cromossomo inteiro, geralmente são devastadoras e marcam numerosas patologias em humanos (HASSOLD; HUNT, 2001). Além disso, sugere-se que o funcionamento anormal do mecanismo mitótico, associado à formação de aneuploidia, esteja intimamente relacionado ao envelhecimento, principalmente em idades avançadas (LY *et al.*, 2000).

Anomalias cromossômicas envolvendo os cromossomos sexuais são identificadas em aproximadamente 0,5% dos nascidos vivos. Indivíduos com aberrações estruturais em mosaico dos cromossomos X e Y exibem fenótipos complexos e variáveis. Os fenótipos para mosaicismos dos cromossomos sexuais variam de femininos portadores da síndrome de Turner a masculinos com infertilidade, e incluem indivíduos com genitália ambígua (AL-ACHKAR *et al.*, 2012).

Síndrome de Down é a mais comum aneuploidia em nascidos vivos, com incidência estimada de 1 para 650-1000 nascimentos. É geralmente aceito que aproximadamente 1-2% dos nascidos vivos portadores da trissomia do cromossomo 21 são mosaicos. A correlação entre a porcentagem de mosaicismo e a gravidade do fenótipo não tem sido bem estabelecida em muitos casos de mosaicismos (PAPAVASSILIOU *et al.*, 2009), entretanto pacientes portadores da trissomia do cromossomo 21 do tipo mosaico apresentam uma melhor sobrevida em relação aos pacientes não mosaicos (SHIN *et al.*, 2010). Mosaicismo verdadeiro significa ter várias colônias de uma cultura celular apresentando a mesma anomalia genética. Pseudomosaicismo é definido como a visualização de uma única colônia apresentando uma alteração cromossômica. Por outro lado, mosaicismo de baixa frequência não pode ser descartado nesses casos e deve ser avaliado por um citogeneticista experiente (GERSEN; KEAGLE, 2004). O resultado de mutações pós-zigóticas pode gerar mosaicismo somático com fenótipo menos severo e/ou variável se comparado a uma mutação constitutiva equivalente (BIESECKER; SPINNER, 2013).

Este trabalho tem como objetivo analisar a prevalência de mosaicismo cromossômico a partir de 2.500 pacientes que realizaram estudo citogenético em um laboratório de genética localizado em um município do Estado do Rio de Janeiro.

2 Metodologia

Estudo descritivo retrospectivo do perfil citogenético de 2.500 pacientes atendidos em um laboratório de genética em um município do Estado do Rio de Janeiro. As análises foram realizadas pelo setor de citogenética no período de abril de 2011 a janeiro de 2020. O presente estudo obedeceu aos aspectos éticos e legais relacionados a pesquisas que envolvem seres humanos, conforme preconizado pela Resolução nº. 196/96 e pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com número de registro 87408318.7.0000.8044.

O estudo citogenético foi realizado a partir da cultura de linfócitos estimulados segundo adaptação de técnica. As amostras de sangue periférico foram coletadas em tubo com anticoagulante heparina. As lâminas foram submetidas à técnica de bandamento GTG *(GTG banding: G-bands by trypsin using giemsa).* Os resultados foram descritos de acordo com o Sistema Internacional para Nomenclatura Citogenética Humana (ISCN, 2016).

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

3 Resultados e Discussão

Dos 2.500 cariótipos analisados, 19 (0,8% do número total de cromossomopatias identificadas nesta coorte) apresentaram mosaicismo cromossômico (Tabela 1), sendo nove indivíduos do sexo feminino, oito do sexo masculino e dois indivíduos indefinidos (indicação de genitália ambígua). Em relação ao tipo, 14 casos foram de alterações cromossômicas numéricas e cinco casos de alterações cromossômicas estruturais. Deste total, oito pacientes apresentaram alterações relacionadas aos cromossomos autossomos e 11 aos cromossomos sexuais. Em relação às indicações clínicas para a realização do cariótipo: sete de infertilidade; cinco de malformações múltiplas; três de síndrome de Down, dois de genitália ambígua e apenas um de hipotonia e atraso intelectual. Em relação à porcentagem de células alteradas, 12 casos apresentaram mosaicismo abaixo de 30%. Dois casos apresentaram três linhagens celulares com os seguintes cariótipos 45,X[2]/47,XXX[1]/46,XX[87] e 47,XXX[3]/45,X[3]/46,XX[44]. Dentre os 19 casos abordados neste estudo, dois casos foram publicados em revistas científicas: caso 1 (Figura 1): trissomia do cromossomo 14 em mosaico (47,XY,+14[8]/46,XY[192]) (RODRIGUES *et al*., 2016); caso 2: cromossomo marcador isodicêntrico (47,XX,+mar[35]/46,XX[15]) (RODRIGUES *et al*., 2019).

TABELA 1.
Resultados de cariótipo que apresentaram mosaicismo cromossômico

INDICAÇÃO CLÍNICA	CARIÓTIPO	Nº
Infertilidade	46,Y,i(X)(p10)[1]/46,XY[29]	1
	47,XXX[3]/45,X[3]/46,XX[44]	1
	45,X[2]/47,XXX[1]/46,XX[87]	1
	47,XXX[2]/46,XX[28]	1
	47,XYY[1]/46,XX[49]	1
	47,XXY[2]/46,XY[48]	1
	45,X[4]/46,XX[196]	1
Malformações múltiplas	47,XX,+mar[35]/46,XX[15]	1
	47,XY,+18[35]/46,XY[20]	1
	46,XX,der(13;13)(q10;q10),+13[26]/46,XX,der(13;21)(q10;q10),+21[4]	1
	47,XY,+14[8]/46,XY[192]	1
	46,XY,?inv(14)(q11q32)[3]/46,XY[147]	1
Síndrome de Down	46,XX,der(21;21)(q10;q10),+21[20]/46,XX[80]	1
	47,XY,+21[23]/46,XY[37]	1
	47,XX,+21[22]/46,XX[04]	1
Genitália ambígua	45,X[22]/46,XY[08]	1
	46,XY[34]/46,XX[31]	1
Atraso intelectual	46,Y,i(X)[1]/46,XY[29]	1
Hipotonia	45,X[20]/46,XX[55]	1
	TOTAL:	19

Fonte: Os autores (2020)

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

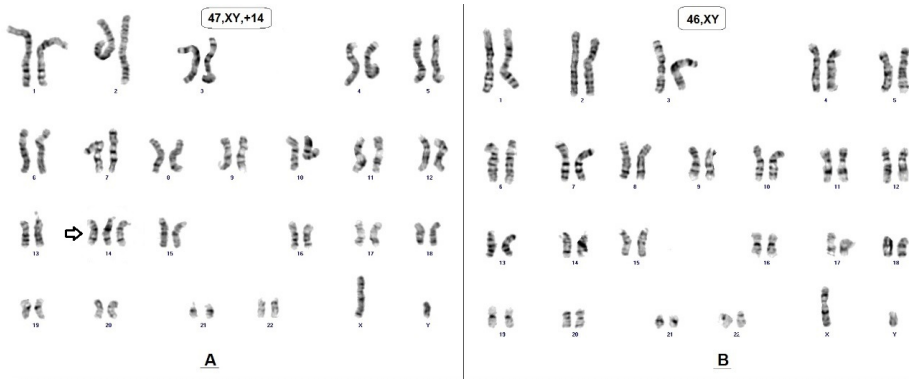

FIGURA 1.
Imagem do cariótipo da trissomia do cromossomo 14 em mosaico (47,XY,+14[8]/46,XY[192]). A. linhagem celular alterada com cariótipo 47,XY,+14. B. linhagem celular normal com cariótipo 46,XY
Fonte: Os autores (2020)

Estudos de Balkan *et al.* (2010) e Duarte *et al.* (2004) identificaram, respectivamente, 0,7% (total de 4216 pacientes) e 1,0% (total de 916 pacientes) de mosaicismo cromossômico, mostrando que nossos dados estão em concordância com a literatura. Infertilidade foi a indicação clínica mais prevalente, totalizando sete pacientes. Destes, seis foram do sexo feminino, sendo que em dois casos foram observadas três linhagens celulares (45,X[2]/47,XXX[1]/46,XX[87] e 47,XXX[3]/45,X[3]/46,XX[44]). Alterações no cromossomo sexual X como mosaicismo, translocações, deleções em Xq e outras variantes são usualmente associadas a um desempenho reprodutivo e sexual anormais, como infertilidade, abortos recorrentes e falha ovariana prematura (FOP) (GOSWAMI; CONWAY, 2005; SIMPSON, 2008; VAN DOOREN; BERTOLI-AVELLAB; OLDENBURG, 2009). A frequência de mosaicismo cromossômico do X em mulheres com a forma esporádica de FOP tem sido estimada de 3 a 11% (LAKHAL *et al.*, 2010; WONG; LAM, 2005). Quando um número anormal do cromossomo sexual é visto em baixa frequência de células, o resultado pode ser interpretado como artefato de técnica, mosaicismo cromossômico ou relacionado à idade (RUSSELL *et al.*, 2007; WISE *et al.,* 2009). Assim, mosaicismo cromossômico do X em baixa frequência e sua relevância clínica ainda permanecem em debate (GERSAK; VEBLE, 2011).

Mosaicismo dos cromossomos sexuais em baixa frequência é definido como uma porcentagem inferior a 10% de células anormais do total de células analisadas (MESCHEDE *et al*., 1998). Alguns autores consideram duas células com a mesma alteração cromossômica como mosaicismo de baixa frequência (SONNTAG *et al.*, 2001). Para outros autores, uma única célula com alteração cromossômica já pode também ser considerado um mosaicismo de baixa frequência (MAU *et al*., 1997). A distinção entre um artefato de cultura e mosaicismo verdadeiro não é sempre fácil, e a aplicação de regras gerais associadas com o quadro clínico deve ser levado em consideração para uma tomada de decisão (ISCN, 2016). Dentre os 19 casos abordados neste estudo, dois deles foram publicados em revistas científicas. Um deles é um caso raro de trissomia do cromossomo 14 em mosaico (47,XY,+14[8]/46,XY[192]) (RODRIGUES *et al*., 2016), apresentando mosaicismo em apenas 4% das células, sendo a menor porcentagem já encontrada para esta síndrome juntamente com o estudo de Fujimoto *et al*. (1992). Interessantemente, não foi encontrada uma correlação direta entre a gravidade do fenótipo e a proporção de células com a trissomia do cromossomo 14. O primeiro caso de trissomia do cromossomo 14 foi descrito em 1970, desde então foram relatados apenas pacientes portadores da trissomia do cromossomo 14 do tipo mosaico, pois seria letal se encontrada homogeneamente em todas as células (FAGERBERG *et al*., 2012; FUGIMOTO *et al.*; 1992). Somente as trissomias dos cromossomos 13, 18, 21, X e monossomia do X são compatíveis com a vida humana em estado constitucional. Entretanto, uma variedade de aneuploidias tem sido observada em forma de mosaico. Isso inclui a trissomia

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

dos cromossomos 7, 8, 9, 12, 14, 15, 16, 17, 20 e 22, tanto quanto a monossomia do 7, 18 e 21, cada um com variações de prevalência, porcentagem de células afetadas e caracteres fenotípicos (CONLIN *et al*., 2010).

Vale destacar, neste estudo foi identificado um caso raro de mosaicismo 46,XY[34]/46,XX[31], no qual 52% das células analisadas apresentaram constituição cromossômica 46,XY e as restantes 48% com constituição cromossômica 46,XX (Figura 2). Geralmente, indivíduos com cariótipo 46,XX/46,XY têm mais probabilidade de ser quimeras do que mosaico. Um indivíduo mosaico contém células geneticamente diferentes originadas de um mesmo zigoto, enquanto o quimera é uma condição rara em que as linhagens celulares têm origem de zigotos diferentes. Quimerismo pode ser o resultado da fertilização de dois oócitos por dois espermas e subsequente fusão de dois zigotos em um mesmo embrião. Essa condição é denominada quimera tetragamética. Diferentes estudos moleculares têm confirmado esse mecanismo (BONTHRON, 1997; STRAIN *et al*., 1998; UEHARA *et al*., 1995; YU *et al*., 2002). Esse paciente realizou exame molecular para o gene *SRY* e o resultado revelou a presença do gene. Com base na análise e detecção do gene SRY, pacientes masculinos com cariótipo 46,XX podem ser divididos em grupos *SRY*-positivos e *SRY*-negativos (KIM *et al.*, 2010). Indivíduos com *SRY* positivo usualmente possuem genitália normal, testes com baixa azoospermia e hipogonadismo hipergonadotrópico (DE LA CHAPELLE *et al*., 1981).

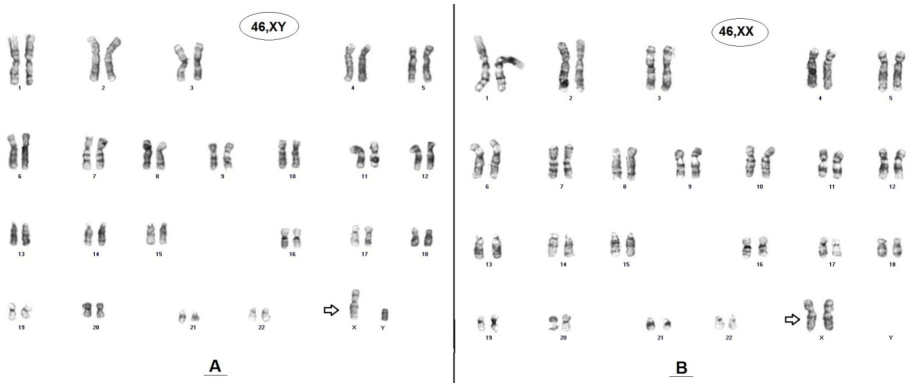

FIGURA 2.
Imagem do cariótipo do mosaicismo 46,XY[34]/46,XX[31]. A. linhagem celular cariótipo 47,XY. B. linhagem com cariótipo 46,XX
Fonte: Os autores (2020)

Em nosso estudo, a indicação clínica para síndrome de Down revelou três pacientes com mosaicismo, deste total, a menor porcentagem de células com a trissomia do cromossomo 21 foi de 20%. A frequência de mosaicismos para síndrome de Down tem sido estimada entre 1 para cada 16.670 até 1 para cada 41.670 nascidos vivos (ou 1,3 a 5% de todos os portadores de síndrome de Down) (JACKSON-COOK, 2011). Apenas 37,5% dos pacientes com mosaicismo foram detectados por exames clínicos, comparados com aproximadamente 100% das pessoas portadores de trissomia do 21 na forma livre, ou seja, não portadora de mosaicismo. Paralelamente, fetos diagnosticados com mosaicismo ainda no período pré-natal revelaram menor frequência de alterações na ultrassonografia quando comparados com os pacientes portadores de trissomia livre (BORNSTEIN *et al.*, 2009).

Os achados genéticos para atraso intelectual e hipotonia apresentaram apenas um caso. Curiosamente, o caso relacionado à hipotonia é oriundo de uma UTI Neonatal e revelou cariótipo compatível para síndrome de Turner (45,X[20]/46,XX[55]). Estudo de Jung *et al.* (2010), envolvendo o diagnóstico para síndrome de Turner com 178 casos, revelou que apenas 11,3% das pacientes tiveram o diagnóstico de Turner na lactância, 25,3% na infância, 51,1% na adolescência e 12,4% na fase adulta. Ainda segundo o estudo de Jung *et al.* (2010), a média de idade para o diagnóstico em casos mosaicismo foi de aproximadamente 13 anos.

Indicação para malformações múltiplas somam cinco casos, sendo quatro oriundos de uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. Um desses casos mostrou uma dupla aneuploidia cromossômica (síndrome

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

de Down-Patau, ou seja, trissomia do 13 e trissomia do 21), com um quadro clínico bastante severo e características clínicas como cardiopatia congênita grave, braquicefalia, face sindrômica e mãos em garra. Dupla trissomia envolvendo as síndromes de Down e Patau é um evento muito raro e sua maioria provavelmente acarreta em perda gestacional, assim como na síndrome de Edwards. A maioria das trissomias envolve um cromossomo sexual e um autossomo, e casos com dupla trissomia envolvendo cromossomos autossomos é raro em nascidos vivos (SOYLEMEZ, 2015).

4 Considerações finais

O mosaicismo cromossômico pode apresentar linhagens de células com porcentagens muito variadas. Para maior segurança, sugere-se a contagem de maior número de células para aumentar a probabilidade de identificação dessas alterações, principalmente nos casos de baixa frequência. Apesar de responderem por uma pequena fração dos casos de alterações cromossômicas, os mosaicismos possuem uma relevância significativa na citogenética clínica, pois mesmo em baixa frequência podem gerar alterações fenotípicas.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Laboratório XY Diagnose e ao GRUPO IMNE, em especial à direção administrativa, pelo apoio à pesquisa científica.

Referências

AL-ACHKAR, W. *et al*. Detailed analysis of an idic(Y)(q11.21) in a mosaic karyotype. **Mol Med Rep**, Athens, v. 6, p. 293-296, 2012. Disponível em: https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2012.930. Acesso em: 10 jan. 2020.

ALLANSON, J. E.; GRAHAM, G. E. **Principles and Practice of Medical Genetics.** 4th. ed. Churchill Livingstone, Edinburgh: Academic Press, 2002.

ALTER, B. P. *et al.* Fanconi anemia: myelodysplasia as a predictor of outcome. **Cancer Genet Cytogenet**, New York, v. 17, p. 125–131, 2000. DOI: https://doi.org/10.1016/s0165-4608(99)00159-4. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165460899001594. Acesso em: 9 jan. 2020.

BALKAN, M. *et al.* Cytogenetic analysis of 4216 patients referred for suspected chromosomal abnormalities in Southeast Turkey. **Genet Mol Res**, Ribeirão Preto, v, 9, n. 2, p. 1094-103, 2010. DOI: https://doi.org/10.4238/vol9-2gmr827. Disponível em: http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.603.9118&rep=rep1&type=pdf. Acesso em: 20 jan. 2020.

BIESECKER, L. G.; SPINNER, N. B. A genomic view of mosaicism and human disease. **Nat Rev Genet**, London, v. 14, n. 5, p. 307–20, 2013. DOI: https://doi.org/10.1038/nrg3424. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nrg3424. Acesso em: 10 fev. 2020.

BONTHRON, D. T.; STRAIN L.; DEAN J. C. S. Amalgamation of in vitro fertilized embryos, resulting in birth of a true hermaphrodite chimera. **Am J Hum Genet**, Hampshire, v. 61, p. A147, 1997. Disponível em: https://scirp.org/reference/referencespapers.aspx?referenceid=362514. Acesso em: 4 jan. 2020.

BORNSTEIN, E. *et al*. Comparison of modes of ascertainment for mosaic vs complete trisomy 21. **Am J Obstet Gynecol,** New York, v. 200, p. 440.e1–e5, 2009. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.01.017. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937809000994. Acesso em: 3 jan. 2020.

CONLIN, L. K. *et al*. Mechanisms of mosaicism, chimerism and uniparental disomy identified bysingle nucleotide polymorphism array analysis. Hum. Mol. Genet, New York, v. 19, p. 1263–1275, 2010. DOI: https://doi.org/10.1093/hmg/ddq003. Disponível em: https://academic.oup.com/hmg/article/19/7/1263/2901116. Acesso em: 4 jan. 2020.

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

DE LA CHAPELLE, A. The etiology of maleness in XX men. **Hum Genet**, Berlin, v. 58, n. 1, p. 105-16, 1981. DOI: 10.1007/BF00284157. Disponível em: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF00284157.pdf. Acesso em: 5 dez. 2019.

DUARTE, A. C. *et al*. Cytogenetics of genetic counseling patients in Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil. **Genet Mol Res**, Ribeirão Preto, v. 3, n. 3, p. 303-308, 2008. Disponível em: http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.498.7712&rep=rep1&type=pdf. Acesso em: 25 jan. 2020.

FAGERBERG, C. R. *et al*. Trisomy 14 mosaicism: clinical and cytogenetic findings in an adult. **Clinical dysmorphology**, London, v. 21, n. 1, p. 45-47, 2012. DOI: https://doi.org/10.1097/MCD.0b013e32834a0436. Disponível em: https://journals.lww.com/clindysmorphol/Fulltext/2012/01000/Trisomy_14_mosaicism_clinical_and_cytogenetic.12.aspx. Acesso em: 22 jan. 2020.

FEUK, L.; CARSON, A. R.; SCHERER, S. W. Structural variation in the human genome. **Nature Rev Genet**, London, v. 7, p. 85-97, 2006. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nrg1767. Acesso em: 2 abr. 2020.

FUJIMOTO, A. *et al*. Natural history of mosaic trisomy 14 syndrome. **American journal of medical genetics**, New York, v. 44, n. 2, p. 189-196, 1992. DOI: https://doi.org/10.1002/ajmg.1320440214. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.1320440214. Acesso em: 3 fev. 2020.

GARDNER, R. J. M; SUTHERLAND, G.R.; SHAFFER, L. G. **Chromosome abnormalities and genetic counseling.** 4th. ed. Oxford University Press: Oxford, 2012.

GERSAK, K.; VEBLE, A. Low-level X chromosome mosaicism in women with sporadic premature ovarian failure. **Reproductive biomedicine online**, Amsterdam, v. 22, n. 4, p. 399-403, 2011. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.01.002. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472648311000125. Acesso em: 5 fev. 2020.

GERSEN, S. L.; KEAGLE, M. B. **The principles of clinical cytogenetics**. 2nd. ed. New Jersey: Humana Press, 2004.

GOSWAMI, D.; CONWAY, G. S. Premature ovarian failure. **Hum. Reprod**, Oxford, v. 11, p. 391–410, 2005. DOI: https://doi.org/10.1093/humupd/dmi012. Disponível em: https://academic.oup.com/humupd/article-abstract/11/4/391/874983. Acesso em: 18 fev. 2020.

HASSOLD, T.; HUNT, P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. **Nat Rev Genet**, London, v. 2, p. 280-291, 2001. Disponível em: https://www.nature.com/articles/35066065. Acesso em: 4 fev. 2020.

HOULIHAN O. A., O'DONOGHUE K. The natural history of pregnancies with a diagnosis of trisomy 18 or trisomy 13; a retrospective case series. **BMC Pregnancy Childbirth**, London, v. 13, p. 209, 2013. DOI: https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-209. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1186/1471-2393-13-209. Acesso em: 4 fev. 2020.

ISCN. International Standing Committee on Human Cytogenomic Nomenclature. **ISCN:** an international system for human cytogenomic nomenclature (2016). Karger: New York, 2016.

JACKSON-COOK, C. Constitutional and acquired autosomal aneuploidy. **Clin Lab Med**, Philadelphia, v. 31, p. 481–511, 2011. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cll.2011.08.002. Disponível em: https://www.labmed.theclinics.com/article/S0272-2712(11)00068-0/abstract. Acesso em: 1 jan. 2020.

JUNG, M. P. *et al*. Diagnóstico da Síndrome de Turner: a experiência do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia - Rio de Janeiro, de 1970 a 2008. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 10, n. 1, p. 117-124, 2010. DOI: https://doi.org/10.1590/S1519-38292010000100012. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292010000100012&lang=pt. Acesso em 21 fev. 2020.

KIM, J.W. *et al*. SRY-negative 46,XX infertile male with Leydig cell hyperplasia: clinical, cytogenetic, and molecular analysis and review of the literature. **Fertil Steril**, New York, v. 94, n. 2: p. 753.e5-9, 2010. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.01.050. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028210001251. Acesso em: 1 jan. 2020.

LAKHAL, B. *et al.* Cytogenetic analyses of premature ovarian failure using karyotyping and interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) in a group of 1000 patients. **Clin. Genet**, Copenhagen, v. 78, p. 181–185, 2010.

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

DOI: https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01359.x. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-0004.2009.01359.x. Acesso em: 19 fev. 2020.

LY, D.H. *et al.* Mitotic misregulation and human aging. **Science**, New York, v. 287, p. 2486–2492, 2000. DOI: https://doi.org/10.1126/science.287.5462.2486. Disponível em: https://science.sciencemag.org/content/287/5462/2486.abstract. Acesso em: 3 fev. 2020.

MAU, U.A. *et al*. Chromosomal findings in 150 couples referred for genetic couselling prior to intracytoplasmic sperm injection. **Hum Reprod**, Oxford, v. 12, p. 930–937, 1997. DOI: https://doi.org/10.1093/humrep/12.5.930. Disponível em: https://academic.oup.com/humrep/article-abstract/12/5/930/665457. Acesso em: 3 fev. 2020.

MESCHEDE, D. *et al.* Chromosome abnormalities in 447 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection prevalence, types, sex distribution and reproductive relevance. **Hum Reprod**, Oxford, v. 13, p. 576–582, 1998. DOI: https://doi.org/10.1093/humrep/13.3.576. Disponível em: https://academic.oup.com/humrep/article-abstract/13/3/576/733528. Acesso em: 3 fev. 2020.

PAPAVASSILIOU, P. *et al*. The phenotype of persons having mosaicism for trisomy 21/Down syndrome reflects the percentage of trisomic cells present in different tissues. **Am J Med Genet Part A**, Hoboken, v. 149A, p. 573-583, 2009. DOI: https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32729. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.a.32729. Acesso em: 2 fev. 2020.

RODRIGUES, M. A. *et al*. Low-level trisomy 14 mosaicism in a male newborn with ectrodactyly. **Genet Mol Res**, v. 15, p. 1-7, 2016.

RODRIGUES, M. A. *et al*. Mosaic 15q duplication syndrome (tetrasomy 15q11. 1-q13. 2) in a child with behavior disorders: case report. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 41, n. 1, p. 93-95, 2019.

RUSSELL, L.M. *et al*. X chromosome loss and ageing. **Cytogenet. Genome. Res**, Basel, v. 116, p. 181–185, 2007. DOI: https://doi.org/10.1159/000098184. Disponível em: https://www.karger.com/Article/Abstract/98184. Acesso em: 3 fev. 2020.

SHARP, A.J.; CHENG, Z.; EICHLER, E.E. Structural variation of the human genome. **Annu Rev Genomics Hum Genet**, London, v. 7, p. 407–442, 2006. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nrg1767. Acesso em: 3 fev. 2020.

SHIN, M.; SIFFEL, C.; CORREA, A. Survival of children with mosaic Down syndrome. **Am J Med Genet Part A**, Hoboken, v. 152A, p. 800–801, 2010. DOI: https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33295. Disponível em: https://www.academia.edu/download/47586268/ajmg.a.3329520160728-27005-w4ubto.pdf. Acesso em: 3 fev. 2020.

SIMPSON, J. L. Genetic and phenotypic heterogeneity in ovarian failure: overview of selected candidate genes. **Ann. N. Y. Acad. Sci**, New York, v. 11, p. 146–154, 2008. DOI: https://doi.org/10.1196/annals.1429.019. Disponível em: https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1196/annals.1429.019. Acesso em: 3 fev. 2020.

SONNTAG, B. *et al*. Low-level sex chromosome mosaicism in female partners of couples undergoing ICSI therapy does not significantly affect treatment outcome. **Hum Reprod**, Oxford, v. 16, p. 1648–1652, 2001. DOI: https://doi.org/10.1093/humrep/16.8.1648. Disponível em: https://academic.oup.com/humrep/article-abstract/16/8/1648/624671. Acesso em: 3 fev. 2020.

SOYLEMEZ, F. **Double Aneuploidy in Down Syndrome, Health Problems in Down Syndrome**. London: IntechOpen, 2015. E-book. Disponível em: https://www.intechopen.com/books/health-problems-in-down-syndrome/double-aneuploidy-in-down-syndrome. Acesso em: 10 dez. 2019.

UEHARA, S. et al. Molecular biologic analyses of tetragametic chimerism in a true hermaphrodite with 46,XX/46,XY. **Fertil Steril**, New York, v. 63, p. 189–192, 1995. DOI: https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)57317-8. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7805911/. Acesso em: 20 fev. 2020.

VAN DOOREN, M.F.; BERTOLI-AVELLAB, A.M.; OLDENBURG, R.A. Premature ovarian failure and gene polymorphisms. **Curr. Opin. Obstet. Gynecol**, Philadelphia, v. 21, p. 313–317, 2009. DOI: https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e32832e0813. Disponível em: https://cdn.journals.lww.com/co-obgyn/Fulltext/2009/08000/Premature_ovarian_failure_and_gene_polymorphisms.5.aspx. Acesso em: 3 fev. 2020.

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

WISE, J. L. *et al.* Cryptic subtelomeric rearrangements and X chromosome mosaicism: a study of 565 apparently normal individuals with fluorescent in situ hybridization. **PLoS. One**, San Francisco, v. 10, e5855, 2009. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005855. Disponível em: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0005855. Acesso em: 3 fev. 2020.

WONG, M.S.; LAM, S.T. Cytogenetic analysis of patients with primary and secondary amenorrhoea in Hong Kong: retrospective study. **Hong Kong Med**, Hong Kong, J. v. 11, p. 267–672, 2005. Disponível em: http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.507.4647&rep=rep1&type=pdf. Acesso em: 3 fev. 2020.

YU, N. *et al.* Disputed maternity leading to identification of tetragametic chimerism. **N Engl J Med**, Boston, v. 346, p. 1545–1552, 2002. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa013452. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa013452. Acesso em: 3 fev. 2020.

ZARAGOZA, M. *et al*. Nondisjunction of human acrocentric chromosomes: studies of 432 fetuses and liveborns. **Hum. Genet**, Berlin, v. 94, p. 411–417, 1994. DOI: https://doi.org/10.1007/BF00201603. Disponível em: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF00201603.pdf. Acesso em: 3 fev. 2020.

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto