



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS  
ESCOLA DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E BIOLÓGICAS  
CURSO DE BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**DIEGO MICHEL FERNANDES DA SILVA**

---

---

**MONOSSOMIA EM MOSAICO DO CROMOSSOMO 13  
UM RELATO DE CASO**

---

---

Goiânia - GO  
2020

**DIEGO MICHEL FERNANDES DA SILVA**

---

---

**MONOSSOMIA EM MOSAICO DO CROMOSSOMO 13  
UM RELATO DE CASO**

---

---

Monografia apresentada a Escola de Ciências Agrárias e Biológicas da Pontifícia Universidade Católica de Goiás como requisito obrigatório para obtenção do Título de Bacharel em Ciências Biológicas.

**Orientadora: Dra. Lysa Bernardes Minasi**

Goiânia – GO

2020

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS  
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA**

**BANCA EXAMINADORA DA MONOGRAFIA**

**Aluno(a): Diego Michel Fernandes da Silva**

---

**Orientador(a): Dra. Lysa Bernardes Minasi**

**Membros:**

**1. Dra. Lysa Bernardes Minasi**

**1. Dr. Alex Silva da Cruz**

**2. Dra. Flávia Melo Rodrigues**

## DEDICATÓRIA

---

*Dedico este trabalho aos meus pais que sempre me apoiaram e me deram forças durante essa jornada.*

## **AGRADECIMENTOS**

---

Agradeço a minha família, meus pais Alvinho Galdino da Silva e Lucimar Fernandes Dutra Silva, pela criação que me deram desde criança, por sempre me incentivarem a estudar, pela educação que me deram mesmo com pouco estudo. Ao meu irmão Davyd Michel e minha irmã Dayanni Michelly pelo companheirismo em toda minha vida.

Agradeço aos meus colegas de graduação, por todos os momentos que passamos juntos durante essa graduação, todas as histórias, risadas e apoio, em especial a quatro mulheres incríveis que sempre estiveram comigo me apoiando e me dando forças, Adriele Silva, Ana Paula Valverde, Lourraynne Rodrigues e Scarlett Santos, amo vocês. Ao meu companheiro de ônibus durante esses quatro anos Gustavo Marinho, passamos por muitos momentos engraçados juntos, momentos difíceis mas nada abalou nossa amizade. E a todas as outras pessoas que fizeram parte desse ciclo e que tem meu carinho a vocês meu muito obrigado. Agradeço ao meu melhor amigo Mateus Macedo, por sempre estar presente me fazendo sorrir, me dando conselhos, você é muito importante para mim.

Agradeço ao meu namorado Danilo Mota que esteve presente durante toda essa jornada, me apoiando em tudo, sempre me incentivando a continuar, sendo companheiro, nos momentos bons e nos momentos difíceis, nunca me deixou desistir, me mostrou que eu sou capaz de coisas incríveis, meu muito obrigado a você, te amo muito.

Agradeço a minha orientadora Dra. Lysa Bernardes Minasi, um ser humano incrível, cheio de luz, me acolheu desde o início, corrigindo, enviando artigos, tirando minhas dúvidas, sempre com muita paciência e carinho, você é uma mulher que me inspira muito, obrigado por me ajudar na construção deste trabalho, aprendi imensamente com você e quero levar esse aprendizado pra vida inteira. Meu muito obrigado e gratidão por todo esse período de convívio!

## RESUMO

---

A monossomia do cromossomo 13 é um evento citogenético raro, descrito em descendentes vivos como monossomia do cromossomo 13 parcial ou em anel. Os principais achados clínicos que cursam com alterações no cromossomo 13 incluem retinoblastoma, deficiência mental e de crescimento, malformações cerebrais, defeitos cardíacos, deformidades de membros distais e digestivo e urogenital. O objetivo do estudo foi relatar um caso de um recém-nascido encaminhado ao NPR/PUCGoiás/LaGene/Lacen/SES-GO com malformações congênitas que recebeu o diagnóstico genético de monossomia do cromossomo 13 em mosaico. O recém-nascido foi encaminhado ao NPR/PUCGO/LaGene/LACEN/SES/GO para realização do cariótipo e da técnica de FISH. Para o FISH foi usada a sonda de sequência única 13q14.2. Em 84,8% (123/145) das células analisadas foi visualizado dois sinais fluorescentes vermelhos indicando a presença de dois cromossomos 13 e em 15,2% (22/145) dos núcleos analisados foi identificado apenas um sinal representando monossomia do cromossomo 13. Dessa forma, os achados citogenéticos revelaram monossomia do cromossomo 13 em mosaico em núcleos interfásicos. O caso apresentou achados clínicos e fenotípicos semelhantes à Síndrome de Patau e outras alterações envolvendo o cromossomo 13. O presente estudo contribuiu para ampliar a quantidade de casos descritos na literatura científica associados ao cromossomo 13 permitindo uma melhor caracterização de fenótipos complexos relacionados a alterações no cromossomo 13.

**Palavras-chave:** Aneuploidia, FISH, Síndrome de Patau, Anomalias Cromossômicas, Citogenética.

## ABSTRACT

---

Chromosome 13 monosomy is a rare cytogenetic event, reported in living offspring only in partial monosomy of chromosome 13 or ring chromosome 13. The main clinical findings related to chromosome 13 aberrations include retinoblastoma, mental and growth deficiency, abnormalities in brain, heart, intestines, and kidneys, and distal limb malformations. The aim of the study was to report a case of a newborn referred to NPR/PUCGoiás/LaGene/Lacen/SES-GO with congenital malformations who received the genetic diagnosis of mosaic chromosome 13 monosomy. Patient was referred from to NPR/PUCGoiás/LaGene/LACEN/SES/GO to perform the karyotype and FISH technique. For the FISH we used the unique sequence probe for the 13q14.2 region and DAPI for counterstaining. Metaphases were not obtained to be analyzed, therefore the analysis by GTG banding was not performed. In 84.8% (123/145) of the analyzed cells, interphasic nuclei were seen with two red fluorescent signals, indicating the presence of two chromosomes 13 and in 15.2% (22/145) of the analyzed nuclei, only one signal was identified representing monosomy of chromosome 13. Thus, the results revealed monosomy of chromosome 13 in mosaic. Mosaic chromosome 13 monosomy was confirmed after the FISH test was performed with the analysis of interphase nuclei. The reported case presented clinical and phenotypic findings similar to Patau's Syndrome and other changes involving chromosome 13. The present study contributed to increase the number of cases described in the scientific literature associated with chromosome 13, allowing a better characterization of complex phenotypes related to chromosome 13.

**Keywords:** Aneuploidy, FISH, Patau syndrome, chromosomal abnormalities, Cytogenetics.

## LISTA DE FIGURAS

---

- Figura 1:** Ideograma apresentando as principais estruturas do cromossomo, como braço longo (q), braço curto (p), centrômero e telômeros. ....2
- Figura 2:** Representação dos tipos de cromossomos de acordo com a posição do centrômero. (A) Cromossomo 1 metacêntrico, (B) Cromossomo 4 submetacêntrico e (C) Cromossomo 14 acrocêntrico.....2
- Figura 3:** Esquema representando diferentes alterações cromossômicas estruturais onde (A) representa uma translocação balanceada, (B) uma deleção, (C) uma duplicação, (D) uma inversão, (E) um isocromossomo e (F) um cromossomo em anel. ....7
- Figura 4:** Ideograma do cromossomo 13 indicando os padrões de banda característico para este cromossomo e suas regiões, bandas e sub-bandas. ....8
- Figura 5:** Hibridização pela técnica de FISH em núcleo interfásico e em cromossomos metafásicos. Representação da ausência do sinal da sonda de espectro verde na região 13qter e a presença de sinal de sonda de espectro vermelho para 13q14.3 em cromossomo 13 em anel na metáfase e na célula em interfase..... 11
- Figura 6:** Representação esquemática das regiões que a sonda do cromossomo 13 tem cobertura. Estão apresentadas os loci para o gene RB1 e marcadores D13S1195, D13S1155 e D13S915. .... 15
- Figura 7:** Análise da hibridização fluorescente in situ em núcleos interfásicos. No núcleo (A) é observado a ausência de um sinal vermelho fluorescente indicando monossomia do cromossomo 13 e no núcleo (B) a célula apresenta dois sinais fluorescentes vermelhos indicando a presença do par cromossômico 13. O sinal fluorescente vermelho indica a marcação para a região 13q14.2... .... 17

# SUMÁRIO

---

1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1 CONCEITOS GERAIS SOBRE CROMOSSOMOS.....	1
1.2 ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS.....	3
1.2.1 ALTERAÇÕES NÚMERICAS.....	4
1.2.2 ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS .....	5
1.3 O CROMOSSOMO 13.....	8
1.4 CITOGENÉTICA POR BANDEAMENTO GTG E HIBRIDIZAÇÃO FLUORESCENTE <i>IN SITU</i> (FISH) .....	10
2. OBJETIVOS .....	13
2.1 OBJETIVO GERAL .....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS: .....	13
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
3.1 TIPO DE ESTUDO .....	14
3.2 COLETA E PROCESSAMENTO DE AMOSTRAS.....	14
3.3 CARIÓTIPO COM BANDAS GTG.....	14
3.4 HIBRIDIZAÇÃO FLUORESCENTE <i>IN SITU</i> (FISH).....	14
4. RESULTADO E DISCUSSÃO .....	16
5. CONCLUSÃO.....	21
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	22
7. APÊNDICE 1 .....	28

# 1. INTRODUÇÃO

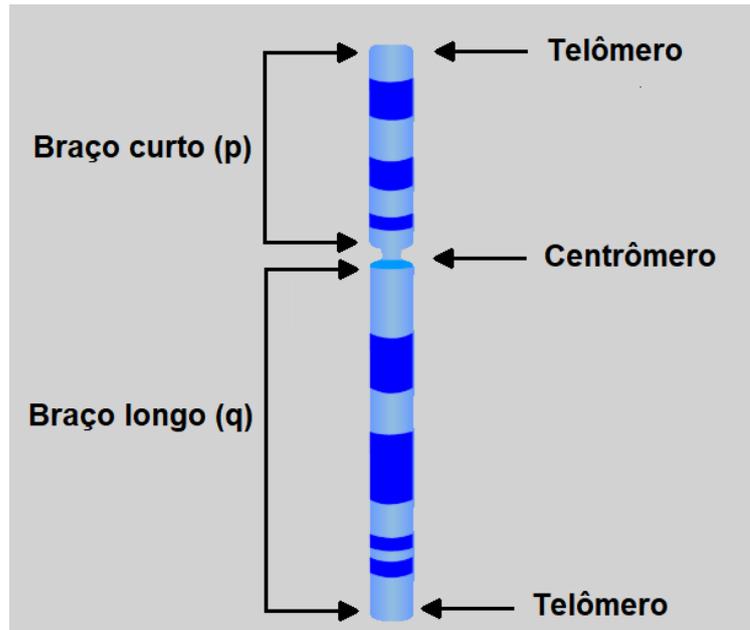
---

## 1.1 CONCEITOS GERAIS SOBRE CROMOSSOMOS

O termo cromossomo tem origem do grego Kroma, “cor”, mais Soma, “corpo”. Logo, são estruturas celulares que se coram fortemente por corantes citológicos de pesquisa (WALDEYER, 1888). O cromossomo é uma molécula de DNA compactada presente no núcleo da célula. Os filamentos de DNA encontram-se envoltos em um nucleossomo que consiste em oito proteínas histonas para produzir a fibra de cromatina na fase de interfase da célula. A fibra de cromatina fica ligada a um arcabouço de proteínas não histonas que resulta na estrutura do cromossomo que pode ser visualizado microscopicamente na fase de metáfase durante a divisão celular (NIH, 2020).

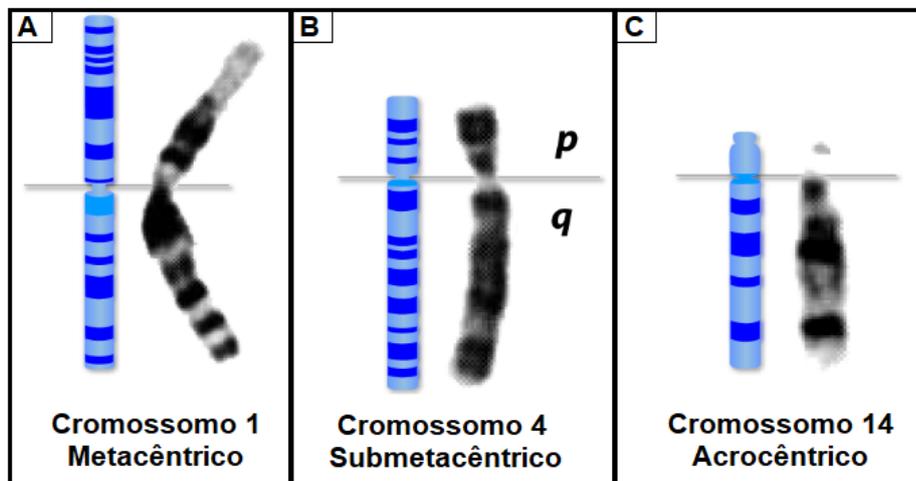
Os cromossomos desempenham um papel vital no núcleo, pois são essenciais para o DNA se replicar e segregar durante a divisão celular. Eles não são posicionados aleatoriamente no núcleo, mas organizados em áreas específicas chamadas territórios cromossômicos que mudam durante o ciclo celular e desenvolvimento (DEAKIN *et al.*, 2019).

A organização estrutural de um cromossomo consiste em uma constrição primária aonde está localizada a região de centrômero. Os centrômeros ajudam a manter os cromossomos alinhados corretamente durante o processo de divisão celular. Conforme os cromossomos são copiados na preparação para a produção de uma nova célula, o centrômero serve como um local de fixação para as duas metades de cada cromossomo replicado, conhecidas como cromátides irmãs. (GRIFFITHS *et al.*, 2013). O centrômero delimita o centro do cromossomo o dividindo em duas partes denominadas de braço curto e braço longo. O braço curto do cromossomo é chamado de “braço p”, já o braço longo é chamado de “braço q” (Figura 1). A posição da região do centrômero define a forma cromossômica em cromossomos metacêntrico, submetacêntrico, acrocêntrico e telocêntrico, sendo o último não encontrado na espécie humana (Figura 2). As regiões de extremidade do cromossomo são chamados de telômeros, e são compostos por sequencias de DNA repetidas que são fundamentais durante a replicação do DNA (NASMYTH, 2001).



**Figura 1:** Ideograma apresentando as principais estruturas do cromossomo, como braço longo (q), braço curto (p), centrômero e telômeros.

**Fonte:** Adaptado de Learn Genetics - University of Utah (2020).



**Figura 2:** Representação dos tipos de cromossomos de acordo com a posição do centrômero. (A) Cromossomo 1 metacêntrico, (B) Cromossomo 4 submetacêntrico e (C) Cromossomo 14 acrocêntrico.

**Fonte:** Adaptado de Learn Genetics - University of Utah (2020).

O genoma humano haploide é constituído de 22 cromossomos autossomos e os cromossomos sexuais X e Y, contendo cerca de 20.000 genes (SALZBERG, 2018). Os genitores materno e paterno contribuem cada um com um conjunto de 22 autossomos e um cromossomo sexual. Portanto, as células humanas diploides apresentam um conjunto de 23 cromossomos maternos e 23 cromossomos paternos. Erros na distribuição dos cromossomos podem resultar em anormalidades cromossômicas que é a condição no qual o número de cromossomos ou a estrutura de qualquer cromossomo difere do cariótipo normal em uma célula ou um organismo. Quando o genótipo variante não está associado a fenótipos alterados, as anormalidades cromossômicas são referidas como variação cariotípica ou variação estrutural do genoma (SHEN, 2019).

## **1.2 ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS**

As células devem se dividir constantemente para que haja a renovação das células envelhecidas e para que o indivíduo se desenvolva de forma adequada. Durante a divisão celular, podem ocorrer erros em ocasiões raras podendo levar a alterações no número ou estrutura dos cromossomos. As células reprodutivas precisam conter o número certo de cromossomos e eles precisam ter a estrutura correta, caso contrário a prole poderá não se desenvolver da forma adequada, podendo ocorrer síndromes como a Síndrome de Turner onde o indivíduo do sexo feminino nasce apenas com um cromossomo X ao invés de duas cópias encontrada em outros indivíduos (SCHOLEY; BRUST-MASCHER; MOGILNER, 2003; MCINNES; WILLARD; NUSSBAUM, 2016).

As alterações ou mutações cromossômicas podem ser herdadas de um dos genitores ou se desenvolver espontaneamente pela primeira vez no indivíduo, sendo denominadas de constitutivas e adquiridas, respectivamente. As mutações constitutivas são herdadas dos pais e estão presentes em todas as células do indivíduo. Também conhecidas como mutações germinativas pois estão presentes nas células reprodutivas parentais (BLOKZIJL *et al.*, 2016; SHEN, 2019).

Já as mutações adquiridas ou conhecidas também como somáticas desenvolvem-se em algum determinado momento da vida do indivíduo, resultando em uma condição em que algumas células apresentam a anormalidade e outras não.

Esse tipo de alteração pode ocorrer por exposição a fatores ambientais ou por erros durante a divisão celular (ALEXANDROV *et al.*, 2015).

Quando as alterações são adquiridas normalmente apresentam-se como mosaico. No mosaicismo as mutações ocorrem em células somáticas durante o desenvolvimento embrionário, essas alterações não são herdadas dos pais, ocorrem durante a divisão celular na mitose no decorrer do crescimento do embrião resultando no mosaicismo cromossômico, definido como a coexistência de linhagens celulares cariotipicamente distintas derivadas de um único zigoto (SANTOS, MARGARIDA AVO *et al.*, 2010). Os possíveis efeitos do mosaicismo podem variar levando em consideração a natureza da alteração cromossômica, o momento da não-disjunção, os tecidos afetados e as conformidades dos diferentes complementos cromossômicos (JACKSON; MEDEIROS; MIRANDA, 2010; BIESECKER; SPINNER, 2013).

### **1.2.1 ALTERAÇÕES NÚMERICAS**

As alterações cromossômicas são categorizadas em numéricas e estruturais podendo afetar tanto cromossomos autossômicos quanto cromossomos sexuais. A idade materna e certos fatores ambientais desempenham um papel importante na ocorrência dos erros genéticos. As anormalidades cromossômicas podem ter diferentes efeitos, dependendo da anormalidade específica, podendo resultar em aborto espontâneo, doenças ou problemas de crescimento ou desenvolvimento, entre outras condições (GENETIC ALLIANCE, 2009).

As anormalidades cromossômicas numéricas podem se apresentar de duas formas, em aneuploidias e euploidas. A aneuploidia é uma das alterações cromossômicas mais comuns que resulta no aumento ou na redução de um ou mais cromossomos, podendo levar à morte embrionária, perdas gestacionais e defeitos congênitos (HASSOLD; HALL; HUNT, 2007). A aneuploidia pode ocorrer em cerca de 5% de todas as gestações conhecidas e grande parte dos pacientes aneuplóides apresentam trissomia, ou seja, um cromossomo a mais presente no par cromossômico, ou menos frequentemente uma monossomia, onde uma cópia do cromossomo específico está ausente, ao invés das duas cópias habituais do complemento diploide. Ambas alterações podem causar graves consequências ao indivíduo. No caso de organismos euplóides as células sofrem alterações envolvendo

conjuntos completos de cromossomos, nos quais o número do genoma ocorre em múltiplos inteiros  $n$ ,  $3n$ ,  $4n$ ,  $5n$  etc. (MCINNES; WILLARD; NUSSBAUM, 2016 SEIXO, 2018).

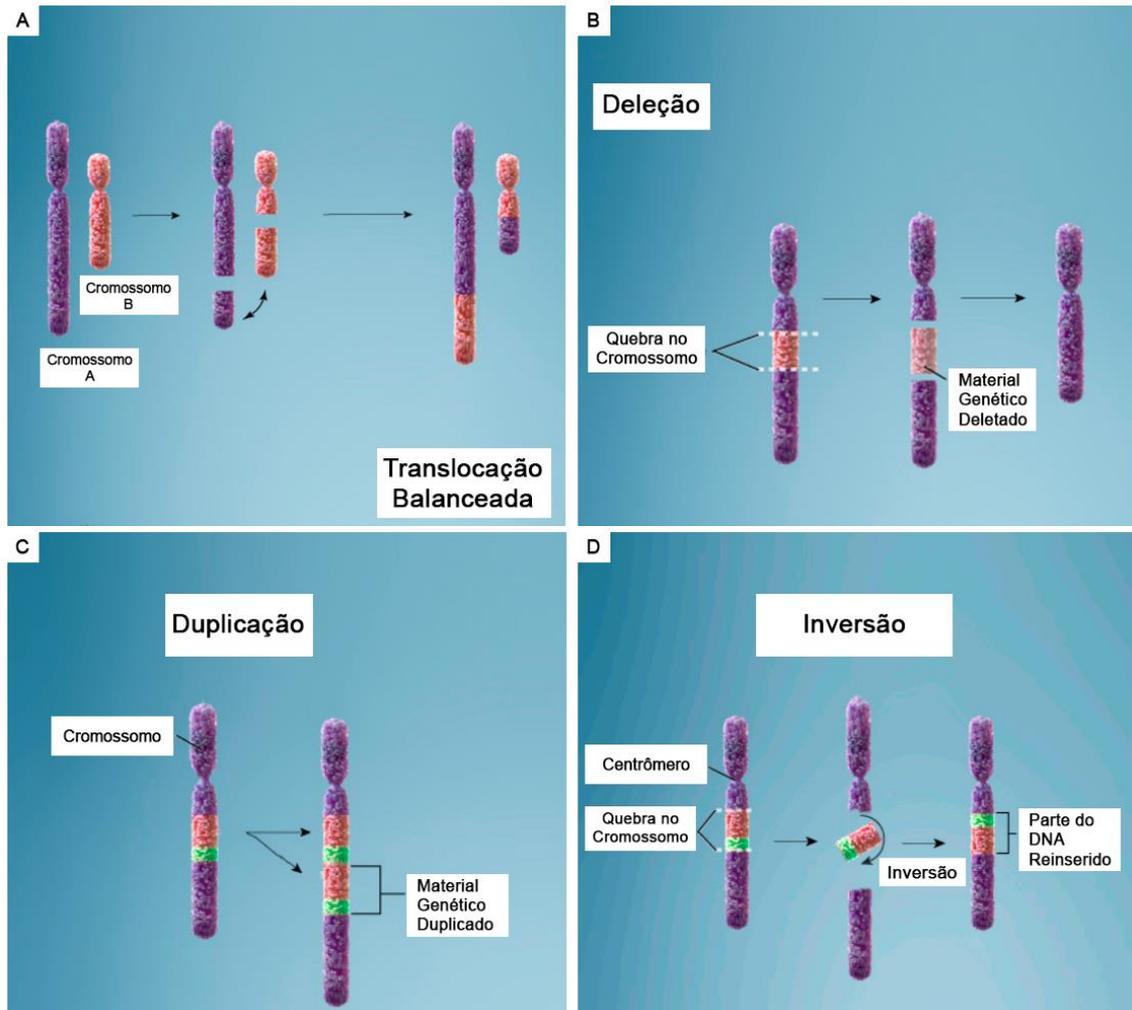
Mecanismos que levam à aneuploidia já foram completamente caracterizados. A aneuploidia de cromossomos inteiros é causada por erros durante a segregação cromossômica que resultam de ligações incorretas dos microtúbulos do fuso ao cinetócoro, um complexo proteico que se reúne na região centromérica de cada cromossomo e que permite a formação de uma ligação estável aos microtúbulos. A falta de segregação cromossômica pode ocorrer devido a mutações ou defeitos esporádicos que prejudicam a função do fuso mitótico, a estrutura do cinetócoro, a coesão da cromátide irmã ou o ponto de verificação de montagem do fuso (SAC, do inglês *Spindle Assembly Checkpoint*) (CHUNDURI; STORCHOVÁ, 2019).

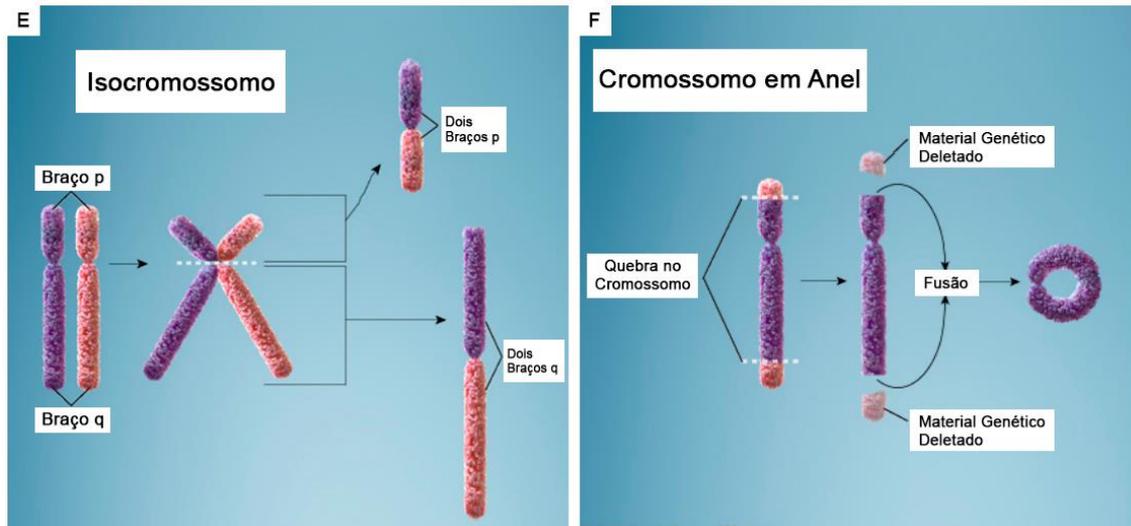
### **1.2.2 ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS**

As alterações cromossômicas estruturais podem se apresentar de diversas maneiras, através de trissomias, monossomias, microdeleções, deleções, isocromossomo, cromossomo em anel, translocações em geral, envolvendo um complexo de aberrações cromossômicas. As trissomias em geral ocorrem em qualquer local do genoma, mas uma trissomia de um cromossomo inteiro raramente é compatível com a sobrevivência do indivíduo. O quadro mais comum de trissomias compatíveis com a vida é a trissomia do cromossomo 21, observada em 95% dos pacientes com Síndrome de Down (MCINNES; WILLARD; NUSSBAUM, 2016).

Outras trissomias também são reportadas como a trissomia do cromossomo 13 e 18, correspondendo a Síndrome de Patau e Síndrome de Edwards, respectivamente. Isto ocorre porque esses três cromossomos são os que possuem menos genes localizados, pois a trissomia em autossomos que possuem grandes números de genes na maioria das vezes letal para a espécie humana. Adicionalmente, monossomias de cromossomo inteiro são letais com exceção a monossomia do cromossomo X, observado na Síndrome de Turner. As alterações no fenótipo causadas por essas alterações cromossômicas dependem inteiramente dos genes específicos afetados e da sua probabilidade de transmissão para as gerações futuras (MARTÍNEZ-GLEZ *et al.*, 2020).

Alterações cromossômicas estruturais resultam de uma quebra ou mais de uma quebra cromossômica que interrompem a continuidade da informação genética, seguida da união incorreta dos segmentos cromossômicos. Existem vários tipos de anormalidades estruturais, incluindo deleção, duplicação, isocromossomo, inversão, cromossomo em anel e translocação (YANG; WU; TSENG, 2013; GRIFFITHS *et al.*, 2013), apresentadas na Figura 3.





**Figura 3:** Esquema representando diferentes alterações cromossômicas estruturais onde (A) representa uma translocação balanceada, (B) uma deleção, (C) uma duplicação, (D) uma inversão, (E) um isocromossomo e (F) um cromossomo em anel.

**Fonte:** Adaptado de U.S National Librady of Medicine (2020).

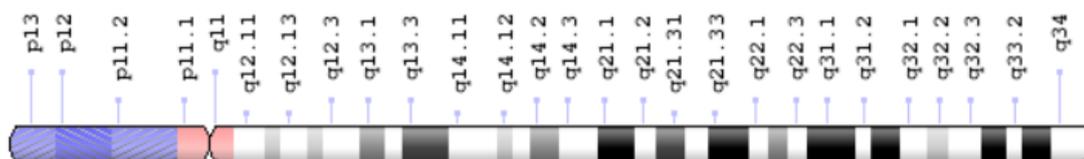
Os rearranjos cromossômicos podem ser balanceados e não balanceados. Os rearranjos balanceados apresentam o conjunto cromossômico completo e podem alterar a ordem dos genes no cromossomo, porém não há perda ou ganho do material genético. Como o complemento total do DNA ainda está presente neste tipo de rearranjo, esse pode não ser detectado porque podem não resultar em alterações do fenótipo ou em alguma doença. Uma doença pode surgir como resultado de um rearranjo equilibrado se as quebras nos cromossomos ocorrerem em um gene, resultando em uma proteína ausente ou não funcional, ou se a fusão de segmentos cromossômicos resultar em um híbrido de dois genes, produzindo um novo produto proteico cuja função é prejudicial à célula (GENETIC ALLIANCE, 2009).

Os rearranjos inversão e a translocação são dois tipos comuns de rearranjos balanceados. A inversão ocorre quando um cromossomo é quebrado em dois locais diferentes e sofre um giro de 180° seguido pela união do segmento invertido. A translocação recíproca é um rearranjo onde dois cromossomos não homólogos sofrem uma quebra, criando partes acêntricas, que trocam de posição (MCINNES; WILLARD; NUSSBAUM, 2016).

Os rearranjos não balanceados resultam na adição ou exclusão do conteúdo de DNA de um segmento cromossômico, podendo resultar em um balanço gênico anormal. Os rearranjos não balanceados incluem as deleções, duplicações ou inserções. A deleção envolve a perda de um segmento cromossômico resultante de uma única quebra, com perda do fragmento distal, ou de duas quebras e perda do segmento intersticial. Uma duplicação envolve a adição de um segmento cromossômico (GRIFFITHS *et al.*, 2013; MCINNES; WILLARD; NUSSBAUM, 2016).

### 1.3 O CROMOSSOMO 13

Segundo o banco de dados Ensembl 101 o cromossomo 13 é composto por aproximadamente 115 milhões de pares de base e representa um total de 3,5% a 4% do genoma da célula. O cromossomo 13 possui 979 genes, sendo 321 genes codificantes de proteínas e 658 genes não codificantes de proteína que desempenham diferentes papéis no corpo (OTERO; TRAVIESO, 2018; ENSEMBL, 2020). Nos humanos o cromossomo 13 é o maior acrocêntrico comparado aos cromossomos 14, 15, 21 e 22 e possui o braço curto heterocromático contendo sequencias de DNA repetitivo, incluindo regiões de genes codificantes de RNA ribossomal, já o braço longo é eucromático e compreende a maior parte ou todos os genes que codificam proteínas do cromossomo (DUNHAM, 2004) (Figura 4).



**Figura 4:** Ideograma do cromossomo 13 indicando os padrões de banda característico para este cromossomo e suas regiões, bandas e sub-bandas.

**Fonte:** Adaptado de U.S National Librady of Medicine (2020).

Alterações cromossômicas envolvendo o cromossomo 13 já foram relacionadas com diferentes condições de saúde como, Síndrome de Feingold (OMIM#614326), Retinoblastoma, Trissomia do 13, Trissomia parcial do 13, Monossomia parcial do 13, Síndrome mieloproliferativa 8p11 e outros tipos de câncer (NIH, 2020).

A trissomia do cromossomo 13 conhecida como Síndrome de Patau, é uma doença genética que resulta da presença de um cromossomo 13 adicional e está relacionado geralmente a não disjunção durante as primeiras divisões na meiose materna. A incidência para esta síndrome é cerca de 1/12.000 nascidos vivos. A Síndrome de Patau é uma síndrome clinicamente grave, cerca de metade dos indivíduos afetados morrem no primeiro mês de vida, os principais sinais clínicos são deficiência intelectual grave e déficit no crescimento, malformações do sistema nervoso central, microcefalia, coloboma de íris ou ausência de olhos, entre outros (DÍAZ-VÉLIZ JIMÉNEZ; VIDAL HERNÁNDEZ; GONZÁLEZ SANTANA, 2016).

O retinoblastoma (OMIM#180200), é um tumor maligno intraocular causado por mutações na linhagem germinativa, afetando cerca de 1/20.000 nascidos vivos, ocorrem especificamente na banda 13q14, devido a uma inativação de um gene dominante supressor de tumor *RB1*, geralmente pacientes afetados apresentam deficiência intelectual e alterações morfológicas. O diagnóstico precoce aumenta as chances de preservar a vida da criança e a funcionalidade do olho acometido (BAUD *et al.*, 1999; KIVELÄ *et al.*, 2003; SHIELDS; LALLY, 2019).

A Síndrome do cromossomo 13 em anel é uma aberração cromossômica estrutural, compatível com a vida, possui incidência de 1/58.000 nascidos vivos. É resultado de uma quebra do cromossomo 13 causando a perda do material genético, seus sinais clínicos mais comuns são microcefalia, deformidade no rosto e crânio e comprometimento cognitivo, é importante o diagnóstico precoce para fornecer aconselhamento genético para os pacientes afetados e suas famílias (OTERO; TRAVIESO, 2018).

Monossomia do cromossomo 13 é extremamente rara, com apenas descrições de monossomia do cromossomo 13 parcial ou em anel sendo relatados com descendentes vivos (CUADRADO *et al.*, 2000). Os principais achados clínicos envolvendo monossomia parcial do cromossomo 13, cromossomo 13 em anel, deleção do braço longo do cromossomo 13 está associada a um amplo espectro de anormalidades, incluindo retinoblastoma, deficiência mental e de crescimento, malformações cerebrais, defeitos cardíacos, deformidades de membros distais e digestivo, urogenital e outras anormalidades (KATAOKA *et al.*, 2012).

#### **1.4 CITOGENÉTICA POR BANDEAMENTO GTG E HIBRIDIZAÇÃO FLUORESCENTE *IN SITU* (FISH)**

Para realização do cariótipo as células são analisadas durante a metáfase, por ser um momento de grande condensação cromossômica e melhor visualização dos cromossomos. A obtenção de cromossomos metafásicos ocorre com o uso da Colchicina que promove a interrupção do fuso na metáfase, com posterior análise dos cromossomos bandeados (SHABIR; WANI; NAWCHOO, 2017).

O bandejamento GTG envolve o tratamento dos cromossomos com a Tripsina e coloração Giemsa, comumente utilizado para análise de cromossomos humanos. Os cromossomos em metáfase são tratados com tripsina e com o uso da Giemsa o cromossomo adquire coloração e padrões de bandas claras e escuras, este método desnatura preferencialmente o DNA rico em AT que possuem menos genes ativos (bandas G escuras) e conseqüentemente, cora regiões ricas em GC que possuem mais genes ativos (bandas G claras) não desnaturadas (BHAT; WANI, 2017).

O bandejamento GTG é a técnica mais amplamente usada para análise de cromossomos humanos. Este método oferece a vantagem de produzir lâminas permanentes que podem ser estudados sob uma luz padrão no microscópio. A cariotipagem é capaz de detectar poliploidia, aneuploidia, translocações, inversões, anéis e alterações no número de cópias na faixa de tamanho de 4 a 6 Mb (DARVHANKAR; NAWADE; KAMDAR, 2015).

A hibridização fluorescente *in situ* foi desenvolvida na década de 1980, é uma abordagem que permite visualização de segmentos específicos marcados de DNA hibridizado e sequências de RNA complementares em cromossomos em células a nível molecular, possui grande variedade de aplicações sendo utilizadas em pesquisas e diagnósticos (LIEHR, 2017).

A técnica de FISH forneceu outra dimensão para o estudo de cromossomos e o conhecimento com essa tecnologia possibilitou o desenvolvimento de outras técnicas da citogenética molecular. O princípio básico da técnica de FISH é um DNA alvo de células, cortes de tecidos fixados, núcleos ou cromossomos metafásicos fixados na lâmina formaram um híbrido DNA:DNA. Ou seja, o DNA alvo e o DNA da sonda marcada com fluorocromos são desnaturados em fitas simples e renaturados

ocorrendo a hibridização específica. A fluorescência é visualizada usando um microscópio de fluorescência (RIEGEL, 2014) (Figura 5).



**Figura 5:** Hibridização pela técnica de FISH em núcleo interfásico e em cromossomos metafásicos. Representação da ausência do sinal da sonda de espectro verde na região 13qter e a presença de sinal de sonda de espectro vermelho para 13q14.3 em cromossomo 13 em anel na metáfase e na célula em interfase.

**Fonte:** Adaptado de Minasi *et al.*, (2015).

Através da hibridização fluorescente *in situ* é possível identificar variantes como monossomias, trissomias, translocações em geral, microdeleções e duplicações. A técnica de FISH pode ser útil no diagnóstico clínico pré-natal e pós-natal, diagnóstico pré-implantacional e no diagnóstico e acompanhamento de diversos tipos de cânceres. A análise de FISH também pode ser muito útil na identificação do mosaïcismo, pois várias células podem ser analisadas de forma simultânea o que amplia a capacidade de identificação das situações de alterações em mosaico. A técnica de FISH possui algumas limitações, uma delas é a necessidade de predeterminar o alvo para análise, caso haja uma alteração no número de cópias fora da região de destino, ela não será detectada, portanto para aplicações no diagnóstico é necessário ter uma suspeita inicial do tipo de região e alteração cromossômica para a aplicação desta tecnologia (GOMES, 2018).

O presente estudo tem como objetivo relatar um caso de uma criança com malformações congênitas encaminhada ao Núcleo de Pesquisas Replicon (NPR) da

PUC Goiás/ LaGene - Laboratório de Citogenética Humana e Genética Molecular da Secretaria de Saúde do Estado de Goiás (LaGene/Lacen/SES-GO) para avaliação cromossômica.

## **2. OBJETIVOS**

---

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Relatar um caso de um recém-nascido encaminhado ao NPR/PUC Goiás/ LaGene/Lacen/SES-GO com malformações congênitas que recebeu o diagnóstico genético de monossomia do cromossomo 13 em mosaico.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Coletar e analisar as informações do prontuário do paciente disponíveis no NPR/PUC Goiás/ LaGene/Lacen/SES-GO;
- Apresentar a utilidade da técnica de FISH para identificar aneuploidias;
- Confrontar os resultados clínicos e genéticos reportados por este estudo com os dados disponíveis na literatura científica.

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

---

#### **3.1 TIPO DE ESTUDO**

O presente estudo é descritivo do tipo relato de caso, realizado no Núcleo de Pesquisas Replicon da PUC Goiás (NPR/PUCGO) em conjunto com o Laboratório de Citogenética Humana e Genética Molecular (LaGene/LACEN/SES/GO). As informações do Caso descrito foram obtidas do prontuário da paciente no NPR/PUCGO/LaGene/LACEN/SES/GO.

#### **3.2 COLETA E PROCESSAMENTO DE AMOSTRAS**

Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos pais da paciente, foi coletado uma amostra de sangue periférico da paciente por profissionais da saúde do Hospital Estadual Materno Infantil Dr. Jurandir do Nascimento (HMI). O material coletado foi encaminhado ao NPR/PUCGO/LaGene/LACEN/SES/GO no prazo máximo de uma hora após a coleta, armazenado em tubos à vácuo heparinizado, identificado e refrigerado. No laboratório a amostra heparinizada foi cultivada para obtenção cromossômica para realização do cariótipo e posteriormente a realização da técnica de FISH.

#### **3.3 CARIÓTIPO COM BANDAS GTG**

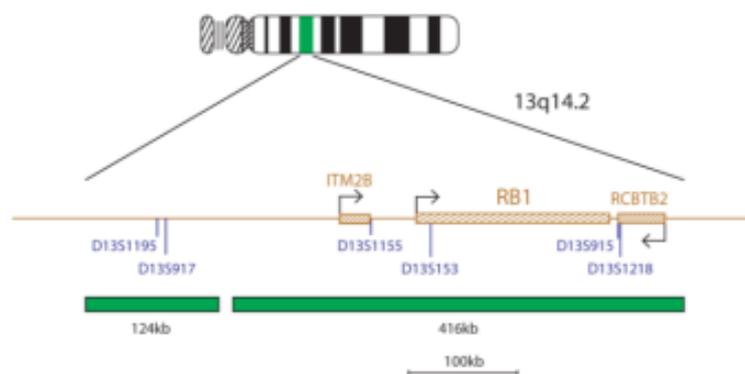
Foi realizada cultura de Linfócitos T em curto prazo, para obtenção de metáfases de acordo com protocolo adaptado (VERMA & BABU, 1995). Após a cultura, a suspensão de células foi gotejada sobre vapor de banho-maria a 60°C, em lâminas limpas e desengorduradas. Em seguida foi feita a coloração utilizando o corante Giemsa e após a preparação das lâminas foi realizada a análise pelo microscópio de inversão para avaliar a obtenção de metáfase.

#### **3.4 HIBRIDIZAÇÃO FLUORESCENTE *IN SITU* (FISH)**

Para a realização do método de FISH, as lâminas com os núcleos interfásicos foram desidratadas em soluções de 70, 85 e 100% de Etanol para aderência e absorção das sondas de DNA. Posteriormente, as lâminas foram colocadas em aparelho de hibridização por um período de 22 horas, para hibridização da sonda de DNA (13q14.2) no DNA alvo. Após a hibridização, as sondas de DNA não ligadas

foram removidas usando solução tampão SSC e Tween 20. Todo o procedimento foi realizado de acordo com as recomendações do fabricante.

A sonda usada para marcação do cromossomo 13 foi a *Prenatal 13, 18 and 21 Enumeration Probe kit* (Cytocell, Reino Unido). O kit é composto por um conjunto de sondas destinado à detecção e quantificação dos cromossomos 13, 18 e 21 em núcleos interfásicos. A sonda para marcação do cromossomo 13 é de sequência única para a região 13q.14.2 (fluorescência vermelha) (Figura 6). Para contracoloração foi usado o DAPI (4,6-diamino-2-phenylindole). Os núcleos interfásicos foram capturados usando um microscópio de epifluorescência (Carl Zeiss, Jena, Alemanha) e o software ISIS® (Metasystems Corporation, Alemanha) foi usado para análise dos núcleos. Os resultados foram reportados de acordo com o Sistema Internacional de Nomenclatura para Citogenética Humana (ISCN, 2016).



**Figura 6:** Representação esquemática das regiões que a sonda do cromossomo 13 tem cobertura. Estão apresentadas os loci para o gene RB1 e marcadores D13S1195, D13S1155 e D13S915.

**Fonte:** Adaptado de Cytocell (2020).

## 4. RESULTADO E DISCUSSÃO

---

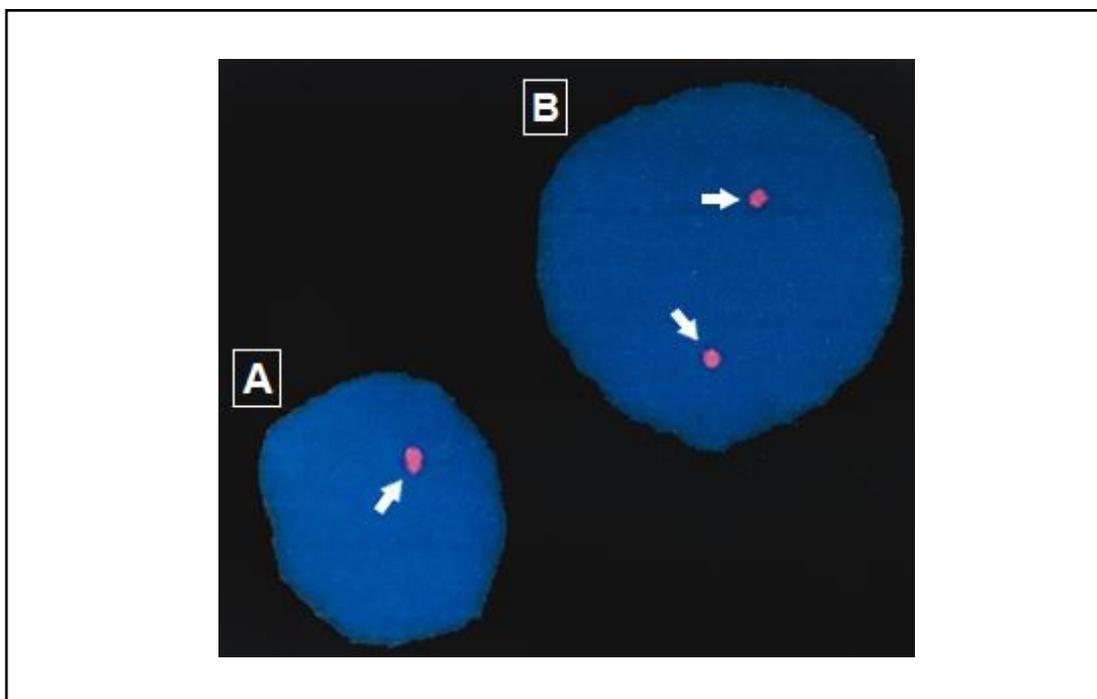
No presente estudo, relatamos um caso de uma paciente recém-nascida com indicação médica de Síndrome de Patau e os achados obtidos após a realização dos testes citogenéticos.

Paciente do sexo feminino, recém-nascida, com 1 dia de vida, peso 1.595 Kg e comprimento coroa-calcanhar de 41cm. Segundo relato da médica assistente, disponível no prontuário da paciente, a criança apresentava malformações ao nascimento como, holoprosencefalia, narina única não pérvia, fáceis sindrômicas, baixa implantação de orelhas, microcefalia e cardiopatia. A suspeita médica inicial era Síndrome de Patau. O material biológico da paciente foi encaminhado ao NPR/PUCGO/LaGene/LACEN/SES/GO para análise citogenética. Após realização do procedimento para obtenção cromossômica não houve expansão clonal e não foram observadas na lâmina metáfases para serem analisadas por bandeamento GTG. Portanto, não foi possível realizar o Cariótipo. Com isso, foi realizado o teste de FISH em núcleos interfásicos e foi obtido o resultado nuc ish (13x2)[123/145]/(13x1)[22/145].

Durante as análises do caso relatado, para a obtenção do cariótipo não houve expansão clonal e não foram observadas na lâmina metáfases para serem analisadas, devido a isso a análise por bandeamento GTG não foi realizada. A ausência de metáfases na cultura pode ter sido influenciada pelo transporte da amostra pois a coleta foi realizada pelo hospital e encaminhada ao Núcleo de Pesquisas Replicon da PUC Goiás (NPR/PUCGO). Culturas para obtenção de metáfase com mais de 24 horas após a coleta de sangue podem resultar em uma possível redução na qualidade do exame ou mesmo sua inviabilidade. O tempo decorrido, a fase pré-analítica e o tempo de cultura do sangue periférico após a coleta são fundamentais para a qualidade do teste de cariótipo (BULLA *et al.*, 2014).

Ao analisar as imagens capturadas, foram visualizados núcleos interfásicos com dois sinais fluorescentes vermelhos o que indica a presença de dois cromossomos 13 em 84,8% (123/145) das células analisadas e a visualização de núcleos interfásicos com apenas um sinal indicou monossomia do cromossomo 13 em

15,2% (22/145) dos núcleos analisados conforme apresentado na Figura 7. Dessa forma, os resultados revelaram monossomia do cromossomo 13 em mosaico.



**Figura 7:** Análise da hibridização fluorescente *in situ* em núcleos interfásicos. No núcleo (A) é observado a ausência de um sinal vermelho fluorescente indicando monossomia do cromossomo 13 e no núcleo (B) a célula apresenta dois sinais fluorescentes vermelhos indicando a presença do par cromossômico 13. O sinal fluorescente vermelho indica a marcação para a região 13q14.2.

**Fonte:** Núcleo de Pesquisas Replicon da PUC Goiás (NPR/PUCGO).

Segundo Kataoka *et al.*, (2012), monossomia para autossomos, quando não em mosaico, é quase sempre letal. A grande maioria das gestações provavelmente sofre aborto espontâneo antes que a gravidez seja reconhecida. A sobrevivência pós-natal para monossomia do cromossomo 21 foi relatado por Wisniewski *et al.*, (1983) no entanto, nenhum nascido-vivo com monossomia do 13 foi relatado na literatura. No presente estudo, a paciente nasceu com vida, apesar das malformações apresentadas, possivelmente devido ao mosaicismo presente nas células, aonde 15,2% das células apresentavam a monossomia.

O mosaicismo cromossômico é o resultado de um evento pós-zigótico e podem envolver linhagens celulares distintas. Se as mudanças cariotípicas levarem a uma

forma estável de mosaicismos logo após a concepção, consequências clinicamente significativas podem ocorrer no desenvolvimento do feto. Portanto, é importante documentar formas específicas de mosaicismos juntamente com seus achados clínicos, particularmente para formas raras de mosaicismos, como o apresentado no presente relato de caso, pois o relato desses acontecimentos permitirá uma melhor caracterização de uma forma não comum de rearranjo cromossômico e das suas manifestações clínicas (GENTILE *et al.*, 1999). Mais de 160 casos de deleção envolvendo o cromossomo 13 já foram relatados. Eles incluem deleção do braço longo e braço curto do cromossomo 13 e cromossomo 13 em anel. No entanto, poucos casos têm sido relatados de mosaicismos de monossomia 13 (KATAOKA *et al.*, 2012).

A paciente descrita no estudo foi encaminhada para avaliação citogenética com indicação médica para Síndrome de Patau. As características clínicas da síndrome da trissomia do cromossomo 13 também conhecida como Síndrome de Patau já foram bem estabelecidas (HAMERTON, 1971; WARKANY; PASSARGE; SMITH, 1966). Elas incluem microcefalia, holoprosencefalia (HPE), hipertelorismo, microftalmia, coloboma, fenda labial e palatina, micrognatia, baixa implantação das orelhas e orelhas malformadas, doença cardíaca congênita, polidactilia, arrinencefalia, surdez e deficiência intelectual (OKA *et al.*, 1977; ROSA, 2013; SPOLADORI *et al.*, 2018). Diante deste cenário clínico, a paciente apresentou algumas das características clínicas descritas para a Síndrome de Patau, mas a avaliação pela técnica de FISH mostrou ser um caso de monossomia do 13 e não trissomia do 13, como suspeitado inicialmente pela equipe médica assistente.

A ausência de material cromossômico em 13q ou o cromossomo 13 em anel pode resultar na Síndrome da Deleção 13q. Dependendo do segmento deletado, uma combinação diferente de anormalidades pode ser observada (NIEBUHR; OTTOSEN, 1973; NOEL; QUACK; RETHORE, 1976; KIM *et al.*, 2009). De acordo com Widschwendter *et al.*, (2002) o fenótipo de uma deleção do braço longo do cromossomo 13 inclui retinoblastoma, deficiência intelectual, déficit de crescimento, malformação cerebral, malformações renais, malformações cardíacas, atresia anal, várias anomalias menores da face e vários membros e malformações digitais, algumas destas características fenotípicas e malformações corroboram com o que foi descrito para a paciente deste estudo.

Adicionalmente, a paciente apresentou malformações graves como holoprosencefalia. A HPE é uma malformação cerebral complexa que afeta o prosencéfalo e a face. A etiologia da HPE é complexa, incluindo fatores genéticos e ambientais, sendo que as anomalias cromossômicas representam aproximadamente 45% dos casos de HPE (SAVASTANO *et al.*, 2014). Segundo Noronha *et al.*, (2001) a incidência da HPE é variável, estima-se entre 1/16.000 e 1/53.000 nascidos vivos. É geralmente esporádica, entretanto, está frequentemente associada às aberrações dos cromossomos 13 e 18 e triploidias.

A HPE é etiologicamente heterogênea e já foi relacionada com alterações envolvendo os genes *SHH*, *ZIC2*, *SIX3*, *TGIF*, *PTCH*, *TDGF1*, *GLI2*, *DHCR7*, *FAST1/FOXH1*, *DISP1*, *FGF8* e *CDON* (SAVASTANO *et al.*, 2014). Marcorelles *et al.*, (2002) reportaram que já foi demonstrado casos de HPE que envolvem rearranjos no cromossomo 13, que estão relacionados a deleções parciais da região q32, devido a haploinsuficiência do gene *ZIC2*. Considerando que o caso apresenta monossomia do 13, isso também irá refletir na haploinsuficiência do gene *ZIC2* para algumas células, contribuindo para a HPE observada no caso.

As doenças cardíacas congênitas (DCCs) são frequentemente encontradas em associação com síndromes genéticas conhecidas, embora os padrões clássicos de herança Mendeliana não sejam geralmente observados. As aneuploidias são as primeiras causas genéticas identificadas de DCC e a contribuição das anormalidades citogenéticas varia de 9% a 18%. DCC é observada em até 50% dos nascidos vivos com trissomia do cromossomo 21, 60-80% dos nascidos vivos com trissomia do cromossomo 13 e 33% daqueles com monossomia do cromossomo X e cada anormalidade cromossômica está preferencialmente associada a tipos específicos de DCC (SALIBA *et al.*, 2020).

O mecanismo de formação envolvido na monossomia do cromossomo 13 em mosaico, apresentado neste relato, provavelmente está relacionado a um evento pós-zigótico, podendo ser uma não disjunção cromossômica ou atraso da anáfase (CONLIN *et al.*, 2010). Se ocorrer quando o embrião estiver no início da divisão celular, o mosaicismo é mais uniformemente encontrado por todo o corpo e pode ser detectável na maioria das linhagens celulares e tecidos resultantes. Por outro lado,

quando ocorre em uma célula após a diferenciação dos tecidos, o mosaicismo pode ser confinado à apenas um ou poucos tecidos (MACIEL-GUERRA *et al.*, 2012).

Considerando o fato de o cariótipo não ter sido realizado, foi realizada a técnica de hibridização *in situ* utilizando núcleos interfásicos para identificação da alteração cromossômica. O FISH é a técnica mais usada para localização *in situ*, apresenta vantagem quando comparada às técnicas de citogenética por bandeamento GTG, podendo utilizar preparações de células em interfase e metáfase. A inclusão de células em interfase para o estudo permite a avaliação de um maior número de amostras, o estudo de populações de células não divididas e elimina um maior tempo necessário para preparações mitóticas (MOORE; BEST, 2001).

Por este motivo, a utilização dos procedimentos de citogenética molecular são cada vez mais usados por diferentes laboratórios para a identificação de anormalidades cromossômicas (HOWE; UMRIGAR; TSIEN, 2014). Nos casos em que não há a obtenção de metáfases após a cultura de células e a indicação médica é de uma aneuploidia, é recomendável o uso do método de hibridização fluorescente *in situ* (FISH) como teste de diagnóstico permitindo um aumento na taxa de detecção de anormalidades cromossômicas numéricas.

O presente caso relatado de monossomia em mosaico do cromossomo 13, é um caso raro que possui achados clínicos e fenotípicos semelhantes à Síndrome de Patau e a outras alterações envolvendo o cromossomo 13 como microcefalia, holoprosencefalia, narina única não pérvia, baixa implantação de orelhas, fáceis síndromicas e cardiopatia. Neste sentido, o relato deste caso contribuiu para ampliar a quantidade de casos descritos na literatura científica envolvendo o cromossomo 13 permitindo uma melhor caracterização de fenótipos complexos relacionados aos rearranjos cromossômicos que envolvem o cromossomo 13.

## 5. CONCLUSÃO

---

- Após a obtenção das informações do prontuário foi observado que a paciente apresentava um fenótipo complexo com múltiplas malformações ao nascimento.
- A hibridização fluorescente *in situ* (FISH) é útil na identificação, em núcleos interfásicos, de aneuploidias em mosaicismo, permitindo a identificação da monossomia do cromossomo 13 em 15,2% das células analisadas e consequentemente permitiu a realização do diagnóstico da paciente.
- Ao confrontar as informações do presente estudo com dados da literatura científica identificamos que monossomia do cromossomo 13 é uma condição rara e que a paciente apresentava algumas manifestações clínicas já reportadas como microcefalia, holoprosencefalia, baixa implantação de orelhas, cardiopatia e fáceis sindrômicas para a trissomia do cromossoma 13, cromossomo 13 em anel e deleção de 13q.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

ALEXANDROV, L. B. *et al.* Clock-like mutational processes in human somatic cells. **Nature Genetics**, v. 47, n. 12, p. 1402–1407, 2015.

BAUD, O. *et al.* Dysmorphic phenotype and neurological impairment in 22 retinoblastoma patients with constitutional cytogenetic 13q deletion. **Clinical Genetics**, v. 55, n. 6, p. 478–482, 1999.

BHAT, T. A.; WANI, A. A.. **Chromosome Structure and Aberrations**. Springer. p. 1–367, 2017.

BIESECKER, L. G.; SPINNER, N. B. A genomic view of mosaicism and human disease. **Nature Reviews Genetics**, v. 14, n. 5, p. 307–320, 2013.

BLOKZIJL, F. *et al.* Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life. **Nature**, v. 538, n. 7624, p. 260–264, 2016.

BULLA, Ligia Maria Crubelati *et al.* Viability of lymphocyte culture, at different times after blood collection, for karyotype analysis. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 50, n. 2, p. 124-130, 2014.

CHUNDURI, N. K.; STORCHOVÁ, Z. The diverse consequences of aneuploidy. **Nature Cell Biology**, v. 21, n. 1, p. 54–62, 2019.

CONLIN, Laura K. *et al.* Mechanisms of mosaicism, chimerism and uniparental disomy identified by single nucleotide polymorphism array analysis. **Human molecular genetics**, v. 19, n. 7, p. 1263-1275, 2010.

CUADRADO, Martín M. *et al.* Monosomy r (13). Report of a new case. **Anales espanoles de pediatria**, v. 53, n. 6, p. 592, 2000.

DARVHANKAR, M. S.; NAWADE, B.; KAMDAR, J. Techniques of Chromosome Banding. **Indian Farmer**, v. 2, n. 4, p. 284–288, 2015.

DEAKIN, Janine E. *et al.* Chromosomics: bridging the gap between genomes and chromosomes. **Genes**, v. 10, n. 8, p. 627, 2019.

DUNHAM, A *et al.* The DNA sequence and analysis of human chromosome 13. **Nature**, v. 428, n. 6982, p. 522-528, 2004.

ENSEMBL. **Chromosome 13. Ensembl Release 101 (August 2020)** Disponível em: <[http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Location/Chromosome?chr=13;r=13:1-114364328](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Chromosome?chr=13;r=13:1-114364328)>. Acesso em 20/09/2020.

GENETIC ALLIANCE; The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. Understanding Genetics: A New York, Mid-Atlantic Guide for Patients and Health Professionals. Washington (DC): Genetic Alliance;. **APPENDIX F, CHROMOSOMAL ABNORMALITIES**, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115545/>>. Acesso em 10/09/2020

GENTILE, Mattia *et al.* Molecular and cytogenetic characterisation of an unusual case of partial trisomy/partial monosomy 13 mosaicism: 46, XX, r (13)(p11q14)/46, XX, der (13) t (13; 13)(q10; q14). **Journal of medical genetics**, v. 36, n. 1, p. 77-82, 1999.

GOMES, A.; KORF, B. R. Genetic Testing Techniques. **Pediatric Cancer Genetics**, p. 47–64, 2018.

GRIFFITHS, Anthony JF *et al.* **Introdução à genética**. 2013.

HAMERTON, J.L., Academic Press, New York. Huehns, E.R., Lutzner, M., and Hecht, F. Neutrophils in the 13(D1)-trisomy syndrome.. **Human cytogenetics**, Vol. 2. New York Acad. Sci. 155: 811-817, 1971.

HASSOLD, T.; HALL, H.; HUNT, P. The origin of human aneuploidy: Where we have been, where we are going. **Human Molecular Genetics**, v. 16, n. R2, p. 203–208, 2007.

HOWE, Bradley; UMRIGAR, Ayesha; TSIEN, Fern. Chromosome preparation from cultured cells. JoVE (**Journal of Visualized Experiments**), n. 83, p. e50203, 2014.

JACKSON, C. C.; MEDEIROS, L. J.; MIRANDA, R. N. 8P11 Myeloproliferative Syndrome: a Review. **Human Pathology**, v. 41, n. 4, p. 461–476, 2010.

DÍAZ-VÉLIZ JIMÉNEZ, Pedro; VIDAL HERNÁNDEZ, Belkis; GONZÁLEZ SANTANA, Iliana. Diagnóstico prenatal citogenético y ultrasonográfico de síndrome de Patau. Presentación de un caso. **MediSur**, v. 14, n. 5, p. 584-590, 2016.

KATAOKA, AKIO *et al.* Prenatal Diagnosis of a Case of Partial Monosomy/Monosomy 13 Mosaicism: 46, XX, r (13)(p11q33)/45, XX,-13 Suspected by Nuchal Fold Translucency Increasing. **The Kurume medical journal**, v. 58, n. 4, p. 127-130, 2012.

KIM, Soo Young *et al.* A case of mosaic ring chromosome 13 syndrome. **Korean Journal of Pediatrics**, v. 52, n. 2, p. 242-246, 2009.

KIVELÄ, T. *et al.* Retinoblastoma associated with chromosomal 13q14 deletion mosaicism. **Ophthalmology**, v. 110, n. 10, p. 1983–1988, 2003.

LEARN GENETICS. How do Scientists Read Chromosomes?. **Genetic Science Learning Center**. Disponível em: <<https://learn.genetics.utah.edu/content/basics/readchromosomes/>>. Acesso em: 12/07/2020.

LIEHR, Thomas. Fluorescence *in situ* hybridization (FISH). **Springer Berlin Heidelberg**, 2017.

MARCORELLES, Pascale *et al.* Unusual variant of holoprosencephaly in monosomy 13q. **Pediatric and Developmental Pathology**, v. 5, n. 2, p. 170-178, 2002.

MACIEL-GUERRA, Andréa Trevas *et al.* O uso da hibridação *in situ* com fluorescência no diagnóstico de mosaicismos ocultos: a propósito de três casos de anomalias de cromossomos sexuais. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 56, n. 8, p. 545-551, 2012.

MARTÍNEZ-GLEZ, V. *et al.* A six-attribute classification of genetic mosaicism. **Genetics in Medicine**, v. 0, n. 0, p. 1–15, 2020.

MCGOWAN-JORDAN, Jean *et al.* ISCN 2016: an international system for human cytogenetic nomenclature. **Karger Medical and Scientific Publishers**, 2016.

MINASI, Lysa Bernardes *et al.* **Postnatal diagnosis of constitutive ring chromosome 13 using both conventional and molecular cytogenetic approaches.** 2015.

MOORE, C.M. and BEST, R.G. Chromosome preparation and banding. **Encyclopedia of Life Sciences**, 2001.

NASMYTH, K. Disseminating the genome: Joining, resolving, and separating sister chromatids during mitosis and meiosis. **Annual Review of Genetics**, v. 35, p. 673–745, 2001.

NIEBUHR, J.F. and OTTOSEN, J. 1973. **Ring chromosome D(13) associated with multiple congenital malformations.** *Ann. Genet.* 16: 157-166.

NIH. **Chromosomes Fact Sheet National Human Genome.** Research Institute. Disponível em: <<https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Chromosomes-Fact-Sheet>>. Acesso em: 12/07/2020.

NIH. **What is a chromosome?** Genetics Home Reference. Disponível em: <<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/basics/chromosome>>. Acesso em 14/07/2020.

NIH. **What is a gene mutation and how do mutations occur?** Genetics Home Reference. Disponível em: <<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/mutationsanddisorders/genemutation>> Acesso em 18/07/2020.

NIH. **Chromosome 13.** Genetics Home Reference. Disponível em: <<https://ghr.nlm.nih.gov/chromosome/13>> Acesso em 18/08/2020

NOEL, B.; QUACK, Bernadette; RETHORE, Marie Odile. Partial deletions and trisomies of chromosome 13; mapping of bands associated with particular malformations. **Clinical genetics**, v. 9, n. 6, p. 593-602, 1976.

NORONHA, Lúcia de *et al.* Holoprosencefalia: análise do seu espectro morfológico em doze casos de autópsia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 59, n. 4, p. 913-919, 2001.

MCINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F.; NUSSBAUM, Robert. **Thompson & Thompson Genética Médica.** Elsevier Brasil, 2016.

OKA, Shigehiro *et al.* Trisomy/partial monosomy mosaicism of no. 13 pair [46, XX,-13,+ rob (13q13q)/46, XX, r (13)(p11q34)]. **Japanese journal of human genetics**, v. 22, n. 2-3, p. 73-78, 1977.

OTERO, D. L.; TRAVIESO, A. **Anillo del cromosoma 13 en una lactante con microcefalia Ring chromosome 13 in an infant with microcephaly**. v. 22, n. 1, p. 192-197, 2018.

RIEGEL, M. Human molecular cytogenetics: From cells to nucleotides. **Genetics and Molecular Biology**, v. 37, n. 1 SUPPL. 1, p. 194-209, 2014.

SALIBA, Aline *et al.* Genetic and genomics in congenital heart disease: a clinical review. **Jornal de Pediatria**, v. 96, n. 3, p. 279-288, 2020.

SALZBERG, Steven L. Open questions: How many genes do we have?. **BMC biology**, v. 16, n. 1, p. 1-3, 2018.

SANTOS, Margarida Avo *et al.* O destino do embrião mosaico: constituição cromossômica e desenvolvimento de embriões humanos nos dias 4, 5 e 8. **Reprodução humana**, v. 25, n. 8, pág. 1916-1926, 2010.

SAVASTANO, Clarice Pagani *et al.* Molecular analysis of holoprosencephaly in South America. **Genetics and molecular biology**, v. 37, n. 1, p. 250-262, 2014.

SCHOLEY, J. M.; BRUST-MASCHER, I.; MOGILNER, A. Cell division. **Nature**, v. 422, n. 6933, p. 746-752, 2003.

SEIXO, José Carlos Lima. **Laboratório de Citogenética**. 2018.

SHABIR, Peerzada Arshid; WANI, Aijaz Ahmad; NAWCHOO, Irshad A. **Banding techniques in chromosome analysis**. In: Chromosome Structure and Aberrations. Springer, New Delhi, p. 167-180, 2017.

SHEN, C.-H. Molecular Diagnosis of Chromosomal Disorders. **Diagnostic Molecular Biology**, p. 331-358, 2019.

SHIELDS, Carol L.; LALLY, Sara E. **Retinoblastoma**. In: **Ocular Oncology**. Springer, Singapore, 2019. p. 91-99.

SPOLADORI, Isabella Carolina *et al.* **Síndrome de Patau: Relato de um caso com trissomia completa do cromossomo 13**. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, v. 38, n. 1supl, p. 238, 2018.

WALDEYER, W. Ueber. Karyokinese und ihre Beziehungen zu den Befruchtungsvorgängen. **Archiv f. mikrosk. Anatomie** 32, 1888.

WARKANY, Josef; PASSARGE, Eberhard; SMITH, Laurel B. Congenital malformations in autosomal trisomy syndromes. **American Journal of Diseases of Children**, v. 112, n. 6, p. 502-517, 1966.

WIDSCHWENDTER, A. *et al.* **Prenatal diagnosis of de novo mosaic deletion 13q associated with multiple abnormalities**. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, v. 19, n. 4, p. 396-399, 2002.

WISNIEWSKI, K. *et al.* Monosomy 21 syndrome: further delineation including clinical, neuropathological, cytogenetic and biochemical studies. **Clinical genetics**, v. 23, n. 2, p. 102-110, 1983.

YANG, X.; WU, W.; TSENG, C. C. Algorithms for modeling structural changes in human chromosomes. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 110, n. 2, p. 171–182, 2013.

## 7. APÊNDICE 1

---



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE  
CATÓLICA DE GOIÁS  
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO  
Av. Universitária,  
1069 | Setor  
Universitário  
Caixa Postal 86 |  
CEP 74605-010  
Goiânia | Goiás | Brasil  
Fone: (62) 3946.1020 ou 1021 | 0  
www.pucgoias.edu.br |  
prograd@pucgoias.edu.br

### RESOLUÇÃO n° 038/2020 – CEPE

#### ANEXO I

#### APÊNDICE ao TCC

#### Termo de autorização de publicação de produção acadêmica

O estudante Diego Michel Fernandes da Silva do Curso de Ciências Biológicas Bacharelado, matrícula 2016.20050.0070-5, telefone: (62) 993263427 e-mail diego.michel.2011@hotmail.com, na qualidade de titular dos direitos autorais, em consonância com a Lei n° 9.610/98 (Lei dos Direitos do autor), autoriza a Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás) a disponibilizar o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado MONOSSOMIA EM MOSAICO DO CROMOSSOMO 13 UM RELATO DE CASO, gratuitamente, sem ressarcimento dos direitos autorais, por 5 (cinco) anos, conforme permissões do documento, em meio eletrônico, na rede mundial de computadores, no formato especificado (Texto (PDF); Imagem (GIF ou JPEG); Som (WAVE, MPEG, AIFF, SND); Vídeo (MPEG, MWV, AVI, QT); outros, específicos da área; para fins de leitura e/ou impressão pela internet, a título de divulgação da produção científica gerada nos cursos de graduação da PUC Goiás.

Goiânia, 10 de dezembro de 2020.

Assinatura do(s) autor(es): \_\_\_\_\_

Nome completo do autor: Diego Michel Fernandes da Silva

Assinatura do professor-orientador: \_\_\_\_\_

Nome completo do professor-orientador: Lysa Bernardes Minasi