



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
Colegiado do CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS



**Ciências
Biológicas**
UEL

TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

MARIA CLARA CHITA RAPOSO

INSERÇÃO INTRACROMOSSÔMICA HERDADA NO CROMOSSOMO X: ESTUDO DE CASO DE UM REARRANJO COMPLEXO E SUAS IMPLICAÇÕES

Londrina – Paraná
2025

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

MARIA CLARA CHITA RAPOSO

**INSERÇÃO INTRACROMOSSÔMICA HERDADA NO
CROMOSSOMO X: ESTUDO DE CASO DE UM
REARRANJO COMPLEXO E SUAS IMPLICAÇÕES**

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Estadual de Londrina como um dos requisitos à obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador: Matheus Pires Rincão
Coorientador: Tatiana Mozer Joaquim

Londrina – Paraná
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Raposo, Maria Clara Chita.

Inserção intracromossômica herdada no cromossomo X: estudo de caso de um rearranjo complexo e suas implicações / Maria Clara Chita Raposo. - Londrina, 2025.
57 f. : il.

Orientador: Matheus Pires Rincão.

Coorientador: Tatiana Mozer Joaquim.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Biológicas, Graduação em Ciências Biológicas, 2025.

Inclui bibliografia.

1. Citogenética humana - TCC. 2. Alteração cromossômica estrutural - TCC. 3. Inserção intracromossômica - TCC. 4. Cromossomo X - TCC. I. Rincão, Matheus Pires. II. Joaquim, Tatiana Mozer. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Biológicas. Graduação em Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU 575.1

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Matheus Pires Rincão

Profa. Dra. Tatiana Mozer Joaquim

Prof. Dr. Mário Sérgio Mantovani

Prof. Me. Luan Vitor Alves de Lima

Me. Andresa Hiromi Sakai (suplente)

Londrina, 12 de dezembro de 2025

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Carolina e Jorge, e aos meus avós, Vera e Jorge.

Os amo, os adoro e os venero infinitamente.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de prestar meus agradecimentos à Universidade Estadual de Londrina (UEL) e ao Centro de Ciências Biológicas (CCB) pelo investimento em bolsas institucionais, além do fornecimento de espaço e materiais, que foram de suma importância para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Matheus Rincão, pela paciência e por todos os conselhos e correções que me guiaram ao longo da escrita. À minha coorientadora, Prof.^a Dr.^a Tatiana Mozer, por me introduzir no mundo da citogenética e despertar minha paixão por essa área, guardarei seus ensinamentos para sempre no coração.

À equipe SAG-UEL. Mais especificamente, ao Jonas Matos, por todo o acolhimento e momentos de descontração. À Me. Maria Eliane Longhi Barroso, por todo o carinho, atenção e paciência, espero um dia ser uma profissional tão dedicada e uma pessoa tão bondosa quanto você. E às minhas queridas amigas e colegas de laboratório, Emanuely, Isabella, Júlia, Luiza e Lyvia, que estiveram ao meu lado durante todo o processo e fizeram os meus dias mais leves e felizes.

Às amigas que a Biologia me deu, Camila, Laura e Gabriely, por todos os trabalhos, provas, risadas e conselhos, não havia pessoas melhores para compartilhar esses últimos 5 anos. Ao meu amor e confidente, Guilherme Zago, que esteve comigo nos momentos bons e ruins. E às minhas irmãs do coração, Duda, Ashley e Louhaine, que estão comigo desde o início e foram um ponto de escape, principalmente nos fatídicos anos pandêmicos.

À minha família amada e querida. Aos meus pais Jorge e Carolina e ao meu irmão João Victor, que são as pessoas que mais me apoiam e sempre estão ao meu lado comemorando minhas vitórias e me amparando nas derrotas, obrigada por serem minha base! À minha madrinha, Maria Alice, e a todos os meus tios, tias,

primos e primas, minha saudade de vocês é esmagadora. Não posso deixar de agradecer à minha família de Londrina, meus tios Luciana e Leandro, e meus primos Pedro e Bernardo, por me acolherem como uma filha/irmã. E aos meus avós, Rose e Ubiratan, por prepararem o terreno para que eu pudesse chegar aonde estou hoje. Em especial, à vó Vera e o vô Jorge, por me mostrarem um amor tão puro e natural.

RAPOSO, Maria Clara Chita. **Inserção intracromossômica herdada no cromossomo X: Estudo de caso de um rearranjo complexo e suas implicações.** 2025. 57 fls. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2025.

RESUMO

Este trabalho apresenta a análise citogenética de um caso raro envolvendo uma possível inserção intracromossômica no cromossomo X, identificada em um paciente do sexo masculino com atraso global do desenvolvimento, características dismórficas e alterações comportamentais. O estudo foi realizado a partir de dados do Serviço de Aconselhamento Genético da Universidade Estadual de Londrina (SAG-UEL), utilizando cariótipos obtidos por cultura de linfócitos e técnica de bandamento G. A análise revelou o cariótipo 46,Y,del(X)(p22.1) no paciente, e exame subsequente da mãe indicou o cariótipo 46,X,der(X)del(X)(p22.1)add(X)(q22?), sugerindo a herança materna da alteração. Os achados citogenéticos nos cromossomos X dos dois indivíduos e a presença de material adicional sustentam a hipótese de um rearranjo cromossômico complexo compatível com inserção intracromossômica. A disparidade fenotípica entre mãe e filho pode estar relacionada a microalterações adquiridas na meiose ou à inativação preferencial do X alterado na mãe, o que atenuaria a expressão clínica. Fatores ambientais gestacionais também são considerados como agravantes no caso do menino. O estudo destaca a importância da investigação citogenética em casos de atraso do desenvolvimento e sugere que a utilização de técnicas moleculares, como array-CGH, é fundamental para confirmar a hipótese diagnóstica. A elucidação de casos como este contribui para um aconselhamento genético mais preciso e para o entendimento das correlações genótipo-fenótipo em alterações estruturais raras do cromossomo X.

Palavras-chave: Genética; Citogenética humana; Alteração cromossômica estrutural; Rearranjo cromossômico complexo; Inserção intracromossômica; Cromossomo X.

RAPOSO, Maria Clara Chita. **Inherited intrachromosomal insertion on the X chromosome: Case report of a complex rearrangement and its implications.** 2025. 57 pgs. Final Dissertation (Biological Sciences Undergraduation) – Londrina State University, Londrina. 2025.

ABSTRACT

This study presents the cytogenetic analysis of a rare case involving a possible intrachromosomal insertion on the X chromosome, identified in a male patient with global developmental delay, dysmorphic features, and behavioral abnormalities. The analysis was conducted using data from the Genetic Counseling Service at the State University of Londrina (SAG-UEL), based on karyotypes obtained through lymphocyte culture and G-banding technique. The patient's karyotype was 46,Y,del(X)(p22.1), and subsequent testing of the mother revealed 46,X,der(X)del(X)(p22.1)add(X)(q22?), suggesting a maternal inheritance of the rearrangement. The cytogenetic findings on their X chromosomes and the presence of additional material support the hypothesis of a complex chromosomal rearrangement consistent with an intrachromosomal insertion. The phenotypic discrepancy between mother and son may be related to microalterations acquired during meiosis or to preferential X-inactivation in the mother, which may have mitigated clinical expression. Gestational environmental factors are also considered potential aggravating elements in the child's condition. This study highlights the relevance of cytogenetic investigation in developmental delay cases and suggests that molecular techniques, such as array-CGH, are essential to confirm the diagnostic hypothesis. Clarifying such events is crucial for providing accurate genetic counseling and for better understanding genotype-phenotype correlations in rare structural alterations of the X chromosome.

Keywords: Genetics; Human cytogenetics; Structural chromosome alteration; Complex chromosome rearrangement; Intrachromosomal insertion; X chromosome.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	3
2.1 Citogenética	3
2.2 Citogenética humana	3
2.3 Alterações cromossômicas	7
2.3.1 Alterações cromossômicas estruturais	8
2.3.1.1 Alterações cromossômicas estruturais desbalanceadas	9
2.3.1.2 Alterações cromossômicas estruturais balanceadas	10
2.4 Rearranjos cromossômicos complexos	11
2.4.1 Inserção cromossômica	12
2.4.1.1 Efeitos de hereditariedade da inserção intracromossômica.....	13
2.5 Cromossomo X	14
2.5.1 Inativação do cromossomo X	15
2.5.2 Alterações estruturais no cromossomo X	19
2.6 Aconselhamento genético	19
3. MATERIAL E MÉTODOS	22
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
4.1 Resultados	23
4.1.1 Encaminhamento e histórico do paciente	23
4.1.2 Emissão do laudo e investigação familiar	24
4.2 Discussão	27
4.2.1 Hipótese de inserção intracromossômica	28
4.2.2 Relação genótipo-fenótipo entre mãe e filho	30
4.2.2.1 Cenário 1 – Hereditariedade da mutação cromossômica balanceada no genótipo materno	31
4.2.2.2 Cenário 2 – O fenótipo da mãe é mais brando devido à inativação preferencial do X afetado	32
4.2.2.3 Cenário 3 – Consequência da exposição à tóxicos e agressões durante a gravidez	34
4.2.2.4 Outros cenários possíveis	35
5. CONCLUSÕES.....	37
REFERÊNCIAS	38

1. INTRODUÇÃO

A citogenética é o campo da genética responsável pelo estudo dos cromossomos e suas anomalias (Jorde, 2017). Em seres humanos, essa área ganhou relevância a partir da década de 1950, quando pesquisadores na Suécia e na Inglaterra permitiram a visualização do cariótipo humano, composto por 46 cromossomos organizados em 23 pares (Borges-Osório; Robinson, 2013). A partir dessas descobertas, tornou-se possível identificar diversas anomalias no genoma humano, denominadas alterações cromossômicas (Maluf *et al.*, 2011).

Tais alterações podem ser classificadas em numéricas ou estruturais, conforme envolvam a quantidade ou a configuração dos cromossomos. As alterações estruturais subdividem-se em balanceadas ou desbalanceadas, a depender da ocorrência ou não de ganho/perda de material genético (Pierce, 2016).

Um exemplo de anomalia estrutural balanceada é a inserção, um tipo de rearranjo cromossômico complexo (Kang *et al.*, 2010) no qual um segmento é removido de sua posição original e inserido anormalmente no mesmo cromossomo (inserção intracromossômica) ou em outro não-homólogo (intercromossômica) (Gu *et al.*, 2016). No caso das inserções intracromossômicas, a transmissão ao longo das gerações pode trazer consequências ruins aos descendentes, especialmente devido a erros durante o *crossing-over* na meiose, podendo resultar em gametas portadores de rearranjos desbalanceados (Xanthopoulou *et al.*, 2010).

O cromossomo X é de particular interesse em estudos citogenéticos, especialmente por seu envolvimento em doenças ligadas ao sexo e alterações estruturais específicas. Seu mecanismo de inativação, descrito inicialmente por Mary Lyon em 1961, atua como forma de compensação de dose gênica entre os sexos, além de tornar indivíduos do sexo feminino (XX) mosaicos, em virtude da inativação

aleatória de um dos cromossomos X (Disteche; Berletch, 2015; Wutz; Valencia, 2015). Esse processo pode exercer um efeito modulador no fenótipo de portadoras de alterações ligadas ao X, atenuando a expressão clínica de determinadas condições genéticas (Nicolì *et al.*, 2022).

Diante desse contexto, o presente trabalho tem como objetivo propor hipóteses sobre uma alteração estrutural rara no cromossomo X de um paciente do sexo masculino, investigar sua origem e os possíveis mecanismos envolvidos em sua formação. Busca-se, assim, oferecer subsídios para um diagnóstico mais preciso, que possa orientar a família quanto a estratégias terapêuticas e de aconselhamento genético.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Citogenética

Após a disseminação dos trabalhos de Mendel acerca da hereditariedade, cientistas no mundo todo se interessaram por descobrir onde as informações genéticas se encontravam nas células. Em 1866, Haeckel já propunha que o núcleo era o principal agente da herança e, catorze anos depois, Flemming observou a atividade dos, posteriormente, denominados cromossomos durante a mitose (Guerra, 1988).

No início do século XX, Walter Sutton e Theodor Boveri propuseram a Teoria Cromossômica da Herança, na qual os genes estariam presentes em estruturas que foram nomeadas cromossomos pelo médico Heinrich Wilhelm Waldeyer em 1888 (Griffiths *et al.*, 2022). Dessa forma, Sutton uniu a citologia com a genética, denominando o estudo dos cromossomos como citogenética (Maluf *et al.*, 2011).

Graças aos experimentos do biólogo geneticista Thomas Hunt Morgan com *Drosophila melanogaster*, a teoria cromossômica da herança ganhou destaque e incentivou um número ainda maior de cientistas a se dedicarem a esse ramo da genética (Griffiths *et al.*, 2022). Atualmente, a citogenética abrange qualquer estudo relacionado aos cromossomos, seja de forma isolada ou em conjunto, incluindo aspectos como morfologia, organização, função, replicação, bem como suas variações e evolução (Guerra, 1988).

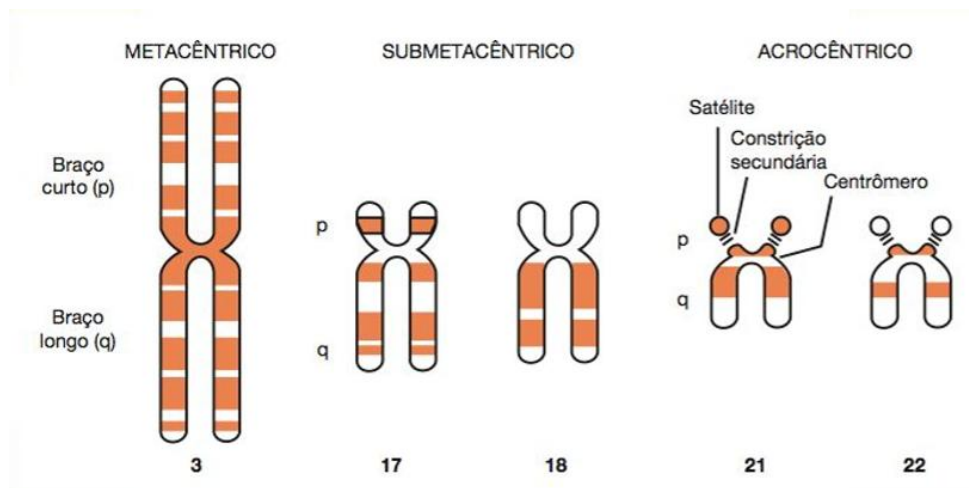
2.2 Citogenética humana

Por volta da década de 50, os estudos focados em citogenética humana ganharam mais força. Pois foi nesse momento que Joe Hin Tijo e Levan fizeram importantes contribuições aos métodos de cultura de células ao incluir, antes da

colheita, o tratamento com colchicina e solução hipotônica. Assim, eles puderam relatar com exatidão que o número de cromossomos humanos era 46, e não 48 como descrito na literatura (Maluf *et al.*, 2011).

Dentre os 46 cromossomos humanos, foi possível classificar três subtipos – metacêntrico, submetacêntrico e acrocêntrico (Figura 1) – com base na posição do centrômero (Borges-Osório; Robinson, 2013).

Figura 1 – Classificação dos cromossomos humanos



Fonte: Gelehrter *et al.*, 1998.

Tal descoberta permitiu o avanço no estudo de diversas anomalias genéticas, dando início a era da citogenética clínica (Maluf *et al.*, 2011). Lejeune e colaboradores, em 1959, puderam identificar uma trissomia envolvendo o menor cromossomo do cariótipo humano em indivíduos que compartilhavam os mesmos sinais clínicos (Lejeune *et al.*, 1959), estabelecendo pela primeira vez a relação entre uma variação no número de cromossomos e uma condição clínica, caracterizando, assim, a Síndrome de Down (47,XX,+21 ou 47,XY,+21). Ao mesmo tempo, Ford e colaboradores e Jacobs e Strong relataram síndromes envolvendo os cromossomos

sexuais, sendo elas a Síndrome de Turner (45,X), Síndrome de Klinefelter (47,XXY) e Síndrome do Triplo X (47,XXX), respectivamente (Ford *et al.*, 1959; Jacob; Strong, 1959).

A descoberta do sexo cromossômico e das síndromes sexuais contribuiu na identificação de uma estrutura presente nas células de indivíduos do sexo feminino, denominada cromatina do X ou corpúsculo de Barr, descrita por Barr e Bertram em 1949 (Barr; Bertram, 1949). Posteriormente, Mary Lyon apresentou uma proposta sobre o mecanismo de inativação do cromossomo X (Lyon, 1961). A proposta apresentada por ela de heterocromatinização facultativa do cromossomo X, que ficou conhecida como a hipótese de Lyon, descreve um processo fundamental para compreender as síndromes sexuais relacionadas a esse cromossomo (Maluf *et al.*, 2011).

O aspecto limitado das técnicas empregadas restringia o estudo ao tamanho dos cromossomos e a posição dos centrômeros, tornando impossível identificar com precisão cada cromossomo individualmente ou rearranjos mais complexos dentro dos cariótipos (Maluf *et al.*, 2011). Foi então que, em 1970, Caspersson e colaboradores, baseando-se na pesquisa em cromossomos vegetais, conseguiram produzir um padrão único de bandeamento para cada par de cromossomos humanos (Caspersson *et al.*, 1970; Maluf *et al.*, 2011).

O aprimoramento dessas técnicas permitiu a criação de um protocolo bem definido de cultura celular e bandeamento cromossômico. Na cultura temporária de linfócitos de sangue periférico descrito por Moorhead *et al.* (1960), o sangue coletado é armazenado em meio de cultura contendo soro bovino fetal, uma vez que este possui a suplementação ideal para o crescimento e multiplicação celular. Juntamente de fitohemaglutinina, componente responsável por estimular a

desdiferenciação dos linfócitos, induzindo a divisão mitótica.

Utiliza-se, também, colchicina, composto capaz de inibir a formação das fibras do fuso mitótico ao se ligar à tubulina dos microtúbulos, bloqueando sua polimerização e “congelando” as células na metáfase, fase na qual os cromossomos se encontram mais condensados, auxiliando na sua visualização. A adição da solução hipotônica de cloreto de potássio, por sua vez, induz a turgescência celular por osmose, facilitando o rompimento da membrana plasmática durante a fixação em lâmina de vidro, o que permite melhor espalhamento dos cromossomos.

Na técnica de bandeamento G segundo Scheres (1972), é utilizada a enzima proteolítica tripsina para degradar as proteínas cromossômicas, garantindo, assim, o padrão de bandas transversais, claras e escuras, a presença e a posição das bandas permitem a identificação de alterações cromossômicas. As regiões claras são ricas em genes ativos e em bases guanina e citosina, enquanto as regiões escuras, mais pobres em genes ativos, são compostas principalmente por adenina e timina, o que permite a uma maior adesão do corante Giemsa (Kasahara, 2009).

A partir disso, foi definida uma ampla gama de anormalidades e síndromes cromossômicas, incluindo aneuploidias, deleções, microdeleções, translocações, inversões, inserções e mosaicos. Nesse sentido, houve também uma crescente identificação de rearranjos e anomalias citogenéticas ligadas a neoplasias, bem como uma variedade aparentemente infinita de rearranjos específicos a pacientes individuais ou famílias (Maluf *et al.*, 2011). O avanço tecnológico permitiu a visualização de regiões cada vez menores do cariótipo, abrindo caminho para a citogenética molecular e aplicação de técnicas como a hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) descrita por Pardue e Gall (1969) e John *et al.* (1969).

O avanço nessa área tem representado ferramentas poderosas na saúde

única, empregada nos diversos serviços de aconselhamento genético em todo o mundo, auxiliando famílias a entender as situações que envolvem síndromes cromossômicas e tomarem decisões mais conscientes sobre o futuro.

2.3 Alterações cromossômicas

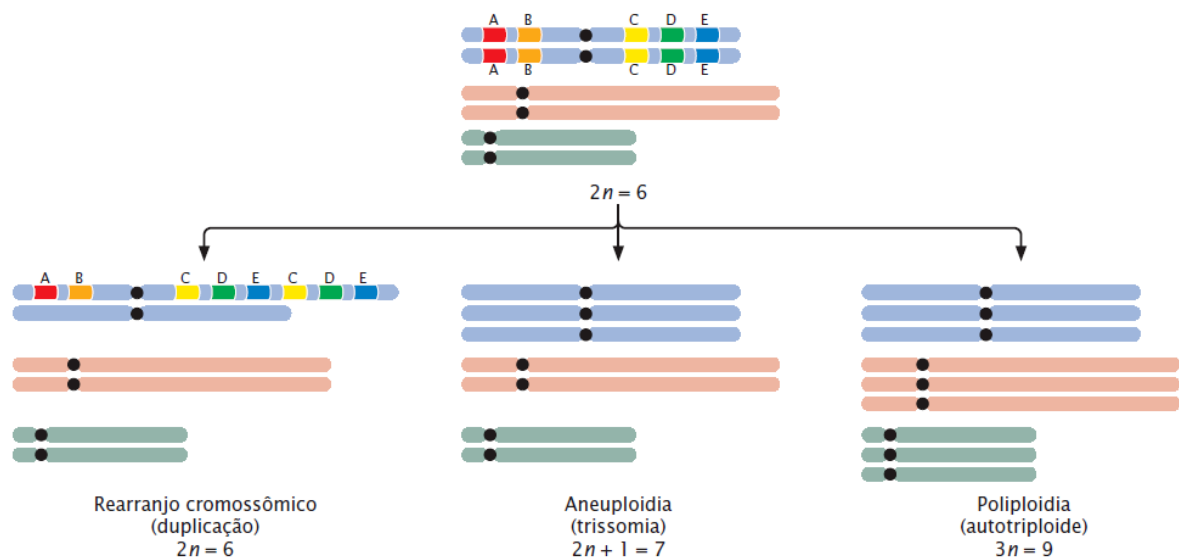
O conjunto cromossômico característico de uma determinada espécie é denominado cariótipo (Borges-Osório; Robinson, 2013). Em seres humanos, qualquer alteração em sua composição pode ser classificada como uma anomalia, apresentando uma incidência global de aproximadamente um para cada 154 nascidos vivos (Thompson; Thompson, 2016). Elas podem ser a causa do desenvolvimento de indivíduos com anormalidades físicas, psicológicas ou até inviáveis, já que perdas ou ganhos de segmentos cromossômicos, mesmo que mínimos, podem comprometer o equilíbrio genômico e cromossômico (Borges-Osório; Robinson, 2013).

Alterações cromossômicas podem ser divididas em duas categorias: numéricas e estruturais (Figura 2). Alterações de caráter numérico envolvem variações na quantidade de cromossomos, elas são classificadas como aneuploidias ou poliploidias (McFeely, 1993). A presença de conjuntos adicionais completos de cromossomos define a poliploidia, uma condição extremamente rara em animais, mas frequentemente observada em plantas (Snustad; Simmons, 2017). Por outro lado, as aneuploidias afetam apenas uma parte do genoma, resultando em um déficit ou excesso de um cromossomo ou de um segmento cromossômico (Snustad; Simmons, 2017).

Outro tipo de alteração encontrada nos cromossomos é a estrutural, no qual há a realocação, perda ou duplicação de um segmento de maneira anormal,

caracterizando um rearranjo cromossômico (Snustad; Simmons, 2017). Além disso, tanto alterações estruturais quanto numéricas podem estar associadas a casos de mosaicismo. Um indivíduo é considerado um mosaico genético quando apresenta mais de uma linhagem celular com cariótipos distintos (Borges-Osório; Robinson, 2013), geralmente derivada da não disjunção nas divisões mitóticas pós-zigóticas iniciais (Thompson; Thompson, 2016).

Figura 2 – Tipos de mutações cromossômicas



Fonte: Pierce, 2016.

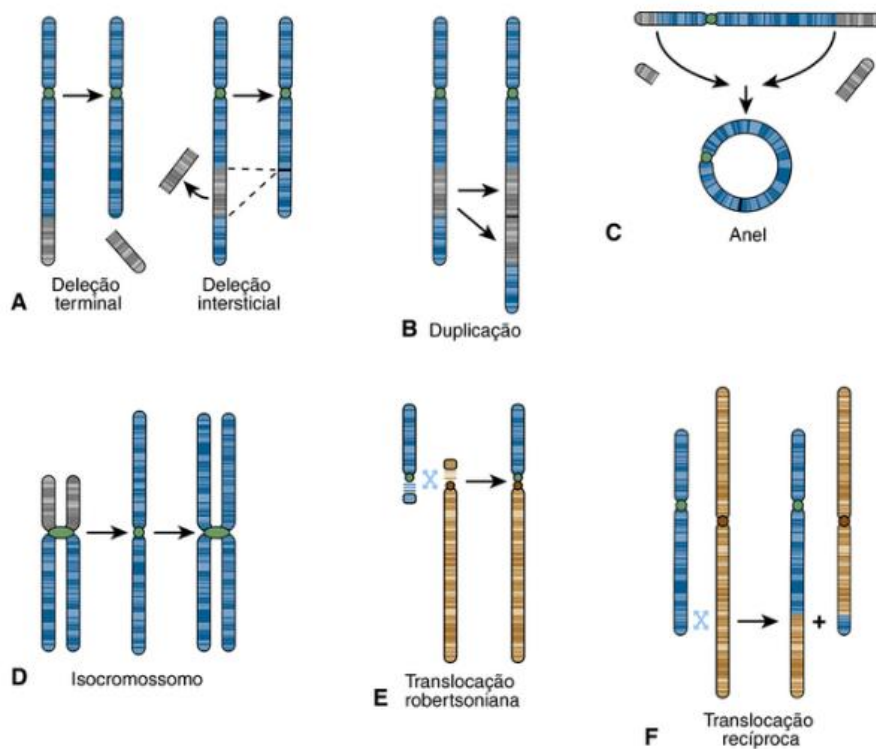
Considerando que o objeto de estudo do presente trabalho são as alterações estruturais, os próximos tópicos são dedicados a apresentar uma definição mais detalhada sobre esse fenômeno.

2.3.1 Alterações Cromossômicas Estruturais

Alterações estruturais ou rearranjos cromossômicos são mutações que modificam a estrutura dos cromossomos (Pierce, 2016). Essas alterações resultam

de uma ou mais quebras cromossômicas, seguidas de uma reconfiguração anormal envolvendo um ou mais cromossomos (Borges-Osório; Robinson, 2013) (Figura 3). As quebras podem surgir de forma espontânea ou induzidas por agentes externos, como radiações, substâncias químicas, drogas ou vírus (McFeely, 1993). Essas alterações também podem ser classificadas como balanceadas ou desbalanceadas.

Figura 3 – Principais alterações cromossômicas estruturais



Fonte: Thompson; Thompson, 2016.

2.3.1.1 Alterações Cromossômicas Estruturais Desbalanceadas

Uma alteração estrutural é denominada desbalanceada quando há perda ou ganho de material genético no genoma, ocorrendo em aproximadamente um a cada 1.600 nascidos vivos (Thompson; Thompson, 2016).

A deleção, por exemplo, refere-se à ausência de um segmento cromossômico, geralmente resultando em haploinsuficiência gênica, ou seja, uma

única cópia do gene não é suficiente para desempenhar sua função adequadamente (Thompson; Thompson, 2016). Síndromes genéticas como Cri-du-chat, Wolf-Hirschhorn, Williams-Beuren e Prader-Willi são caracterizadas, comumente, por deleções cromossômicas (Pierce, 2016).

A duplicação, por sua vez, envolve a presença de uma cópia extra de um segmento cromossômico, o que pode interferir no pareamento cromossômico durante a meiose (Pierce, 2016). Ambos os tipos de alterações desbalanceadas podem surgir como consequência de um *crossing-over* desigual, em que não ocorre o alinhamento correto dos segmentos cromossômicos, resultando em uma dosagem gênica desequilibrada (Pierce, 2016).

Além disso, outras alterações menos comuns como cromossomo marcador (estruturas pequenas, não identificáveis), cromossomo em anel (ocorrem quando quebras nas extremidades do cromossomo se unem formando uma estrutura em anel), isocromossomo (no qual um dos braços está ausente e o outro é duplicado de maneira espelhada) e cromossomo dicêntrico (quando dois segmentos cromossômicos se fundem pelas extremidades, resultando em uma estrutura com dois centrômeros) podem ser consideradas rearranjos desbalanceados (Thompson; Thompson, 2016).

2.3.1.2 Alterações Cromossômicas Estruturais Balanceadas

Por outro lado, as alterações estruturais balanceadas não apresentam perda ou ganho visível de material genético, sendo geralmente associadas à fenótipos mais brandos. Os exemplos mais comuns são a inversão e a translocação. A primeira caracteriza-se por duas quebras cromossômicas, seguidas da reconstituição do segmento de maneira invertida (Thompson; Thompson, 2016). Elas

podem ser classificadas como pericêntricas ou paracêntricas, dependendo do envolvimento ou não do centrômero (Pierce, 2016).

A translocação, por sua vez, refere-se à transferência de segmentos de DNA entre cromossomos não-homólogos (Thompson; Thompson). Esse evento pode ser classificado em dois tipos principais – translocação recíproca e translocação não recíproca – dependendo se haverá troca mútua ou não de segmentos (McFeely, 1993).

Tanto as inversões quanto as translocações podem dificultar o pareamento cromossômico durante a meiose e, no momento do *crossing-over*, levar à formação de gametas anormais, desbalanceados, resultando em descendentes inviáveis (Pierce, 2016). Por fim, dependendo do local de quebra dessas alterações, genes importantes podem ser afetados comprometendo sua função (Pierce, 2016).

2.4 Rearranjos Cromossômicos Complexos

Quando uma alteração estrutural envolve três ou mais pontos de quebra citogeneticamente visíveis ela é considerada um rearranjo cromossômico complexo (RCC) (Schuy *et al.*, 2022). Apesar de extremamente raros, com incidência de 1:5000 nascidos vivos (Chudley *et al.*, 1974), a taxa de detecção de RCCs tem aumentado devido ao avanço tecnológico em técnicas de citogenética molecular (Poot, 2015). A frequência populacional de RCCs pode ser maior do que se imagina, uma vez que muitos casos não apresentam um fenótipo aparente (Poot, 2015). Alguns exemplos de RCCs podem ser inversões associadas a CNVs (do inglês, *Copy Number Variations*), translocações que afetam mais de 2 cromossomos e inserções cromossômicas (Poot, 2015).

2.4.1 Inserção cromossômica

Inserções cromossômicas ocorrem quando o segmento de um cromossomo é removido de sua posição original e integrado em uma região intersticial de outro cromossomo não-homólogo (inserção intercromossômica) ou, então, em um local diferente do mesmo cromossomo (inserção intracromossômica) (Gu *et al.*, 2016). Elas podem ser classificadas como rearranjos cromossômicos complexos devido à presença de três ou mais pontos de quebra (Kang *et al.*, 2010), e, também como rearranjos genômicos complexos, já que envolvem múltiplos rearranjos simples e apresentam duas ou mais junções de quebra no DNA (Liu, 2012; Carvalho; Lupski, 2016).

As inserções intracromossômicas, mais especificamente, consistem no deslocamento de um segmento cromossômico para uma nova posição dentro do mesmo cromossomo. Se essa transferência for de um braço para o outro, é classificada como inserção extraradial ou pericêntrica. Já, quando o deslocamento ocorre dentro de um único braço cromossômico, é denominada inserção intraradial ou paracêntrica. Além disso, a posição do segmento inserido pode ser mantida ou invertida em relação ao centrômero (Madan; Menko, 1992).

A partir de técnicas citogenéticas, a incidência de inserções microscopicamente visíveis era de 1 em 80.000 nascidos vivos (Van Hemel; Eussen, 2000). Porém, com o uso de ferramentas como o *Array-CGH* combinado com FISH, foi possível determinar que esses eventos são mais frequentes, com uma incidência de 1 para 500 indivíduos testados (Kang *et al.*, 2010). Em estudos recentes, Nowakowska *et al.* (2011) demonstraram como inserções balanceadas encontradas nos genitores podem gerar descendentes com CNVs intersticiais associadas à infertilidade e atraso de desenvolvimento.

As consequências associadas às inserções podem variar dependendo do tamanho, do conteúdo gênico e da orientação do fragmento inserido (Gu *et al.*, 2016). Genes podem ser afetados de diversas maneiras: pela duplicação ou deleção de segmentos, o que pode levar ao aumento ou redução da expressão gênica; ou pela interrupção de genes, resultando em ganho ou perda de função. Além disso, deleções ou duplicações em regiões adjacentes a um gene podem causar expressão gênica anormal devido a efeitos de posição (Kang *et al.*, 2010).

Em inserções balanceadas, são raros os efeitos fenotípicos, exceto em casos que o ponto de quebra afete um gene de efeito dominante (Higgins *et al.*, 2008). Por outro lado, o risco de gerar descendentes com desequilíbrios cromossômicos varia de 15% a 50% (Madan; Menko, 1992). Nas inserções intercromossômicas, os produtos desbalanceados resultam predominantemente de segregação irregular. Enquanto nas inserções intracromossômicas, são decorrentes de eventos de recombinação (Blanchard *et al.*, 2014).

2.4.1.1 Efeitos de hereditariedade da inserção intracromossômica

Indivíduos portadores de inserções intracromossômicas equilibradas são, comumente, fenotipicamente normais, mas apresentam risco de segregação meiótica desequilibrada devido erros de *crossing-over*. Durante a meiose, os diferentes padrões de segregação podem gerar gametas equilibrados ou desequilibrados em função de deleções ou duplicações do segmento inserido. Como esse tipo de anormalidade estrutural não envolve segmentos recíprocos, a segregação meiótica isoladamente pode resultar em monossomia ou trissomia parcial (Xanthopoulou *et al.*, 2010).

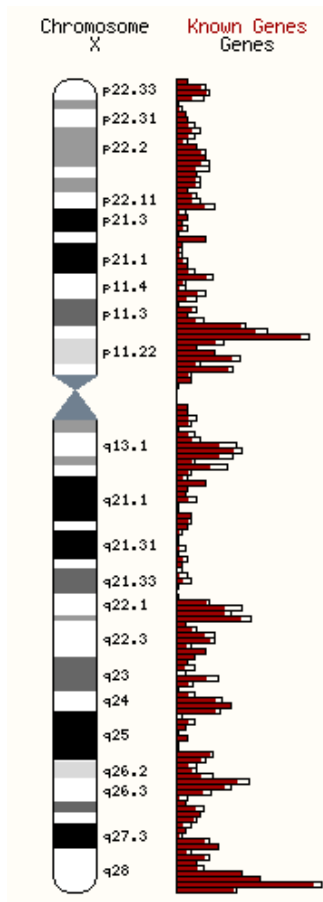
O risco genético associado depende do tamanho do fragmento de inserção,

do cromossomo afetado e da localização dos pontos de quebra, além da distância em relação ao centrômero (Xanthopoulou *et al.*, 2010). Quanto maior a distância do segmento centromérico, em relação ao comprimento total do cromossomo, maior a probabilidade de eventos de *crossing-over*, o que pode gerar cromossomos recombinantes desbalanceados (Xanthopoulou *et al.*, 2010). Assim, segmentos menores e com pontos de quebra e inserção mais próximos do centrômero têm maior probabilidade de serem tolerados nos estados trissômico ou monossômico, aumentando a chance de uma prole desbalanceada viável (Doheny *et al.*, 1997).

2.5 Cromossomo X

O cromossomo X possui estrutura submetacêntrica de tamanho médio com 155,27Mb, representando cerca de 5% do genoma humano haploide (Li, 2011) (Figura 4). Dentre seus genes, encontram-se aqueles que realizam função gonadal e hormonal, os que determinam características independentes do sexo e, ainda, alguns relacionados ao desenvolvimento mental (Maluf *et al.*, 2011). Somando com os elementos transponíveis, há um total de 1965 genes (Li, 2011).

Figura 4 – Idiograma do Cromossomo X, evidenciando as regiões que apresentam maior densidade de genes conhecidos



Fonte: https://may2009.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Chromosome?r=X:1-154913754

2.5.1 Inativação do cromossomo X

Em 1961, Mary Lyon, estudando mutações de genes ligados ao X em camundongos, formulou a hipótese de Inativação do Cromossomo X (ICX). Ela interpretou que a cor variada da pelagem desses animais era devido ao crescimento de diferentes células com um dos cromossomos X silenciados aleatoriamente (Lyon, 1961). Segundo Lyon, esse mesmo fenômeno seria aplicável aos seres humanos e outros mamíferos (Lyon, 1962).

A principal função da inativação do X é promover a compensação de dose, ou seja, igualar a expressão desse cromossomo entre indivíduos XX e XY (Disteche;

Berletch, 2015). Esse mecanismo também previne a superexpressão de genes ligados ao X em células femininas (Lin *et al.*, 2011) e, uma vez estabelecido aleatoriamente em um dos X durante o início do desenvolvimento embrionário, o padrão de inativação é transmitido em todas as células somáticas descendentes da mesma linhagem (Disteche; Berletch, 2015). Por esse motivo, indivíduos do sexo feminino são considerados mosaicos para genes ligados ao X, uma vez que apresentam duas populações celulares distintas, cada uma com cromossomos X funcionais de origens parentais diferentes (Wutz; Valencia, 2015).

A ICX acontece no início do desenvolvimento embrionário (Monk *et al.*, 1987; Disteche; Berletch, 2015), começando logo após a implantação do embrião (Fang *et al.*, 2019). O cromossomo não inativado (seja o materno ou paterno) se mantém expresso em toda a linhagem celular durante o desenvolvimento até a idade adulta (Fang *et al.*, 2019). Já o cromossomo X silenciado apresenta-se na forma de Corpúsculo de Barr (Galupa; Heard, 2018), uma estrutura condensada encontrada na periferia do núcleo das células femininas descrita por Barr e Bertram (Barr; Bertram, 1949).

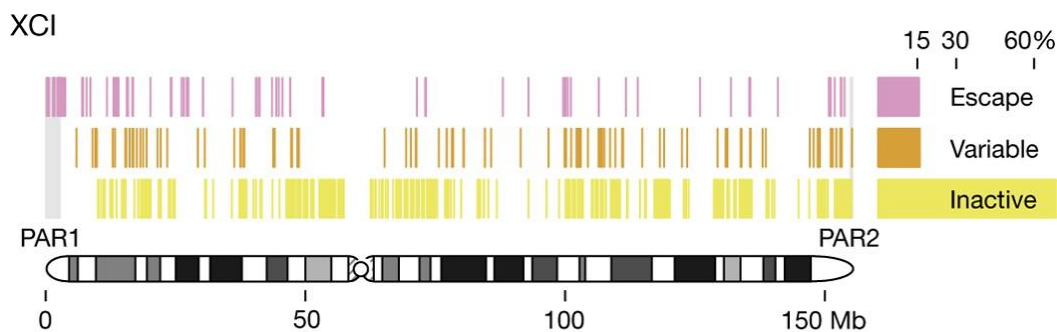
O *locus* que controla a inativação do cromossomo X é denominado Centro de Inativação do X (CIX) e está localizado entre as regiões Xq13.1 e Xq13.2 (Pereira; Dória, 2021). Essa região só pode ser acionada na presença de duas cópias (Galupa; Heard, 2018) e abriga genes agrupados e sequências regulatórias envolvidas no processo de inativação (Pereira; Dória, 2021).

Dentre esses genes, destaca-se o *XIST*, responsável por produzir um RNA longo não-codificante (lncRNA) e desencadear o processo de inativação (Galupa; Heard, 2018; Disteche; Berletch, 2015). Para isso, o lncRNA *XIST* se espalha em atuação *cis* ao longo do X a ser inativado causando uma cascata de alterações

epigenéticas que resultam na heterocromatinização do cromossomo, reconhecido nas lâminas citológicas como Corpúsculo de Barr (Pinter *et al.*, 2012; Payer, 2016; Posynick; Brown, 2019). Portanto, a presença e funcionalidade do gene *XIST* é indispensável para que a inativação do cromossomo X ocorra de forma adequada (Bicocchi *et al.*, 2005).

Segundo Lyon, alguns genes, provavelmente localizados na região pseudoautosômica de pareamento entre o X e o Y, seriam capazes de escapar da inativação (Lyon, 1962). Posteriormente, foi constatado que cerca de 15% dos genes encontrados no cromossomo X humano conseguem escapar desse mecanismo (Berletch *et al.*, 2010). Os padrões de genes que escapam da inativação variam de acordo com o indivíduo, sua idade, os tipos celulares e os tecidos (Tukiainen *et al.*, 2017; Carrel; Willard, 2005) (Figura 5).

Figura 5 – Padrão de inativação de genes do Cromossomo X

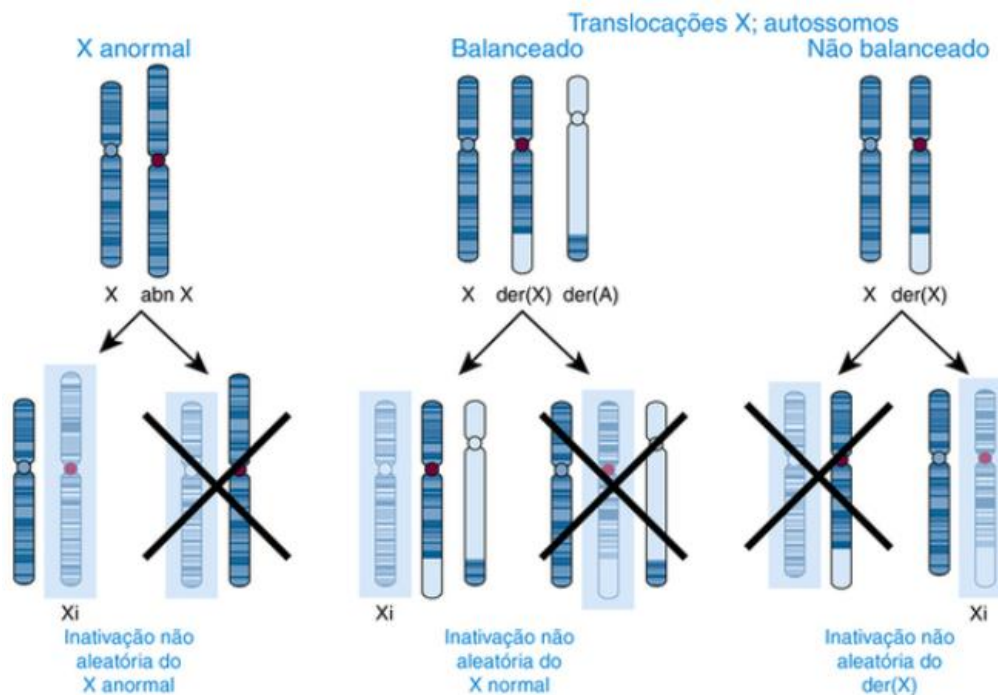


Fonte: Tukiainen *et al.*, 2017

A seleção do cromossomo X inativado geralmente ocorre de forma aleatória, resultando em uma proporção esperada de 50:50 entre os cromossomos de origem materna e paterna (Nicolì *et al.*, 2022). No entanto, fatores que afetam a viabilidade celular, como mutações ou anormalidades estruturais, podem levar a uma inativação

preferencial de um dos cromossomos X (Nicoli *et al.*, 2022) (Figura 6). Nesses casos, apenas a cópia materna ou paterna do cromossomo X será expressa em todas as células do indivíduo.

Figura 6 – Diferentes padrões de inativação preferencial do cromossomo X



Fonte: Thompson; Thompson, 2016.

A inativação enviesada do cromossomo X geralmente atua como um mecanismo de proteção contra o desenvolvimento de doenças. No entanto, quando a inativação recai preferencialmente sobre o alelo mutado, podem surgir manifestações clínicas com diferentes graus de gravidade e penetrância (Wutz; Valencia, 2015). Essa assimetria na ICX é classificada em dois padrões: primário, quando é estabelecida no início do processo de inativação, e secundário, quando resulta de uma seleção celular posterior a favor ou contra a expressão de um dos cromossomos X (Clerc; Avner, 2006).

2.5.2 Alterações Estruturais no Cromossomo X

Desequilíbrios genômicos, deleções ou duplicações do cromossomo X têm um impacto mais severo em homens do que em mulheres. Em homens, apenas deleções em algumas regiões específicas do cromossomo X são toleradas. Já nas mulheres, os desequilíbrios do cromossomo X resultam em fenótipos variáveis, mas são mais comumente toleradas (Li, 2011).

Em geral, deleções parciais de Xp em homens causam síndromes de deleção de genes contíguos, como Distrofia Muscular de Duchenne, Síndrome de Kallmann, albinismo ocular e hipoplasia adrenal congênita (Lonardo *et al.*, 2007; Melichar *et al.* 2006; Van Steensel *et al.*, 2008; Stanczak *et al.*, 2007). Duplicações também podem causar fenótipos graves, como reversão sexual, deficiência intelectual e outras anomalias congênitas (Cheng *et al.*, 2005; Jezela-Stanek *et al.*, 2011).

Em mulheres, a manifestação de fenótipos associados a desequilíbrios cromossômicos pode variar de assintomática a grave. Além disso, mulheres com deleções de Xp podem apresentar características da Síndrome de Turner, enquanto deleções ou rearranjos em Xq aumentam o risco de disfunção ovariana (Li, 2011). Indivíduos com rearranjos estruturais do cromossomo X frequentemente apresentam cariótipos em mosaico, comumente associados a variantes de Turner (Li, 2011).

2.6 Aconselhamento genético

Segundo a *National Society of Genetic Counselors* (2006), o aconselhamento genético (AG) é um processo que auxilia as pessoas a compreenderem e se adaptarem às implicações médicas, psicológicas e familiares relacionadas aos fatores genéticos de uma doença. Esse processo inclui: (1) a análise da história familiar e médica para estimar o risco de ocorrência ou recorrência da condição; (2)

a oferta de informações sobre hereditariedade, exames diagnósticos, opções de tratamento, prevenção, suporte e pesquisa; e (3) o fornecimento de orientação para favorecer decisões informadas e a adaptação às circunstâncias associadas ao risco da doença (Jorde, 2017).

O AG geralmente começa com a identificação da condição, etapa crucial para determinar as opções de tratamento e o risco de transmissão, que dependem diretamente da precisão do diagnóstico (Pierce, 2016). Um heredograma pode ser elaborado, e os riscos de transmissão para futuras gerações são calculados. O conselheiro orienta sobre os riscos genéticos e as opções reprodutivas disponíveis, além de esclarecer dúvidas sobre testes genéticos e auxiliar na decisão sobre sua realização (Pierce, 2016).

O aconselhamento genético pode ser dividido em dois tipos principais: prospectivo e retrospectivo. O AG prospectivo tem como objetivo prevenir o surgimento de doenças genéticas em futuras gerações, geralmente focando em famílias que apresentam algum fator de risco, mas ainda não possuem indivíduos afetados. Exemplos incluem casais em idade avançada, mães expostas à agentes teratogênicos e casamentos consanguíneos (Borges-Osório; Robinson, 2013).

Já o AG retrospectivo é realizado quando já há pelo menos um membro da família diagnosticado com a condição, visando avaliar os riscos de recorrência, orientar sobre estratégias de manejo e oferecer suporte para decisões reprodutivas e terapêuticas. Esses dois enfoques complementam-se ao abordar tanto a prevenção quanto o gerenciamento de doenças genéticas já estabelecidas (Borges-Osório; Robinson, 2013).

No Brasil, os serviços focados em AG estão, em sua maioria, ligados à cursos de pós-graduação em genética humana e/ou médica e podem ser encontrados em

hospitais e/ou instituições universitárias (Brunoni, 2002). Cerca de 85% dos serviços cadastrados na Sociedade Brasileira de Gestão do Conhecimento (SBGC) localizam-se nas regiões sul e sudeste (Marques-de-Faria *et al.*, 2004). Evidenciando, assim, um déficit na distribuição desses serviços pelo Brasil.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo a partir de informações armazenadas previamente no banco de dados do SAG-UEL. Foram analisadas fichas de entrevista, motivos de encaminhamento, fotos de metáfases cromossômicas e os laudos emitidos.

A obtenção dos cromossomos mitóticos foi realizada por meio da técnica de cultura de linfócitos de sangue periférico por Moorhead *et al.* (1960). O sangue periférico foi coletado em tubos de coleta à vácuo de 5 mL, contendo heparina. Após a coleta, 0,5 mL de sangue total foram adicionados ao meio de cultura contendo 3,5 mL de RPMI 1640 (GIBCO®, Invitrogen), 1,0 mL soro fetal bovino e 0,1 mL de fitohemaglutinina (GIBCO®, Invitrogen).

A cultura foi mantida em B.O.D. por 72h a 37°C. Quinze minutos antes do término desse período, foram adicionadas 0,3 mL de colchicina (0,0016%) (SIGMA®). Após centrifugação por 10 min a 1200 rpm e retirada do sobrenadante, foi iniciada a hipotonização das células com a adição de 5 mL de solução hipotônica de cloreto de potássio (KCl 0,075 M), seguida de homogeneização e repouso em B.O.D. por 25 minutos. As células foram fixadas em Carnoy (proporção 3:1 de metanol e ácido acético). Por fim, a suspensão celular é armazenada em solução de metanol/ácido acético (1:1), e mantido a 4°C.

Para análise dos cariótipos, as lâminas contendo cromossomos mitóticos foram submetidas ao bandamento G conforme Scheres (1972). Elas foram mergulhadas em solução de tripsina (1%) e coradas com Giemsa (3%) por 7 minutos. Para cada paciente, foram analisadas 20 metáfases em microscópio óptico Leica DM2000 e capturadas através do *software* Motic Images Plus v2.0. Os cariótipos foram montados com auxílio do *software* Lucia Karyo.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Resultados

4.1.1 Encaminhamento e histórico do paciente

Foi encaminhado ao Serviço de Aconselhamento Genético da Universidade Estadual de Londrina (SAG – UEL) um paciente do sexo masculino aos 5 anos de idade através do Sistema Único de Saúde (SUS) por apresentar atraso global de desenvolvimento neuropsicomotor e características dismórficas. Primeiramente, foi feita uma entrevista com o responsável do menino de forma remota. A mãe, de 20 anos, relatou que a criança frequenta o sistema de ensino regular, mas que ele possui algumas limitações. Suas principais queixas foram quanto ao comportamento do filho, relatando que ele apresenta muitas alterações de humor e comportamento obsessivo.

Durante a gestação, a mãe do probando fez acompanhamento pré-natal a partir do 3º mês. Porém, ela relatou exposição à fumaça tóxica proveniente do uso de substâncias por parte do parceiro, além de agressões vindas do mesmo. A jovem adulta declarou ter sofrido uma queda com lesão contusa no dorso ao final da gravidez, porém os exames realizados no hospital não apresentaram risco ao feto. A genitora relatou, também, complicações no parto do probando. O menino nasceu por meio de uma cesariana distócica e com sofrimento fetal. Segundo a mãe o processo foi laborioso, prolongado e houve pouca dilatação do colo uterino. A mãe não soube informar os valores do índice de APGAR e o paciente nasceu a termo (40 semanas).

Em relação ao pós-natal, a mãe relata que, aos 3 anos, o probando ainda não falava, engatinhou apenas aos 11 meses, sentou-se com 10, firmou a cabeça com 1 ano e só conseguiu deambular ao 2. Atualmente ele sofre de hipotonia, quedas frequentes e marcha dificultada. No quesito social, foi relatado

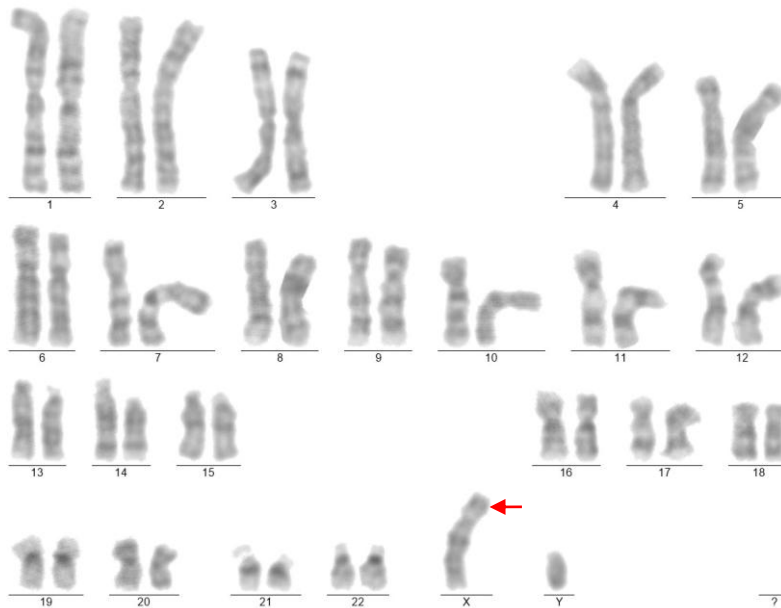
comportamento agressivo e uma tendência ao isolamento em momentos lúdicos. Com relação ao autocuidado, a criança apresenta dificuldades com hábitos de higiene e necessita de auxílio para realizar atividades de vida diária, realiza a alimentação de forma independente, mas com certa dificuldade, porém não apresenta seletividade alimentar.

Até a data da entrevista a criança frequentava o fisioterapeuta, fonoaudiólogo e pediatra desde os 3 anos e já havia comparecido a consultas com neuropediatra. Não há relatos de outros parentes com alterações genéticas, porém a responsável declarou que o pai do probando possui baixa acuidade intelectual. Ademais, o paciente possui um meio-irmão mais novo com desenvolvimento neuropsicomotor respeitando os marcos normais do desenvolvimento.

4.1.2 Emissão do laudo e investigação familiar

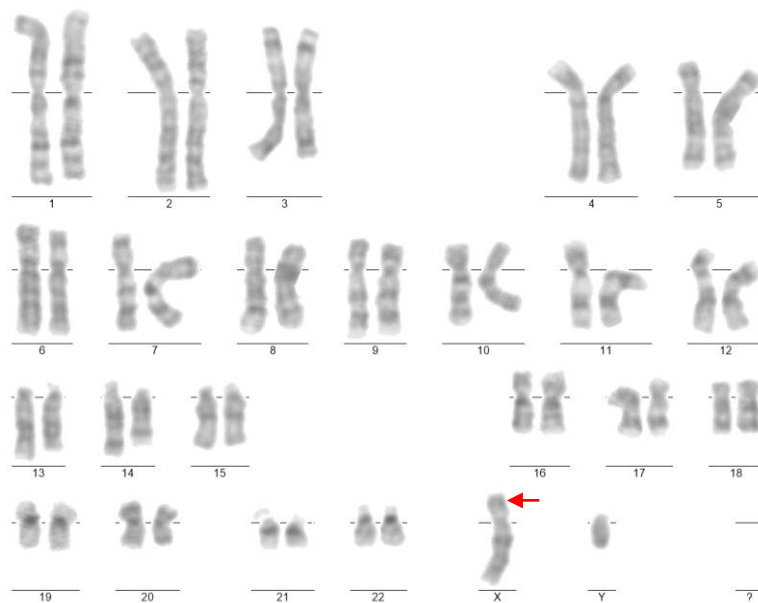
A análise citogenética das 20 metáfases do probando revelou o cariótipo 46,Y,del(X)(p22.1), evidenciando uma deleção no braço curto do cromossomo sexual de origem materna (Figuras 7 e 8). Como é procedimento do SAG-UEL, a família recebeu o laudo durante um encontro presencial com o aconselhador genético responsável pelo serviço. Neste momento, foi indicada a realização do exame à mãe do paciente devido o cromossomo no qual se encontrava a alteração e, também, por se tratar de uma variante genômica estrutural.

Figura 7 – Cariótipo do probando colocado no laudo



Fonte: SAG-UEL.

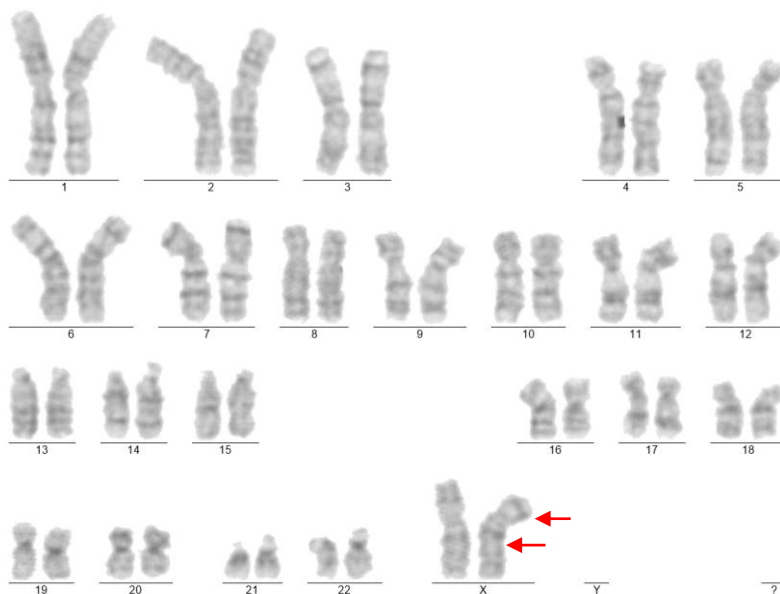
Figura 8 – Cariótipo do probando alinhado no centrômero



Fonte: SAG-UEL.

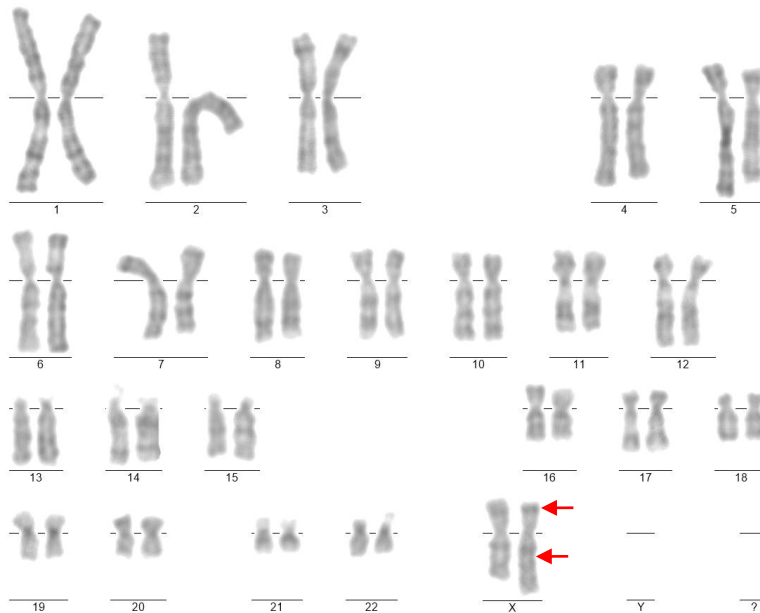
Durante o processo de devolutiva do laudo, foram evidenciados indícios de alterações fenotípicas na mãe. Aos 20 anos de idade, ela apresentou um quadro leve de deficiência intelectual e alterações de humor, fatores que também contribuíram para a recomendação do teste genético. Por conseguinte, seu exame revelou o cariótipo 46,X,der(X)del(X)(p22.1)add(X)(q22?), no qual foi possível identificar a mesma deleção encontrada no menino, além da presença de um material adicional no braço longo do cromossomo X (Figuras 9 e 10). Caracterizando, assim, um cromossomo X derivativo.

Figura 9 – Cariótipo da mãe do probando colocado no laudo



Fonte: SAG-UJEL.

Figura 10 – Cariótipo da mãe do probando alinhado no centrômero



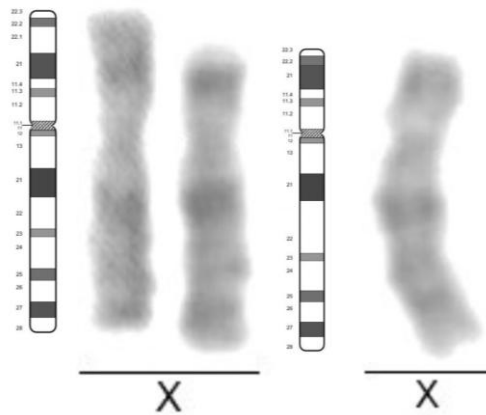
Fonte: SAG-UEL.

4.2 Discussão

Segundo o Sistema Internacional de Nomenclatura de Citogenética Humana (ISCN, 2020), um cromossomo derivativo é aquele que foi estruturalmente reconfigurado, podendo ser gerado tanto por um rearranjo envolvendo dois ou mais cromossomos, ou por múltiplas aberrações em um único cromossomo. Em todo caso, o centrômero permanece intacto.

Pode-se caracterizar a alteração do probando como herdada e não *de novo*, uma vez que sua origem é materna. Em uma análise posterior à obtenção dos cariótipos da mãe, foi possível notar que há uma grande semelhança estrutural entre os cromossomos X dos dois pacientes (Figura 11). Assim, acredita-se que o filho herdou exatamente a mesma alteração da mãe, ou seja, é provável que ele não tenha simplesmente perdido uma região do braço curto do cromossomo X.

Figura 11 – Comparação entre cromossomos X alterados da mãe e do filho, respectivamente, com idiogramas



Fonte: do autor, adaptado de ISCN 2020.

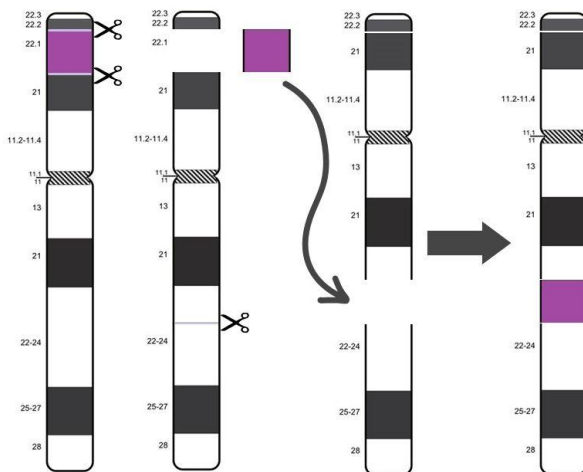
Assim, tanto a alteração da mãe, quanto a observada no cariótipo do probando podem ser consideradas como balanceadas segundo o ISCN (2020). Contudo, é importante ressaltar que, a partir do momento que houve alguma quebra cromossômica, mesmo que o segmento quebrado continue no genoma, não se pode descartar a possibilidade de alterações a nível molecular, como microdeleções e microduplicações (Thompson; Thompson, 2016).

4.2.1 Hipótese de Inserção Intracromossômica

A presença de um cromossomo derivativo contendo uma deleção e material adicional sugere a possibilidade de uma inserção intracromossômica. Dessa forma, o segmento da região p22.1 teria se reinserido na região q22 do mesmo cromossomo (Figura 12), que por envolver três quebras cromossômicas pode ser caracterizando como um rearranjo cromossômico complexo. Porém, por se tratar de duas bandas claras e devido à resolução limitada do exame realizado, não é

possível afirmar com precisão o tamanho do material adicional, sua posição, localização e origem exata.

Figura 12 – Representação de provável inserção intracromossômica ocorrida no cromossomo X alterado



Fonte: do autor, adaptado de ISCN 2020.

Em um caso estudado por Joaquim *et al.* (2023), a portadora de um cromossomo X com inserção intracromossômica da região p22.33p22.13 na região q26.1 gerou um descendente desbalanceado, apresentando duplicação no braço curto do mesmo cromossomo. Essa alteração resultou em um fenótipo semelhante ao observado neste caso, caracterizado por atraso global de desenvolvimento (incluindo atraso da fala), deficiência intelectual e transtornos comportamentais, como hiperatividade e agressividade.

Apesar de não terem sido obtidos resultados de técnicas mais avançadas, é possível que um cenário similar ao evidenciado por Joaquim *et al.* (2023) tenha acontecido. Ou seja, os segmentos afetados podem ter sofrido uma duplicação e/ou uma deleção ao serem transmitidos através das gerações, porém são necessárias

técnicas moleculares, como *Array-CGH*, para comprovar essa hipótese. É importante ressaltar que, uma vez que não foi possível coletar dados acerca dos avós do probando, ainda existe a possibilidade de que a alteração encontrada na mãe também tenha sido herdada.

Outros casos de alterações estruturais envolvendo as regiões Xq22 e Xp22 apresentaram digenesia gonadal (Grass *et al.*, 1981) e deficiência intelectual somada à atraso de desenvolvimento, hipotonia e dismorfias faciais leves (Sismani *et al.*, 2011).

4.2.2 Relação genótipo-fenótipo entre mãe e filho

Quando comparados, fica evidente que a alteração no X afetou consideravelmente mais o descendente do que a progenitora. A disparidade fenotípica entre dois indivíduos com uma alteração herdada nos levou aos seguintes cenários: 1) durante a divisão meiótica, erros no *crossing-over* podem ter causado microdeleções ou microduplicações no cromossomo herdado, agravando o quadro do filho; 2) a ação da inativação preferencial do X como a principal responsável pelo fenótipo mais brando da mãe. Em todo caso, ambos os cenários são plausíveis e podem ocorrer concomitantemente.

É importante considerar, ainda, um terceiro cenário, uma vez que, ao longo da gravidez, a progenitora foi exposta a substâncias tóxicas e episódios de agressão, fatores que podem ter contribuído para uma alteração mais severa no probando.

4.2.2.1 Cenário 1 – Hereditariedade da mutação cromossômica balanceada no genótipo materno

Se a mutação cromossômica presente na mãe for *de novo*, é provável que a alteração seja balanceada ou, no máximo, envolva a perda de um número reduzido de genes nas regiões de quebra. No entanto, devido à inserção intracromossômica, o emparelhamento anômalo dos cromossomos homólogos durante a divisão meiótica pode resultar na formação de loops e outras estruturas irregulares (Xanthopoulou *et al.*, 2010). Caso ocorra recombinação nessas regiões, há risco de gerar gametas desbalanceados, com microdeleções ou microduplicações, assim como relatado por Joaquim *et al.* (2023), o que justificaria o fenótipo mais agravado observado no probando.

Em um relato descrito por Deng *et al.* (2025), o probando herdou um cromossomo X recombinante derivativo de sua mãe, portadora de uma inversão pericêntrica no X. Os autores sugerem que essa alteração estrutural materna foi responsável por induzir deleções e duplicações no descendente, possivelmente em decorrência da formação de um loop de inversão durante a meiose I, etapa em que ocorre o pareamento entre os homólogos. Apesar de retratar uma alteração distinta à relatada nesse trabalho, é possível que mecanismos similares tenham ocorrido na transmissão da inserção intracromossômica de uma geração para outra.

Silipigni *et al.* (2017) relataram uma inserção intracromossômica invertida no cromossomo 1 que, ao ser transmitida para a geração seguinte, resultou em um descendente com fenótipo normal portador da inserção balanceada, outro com um rearranjo desbalanceado caracterizado por deleção na mesma região, além de dois casos de óbito precoce por causa não determinada. Na geração subsequente, o

indivíduo portador da inserção balanceada transmitiu um rearranjo desbalanceado a seu descendente, que apresentou uma duplicação.

Ambos os relatos vão de encontro com as alterações estudadas neste trabalho, uma vez que sustentam a hipótese de que, ao longo das gerações, recombinações cromossômicas podem gerar novas anomalias que intensificam a gravidade do fenótipo.

Nowakowska *et al.* (2011) identificaram dez casos em que a anomalia cromossômica detectada nos pacientes era decorrente de uma inserção aparentemente balanceada presente em um dos pais. Em todos os casos, a análise por *Array*-CGH revelou haploinsuficiência gênica, a qual foi posteriormente confirmada por FISH. Esses achados não apenas reforçam a importância da aplicação combinada de técnicas moleculares para esclarecer alterações genéticas tanto nos pacientes quanto em seus progenitores, como também sustenta a principal hipótese deste trabalho, de que erros nos rearranjos cromossômicos possam ter induzido deleções ou duplicações no cariótipo do probando

4.2.2.2 Cenário 2 – O fenótipo da mãe é mais brando devido à inativação preferencial do X afetado

Visto que a mãe (XX) apresenta um fenótipo mais brando em comparação ao filho (XY) em decorrência de uma alteração no cromossomo X, é altamente provável que esse fenótipo mais leve esteja relacionado à inativação preferencial do X. Por isso, é comum que mutações localizadas nesse cromossomo, que são letais em indivíduos do sexo masculino, geralmente causem pouco ou nenhum impacto em portadoras do sexo feminino (Migeon, 1978).

Um fenômeno semelhante é observado em doenças associadas ao cromossomo X, como a displasia ectodérmica hipodérmica ligada ao X. Essa rara malformação que afeta tecidos ectodérmicos — como cabelo, dentes e glândulas sudoríparas — segue um padrão de herança recessiva ligada ao X, no qual, geralmente, apenas indivíduos do sexo masculino (XY), hemizigotos para a mutação, manifestam o quadro clínico completo. Já as mulheres heterozigotas são tradicionalmente classificadas como portadoras assintomáticas (Körber et al., 2021). No entanto, embora os sintomas em indivíduos do sexo feminino tendam a ser mais leves, acredita-se que a inativação preferencial do cromossomo X possa resultar em ampla variabilidade na expressão fenotípica entre as portadoras (Körber et al., 2021).

A Hemofilia A, outra doença recessiva ligada ao cromossomo X, afeta predominantemente indivíduos do sexo masculino hemizigotos. Em mulheres heterozigotas, entretanto, são frequentemente observados padrões não aleatórios de inativação do X. Esse enviesamento é, em muitos casos, atribuído à seleção celular que desfavorece a linhagem em que o alelo mutado permanece ativo (Bicocchi et al., 2005).

Esses achados evidenciam como a inativação preferencial do X pode ser um fator determinante na manifestação de doenças e alterações cromossômicas ligadas a esse cromossomo. No caso analisado neste trabalho, os fenótipos discrepantes entre mãe e filho sugerem que a inativação do X está favorecendo o cromossomo não alterado na mãe. Isso indica que a maior parte de suas células inativa o cromossomo X portador da inserção intracromossômica, o que contribui para o abrandamento do fenótipo. Entretanto, as manifestações clínicas que ela apresenta podem ser explicadas por uma fração de células em que o X alterado permanece ativo, ou ainda pela expressão de genes que escapam da inativação. Considerando a alteração

estrutural, é possível que alguns desses genes de escape tenham sua expressão modificada devido à reorganização anômala do cromossomo.

Tendo em vista que as alterações estruturais envolvem as regiões Xp22.1 e Xq22, é improvável que o centro de inativação do X, localizado em Xq13.2, tenha sido afetado. Dessa forma, a ocorrência de uma interferência anormal no processo de inativação torna-se pouco provável. E, devido à limitação das técnicas utilizadas, não se pode afirmar nenhuma hipótese com certeza, sendo preciso a aplicação de testes moleculares específicos.

4.2.2.3 Cenário 3 – Consequência da exposição à tóxicos e agressões durante a gravidez

Considerando que a mãe foi exposta a diversos fatores adversos durante a gestação, é necessário levar em conta as possíveis consequências do estresse causado por agressões, assim como a exposição à fumaça tóxica do cigarro, como potenciais contribuidores para o agravamento do fenótipo no probando.

Apesar da influência dos fatores genéticos, a exposição a contaminantes ambientais também tem se mostrado significativa, com evidências apontando para a atuação de mecanismos epigenéticos (Bulka; Manuck; Fry, 2020). Esses mecanismos, que regulam a expressão dos genes sem modificar a sequência do DNA, são considerados uma possível ligação entre essas exposições e o surgimento de diferentes fenótipos (Bulka; Manuck; Fry, 2020).

O tabagismo constitui um fator de risco relevante para a saúde reprodutiva e o desenvolvimento embrionário, sendo capaz de induzir quebras cromossômicas e alterações genéticas (Obukohwo *et al.*, 2024). A exposição à fumaça de cigarro durante a gestação está fortemente correlacionada a danos no DNA, aumento do

estresse oxidativo e modificações epigenéticas no feto (Obukohwo *et al.*, 2024). Esses processos podem comprometer a estabilidade genômica, elevando a probabilidade de defeitos congênitos e complicações gestacionais (Obukohwo *et al.*, 2024).

O estresse materno durante a gestação pode interferir significativamente no desenvolvimento da prole, principalmente por meio de alterações no ambiente intrauterino (Lund *et al.*, 2025). Evidências indicam que experiências adversas vivenciadas pela gestante — como ansiedade, depressão e eventos estressantes — estão associadas a modificações no desenvolvimento fetal, as quais podem aumentar a vulnerabilidade a transtornos psicológicos e comportamentais ao longo da vida (Bergh *et al.*, 2020).

A violência do parceiro íntimo constitui um estressor pré-natal significativo (Barnett *et al.*, 2018), com potencial de comprometer tanto a saúde física e mental da gestante (McKelvie *et al.*, 2021) quanto o desenvolvimento fetal. A literatura sugere que a exposição materna a agressões durante a gestação está associada a alterações adversas no neurodesenvolvimento, no funcionamento emocional e na integridade física da prole (Hiscox *et al.*, 2023; Tran *et al.*, 2022; Chai *et al.*, 2016).

Com isso, apesar das diversas evidências genéticas que sustentam a causa do fenótipo mais agravado na prole, não se pode descartar, mesmo que minimamente, a possibilidade de que essas alterações são decorrentes de uma gestação conturbada.

4.2.2.4 Outros cenários possíveis

A Síndrome de Gazali-Temple, descrita por Al-Gazali *et al.* (1990) e Temple *et al.* (1990), é decorrente de uma deleção localizada no braço curto do cromossomo X, especificamente na região Xp22. As manifestações clínicas associadas incluem defeitos lineares na pele da face, microftalmia com problemas visuais severos,

dismorfismos craniofaciais (como micrognatia e baixa implantação das orelhas), alterações neurológicas, malformações cardíacas e atraso no desenvolvimento (Eng *et al.*, 1994).

Supõe-se que essa condição seja letal em hemizigotos, portanto acometendo predominantemente indivíduos do sexo feminino (Eng *et al.*, 1994). Dessa forma, é pouco provável que a alteração observada no probando e em sua mãe se trate exclusivamente de uma deleção da região Xp22.1, o que reforça a hipótese de que este segmento não tenha sido completamente deletado, mas ainda está presente dentro do genoma.

A literatura define a Doença de Pelizaeus-Merzbacher como uma leucodistrofia recessiva ligada ao cromossomo X, causada principalmente por mutações no gene *PLP*, localizado na região Xq22 (Koeppen; Robitaille, 2002). A duplicação gênica representa a forma mais comum de alteração (Sistermans *et al.*, 1998), embora mutações pontuais, inserções e deleções também tenham sido identificadas. O quadro clínico é variável, mas destaca-se pela deterioração neurológica progressiva, frequentemente acompanhada de nistagmo pendular, hipotonia, ataxia e espasticidade (Koeppen; Robitaille, 2002).

Por se tratar de uma doença que afeta o sistema nervoso central, algumas formas podem apresentar alta gravidade já no período neonatal. Portanto, a probabilidade de que o material adicional identificado nos pacientes deste estudo seja decorrente exclusivamente de uma duplicação da região Xq22 é baixa.

Ambas essas condições fortalecem a hipótese de inserção intracromossômica como origem da alteração genética observada nos pacientes deste estudo.

5. CONCLUSÕES

Diante do exposto, é possível constatar que a alteração cromossômica observada no probando foi herdada de sua mãe, com altas probabilidades de se tratar de uma inserção intracromossômica rara no cromossomo X. Ao contrário da mãe, o menino apresentou um fenótipo grave, possivelmente em decorrência de anomalias cromossômicas adicionais adquiridas no processo de transmissão do cromossomo rearranjado através das gerações. Adicionalmente, é possível que as manifestações mais leves na mãe sejam resultado da inativação preferencial do cromossomo X portador da mutação. Entretanto, essas hipóteses ainda necessitam de comprovação por meio de testes moleculares mais específicos. Elucidar a natureza desses eventos e os mecanismos envolvidos é essencial para compreender a correlação genótipo-fenótipo observada nesta família e em possíveis alterações semelhantes envolvendo o cromossomo X, além de possibilitar a adoção de estratégias diagnósticas mais personalizadas às particularidades genéticas de cada paciente.

REFERÊNCIAS

- AL-GAZALI, L I; MUELLER, R F; A CAINE,; A ANTONIOU,; A MCCARTNEY,; FITCHETT, M; DENNIS, N R. Two 46,XX,t(X;Y) females with linear skin defects and congenital microphthalmia: a new syndrome at xp22.3.. **Journal Of Medical Genetics**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 59-63, 1 jan. 1990. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.27.1.59>.
- BARNETT, Whitney; HALLIGAN, Sarah; HERON, Jon; FRASER, Abigail; KOEN, Nastassja; ZAR, Heather J.; DONALD, Kirsty A.; STEIN, Dan J.. Maltreatment in childhood and intimate partner violence: a latent class growth analysis in a south african pregnancy cohort. **Child Abuse & Neglect**, [S.L.], v. 86, p. 336-348, dez. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chiabu.2018.08.020>.
- BARR, Murray L.; BERTRAM, Ewart G.. A Morphological Distinction between Neurones of the Male and Female, and the Behaviour of the Nucleolar Satellite during Accelerated Nucleoprotein Synthesis. **Nature**, [S.L.], v. 163, n. 4148, p. 676-677, abr. 1949. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/163676a0>.
- BARR, Murray L.. The Significance of the Sex Chromatin*. **International Review Of Cytology**, [S.L.], p. 35-95, 1966. Elsevier. [http://dx.doi.org/10.1016/s0074-7696\(08\)60564-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0074-7696(08)60564-1).
- BERGH, Bea R.H. van Den; HEUVEL, Marion I. van Den; LAHTI, Marius; BRAEKEN, Marijke; ROOIJ, Susanne R. de; ENTRINGER, Sonja; HOYER, Dirk; ROSEBOOM, Tessa; RÄIKKÖNEN, Katri; KING, Suzanne. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: the influence of maternal stress in pregnancy. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S.L.], v. 117, p. 26-64, out. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.003>.
- BERLETCH, Joel B; YANG, Fan; DISTECHE, Christine M. Escape from X inactivation in mice and humans. **Genome Biology**, [S.L.], v. 11, n. 6, p. 213, 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/gb-2010-11-6-213>.
- BIOCCHI, Maria Patrizia; MIGEON, Barbara R; PASINO, Mirella; LANZA, Tiziana; BOTTINI, Federico; BOERI, Elio; MOLINARI, Angelo C; CORSOLINI, Fabio; MORERIO, Cristina; ACQUILA, Maura. Familial nonrandom inactivation linked to the X inactivation centre in heterozygotes manifesting haemophilia A. **European Journal Of Human Genetics**, [S.L.], v. 13, n. 5, p. 635-640, 2 mar. 2005. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201386>.
- BLANCHARD, Marina; DUBOURG, Christèle; PASQUIER, Laurent; ODENT, Sylvie; LUCAS, Josette; QUÉLIN, Chloé; LAUNAY, Erika; AKLOUL, Linda; HENRY, Catherine; BELAUD-ROTUREAU, Marc-Antoine. Postnatal diagnosis of 9q interstitial imbalances involving PTCH1, resulting from a familial intrachromosomal insertion. **European Journal Of Medical Genetics**, [S.L.], v. 57, n. 5, p. 195-199, abr. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2013.12.010>.

BORGES-OSÓRIO, M. R. L.; ROBINSON, W. M. **Genética humana**. 3. ed. Porto Alegre: Grupo A, 2013.

BRUNONI, Décio. Aconselhamento Genético. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 101-107, 2002. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-81232002000100009>.

BULKA, Catherine M.; MANUCK, Tracy A.; FRY, Rebecca C.. Pregnancy and birth outcomes: a role for environment-epigenome interactions. **Environmental Epigenetics In Toxicology And Public Health**, [S.L.], p. 109-123, 2020. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-819968-8.00005-6>.

CARREL, Laura; WILLARD, Huntington F.. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. **Nature**, [S.L.], v. 434, n. 7031, p. 400-404, mar. 2005. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature03479>.

CARVALHO, Claudia M. B.; LUPSKI, James R.. Mechanisms underlying structural variant formation in genomic disorders. **Nature Reviews Genetics**, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 224-238, 29 fev. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrg.2015.25>.

CASPERSSON, Torbjörn; LOMAKKA, Gösta; ZECH, Lore. The 24 fluorescence patterns of the human metaphase chromosomes - distinguishing characters and variability. **Hereditas**, [S.L.], v. 67, n. 1, p. 89-102, 2 set. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-5223.1971.tb02363.x>.

CASPERSSON, T.; ZECH, L.; JOHANSSON, C.. Differential binding of alkylating fluorochromes in human chromosomes. **Experimental Cell Research**, [S.L.], v. 60, n. 3, p. 315-319, jun. 1970. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0014-4827\(70\)90523-9](http://dx.doi.org/10.1016/0014-4827(70)90523-9).

CASPERSSON, T.; ZECH, L.; JOHANSSON, C.; MODEST, E.J.. Identification of human chromosomes by DNA-binding fluorescent agents. **Chromosoma**, [S.L.], v. 30, n. 2, 1970. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf00282002>.

CHAI, Jeanne; FINK, Günther; KAAYA, Sylvia; DANAEI, Goodarz; FAWZI, Wafaie; EZZATI, Majid; LIENERT, Jeffrey; FAWZI, Mary C Smith. Association between intimate partner violence and poor child growth: results from 42 demographic and health surveys. **Bulletin Of The World Health Organization**, [S.L.], v. 94, n. 5, p. 331-339, 1 maio 2016. WHO Press. <http://dx.doi.org/10.2471/blt.15.152462>.

CHENG, Sabrina F.; RAUEN, Katherine A.; PINKEL, Daniel; ALBERTSON, Donna G.; COTTER, Philip D.. Xq chromosome duplication in males: clinical, cytogenetic and array cgh characterization of a new case and review. **American Journal Of Medical Genetics Part A**, [S.L.], v. 135, n. 3, p. 308-313, 10 maio 2005. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.30613>.

CHUDLEY, A. E.; BAUDER, F.; RAY, M.; MCALPINE, P. J.; PENA, S. D. J.; HAMERTON, J. L.. Familial mental retardation in a family with an inherited chromosome rearrangement. **Journal Of Medical Genetics**, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 353-366, 1 dez. 1974. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.11.4.353>.

CLERC, Philippe; AVNER, Philip. Random X-chromosome inactivation: skewing lessons for mice and men. **Current Opinion In Genetics & Development**, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 246-253, jun. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gde.2006.04.001>.

DENG, Guo-Sheng; LAI, Yu-Qing; LUO, Bo-Wen; LUO, Yu-Di; ZHU, Ling-Ling; YANG, Zeng-Yu; FENG, Keng; LI, De-Rong; LI, Xiang. Maternal X chromosome pericentric inversion resulting in the genetic analysis of offspring pedigrees with deletions at Xp22.33 and Xp22.33p11.3, and duplications at Xq27.3q28: case report. **Medicine**, [S.L.], v. 104, n. 2, 10 jan. 2025. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000041255>.

DISTECHE, Christine M.; BERLETCH, Joel B.. X-chromosome inactivation and escape. **Journal Of Genetics**, [S.L.], v. 94, n. 4, p. 591-599, 18 nov. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12041-015-0574-1>.

DOHENY, Kimberly F.; RASMUSSEN, Sonja A.; RUTBERG, Julie; SEMENZA, Gregg L.; STAMBERG, Judith; SCHWARTZ, Marcia; BATISTA, Denise A. S.; STETTEN, Gail; THOMAS, George H.. Segregation of a familial balanced (12;10) insertion resulting in dup(10)(q21.2q22.1) and del(10)(q21.2q22.1) in first cousins. **American Journal Of Medical Genetics**, [S.L.], v. 69, n. 2, p. 188-193, 17 mar. 1997. Wiley. [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19970317\)69:23.0.co;2-h](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19970317)69:23.0.co;2-h).

ENG, Ana; LEBEL, Robert Roger; ELEJALDE, B. Rafael; ANDERSON, Craig; BENNETT, Larry. Linear facial skin defects associated with microphthalmia and other malformations, with chromosome deletion Xp22.1. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [S.L.], v. 31, n. 4, p. 680-682, out. 1994. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0190-9622\(08\)81743-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0190-9622(08)81743-4).

FANG, He; DISTECHE, Christine M.; BERLETCH, Joel B.. X Inactivation and Escape: epigenetic and structural features. **Frontiers In Cell And Developmental Biology**, [S.L.], v. 7, 1 out. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fcell.2019.00219>.

FORD, C. E. et al. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). 1959.

GALUPA, Rafael; HEARD, Edith. X-Chromosome Inactivation: a crossroads between chromosome architecture and gene regulation. **Annual Review Of Genetics**, [S.L.], v. 52, n. 1, p. 535-566, 23 nov. 2018. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-genet-120116-024611>.

Gelehrter TD, Collins FS, Ginsburg D. **Principles of medical genetics**. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.

GRASS, Frank S.; SCHWARTZ, Robert P.; DEAL, Jane O.; PARKE JUNIOR, James C.. Gonadal dysgenesis, intra-X chromosome insertion, and possible position effect in an otherwise normal female. **Clinical Genetics**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 28-35, jul. 1981. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.1981.tb01802.x>.

GRIFFITHS, ANTHONY J. F., JOHN DOEBLEY, CATHERINE PEICHEL, et al.. **Introdução à Genética**, 12th Edition. Guanabara Koogan, 2022.

GUERRA, M. **Introdução À Citogenética Geral**. Editora Guanabara. Rio de Janeiro: 142p, 1988.

GU, Shen; SZAFRANSKI, Przemyslaw; AKDEMIR, Zeynep Coban; YUAN, Bo; COOPER, Mitchell L.; MAGRIÑÁ, Maria A.; BACINO, Carlos A.; LALANI, Seema R.; BREMAN, Amy M.; SMITH, Janice L.. Mechanisms for Complex Chromosomal Insertions. **Plos Genetics**, [S.L.], v. 12, n. 11, 23 nov. 2016. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1006446>.

HIGGINS, Anne W.; ALKURAYA, Fowzan S.; BOSCO, Amy F.; BROWN, Kerry K.; BRUNS, Gail A.P.; DONOVAN, Diana J.; EISENMAN, Robert; FAN, Yanli; FARRA, Chantal G.; FERGUSON, Heather L.. Characterization of Apparently Balanced Chromosomal Rearrangements from the Developmental Genome Anatomy Project. **The American Journal Of Human Genetics**, [S.L.], v. 82, n. 3, p. 712-722, mar. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.01.011>.

HISCOX, Lucy V.; FAIRCHILD, Graeme; DONALD, Kirsten A.; GROENEWOLD, Nynke A.; KOEN, Nastassja; ROOS, Annerine; NARR, Katherine L.; LAWRENCE, Marina; HOFFMAN, Nadia; WEDDERBURN, Catherine J.. Antenatal maternal intimate partner violence exposure is associated with sex-specific alterations in brain structure among young infants: evidence from a south african birth cohort. **Developmental Cognitive Neuroscience**, [S.L.], v. 60, p. 101210, abr. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dcn.2023.101210>.

ISCN 2020: an international system for human cytogenomic nomenclature (2020): reprint of 'Cytogenetic and Genome Research 2020, Vol. 160, No. 7-8'. **Editado por** Jean McGowan-Jordan, Ros J. Hastings, Sarah Moore. Basel: S. Karger AG, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-06867-2>.

JACOBS, Patricia A.; STRONG, J. A.. A Case of Human Intersexuality Having a Possible XXY Sex-Determining Mechanism. **Nature**, [S.L.], v. 183, n. 4657, p. 302-303, jan. 1959. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/183302a0>.

JEZELA-STANEK, Aleksandra; CIARA, Elżbieta; JUSZCZAK, Marzena; PELC, Magdalena; MATERNA-KIRYLUK, Anna; KRAJEWSKA-WALASEK, Małgorzata. Cryptic X; Autosome Translocation in a Boy—Delineation of the Phenotype. **Pediatric Neurology**, [S.L.], v. 44, n. 3, p. 221-224, mar. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.10.007>.

JOAQUIM, Tatiana Mozer; ROY, Scott David; ALBUQUERQUE, Clarissa Gondim Picanço de; GRANGEIRO, Carlos Henrique Paiva; SQUIRE, Jeremy A.;

- YOSHIMOTO, Maisa; MARTELLI, Lucia. Xp22.33p22.13 Duplication in a Male Patient Carrying a Recombinant X Chromosome Derived from an Inherited Intrachromosomal Insertion. **Cytogenetic And Genome Research**, [S.L.], v. 163, n. 1-2, p. 24-31, 2023. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000532051>.
- JOHN, H. A.; BIRNSTIEL, M. L.; JONES, K. W.. RNA-DNA Hybrids at the Cytological Level. **Nature**, [S.L.], v. 223, n. 5206, p. 582-587, ago. 1969. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/223582a0>.
- JORDE, Lynn B. **Genética Médica**. 5. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2017.
- KANG, Sung-Hae L.; SHAW, Chad; OU, Zhishuo; ENG, Patricia A.; COOPER, M. Lance; PURSLEY, Amber N.; SAHOO, Trilochan; BACINO, Carlos A.; CHINAULT, A. Craig; STANKIEWICZ, Pawel. Insertional translocation detected using FISH confirmation of array-comparative genomic hybridization (aCGH) results. **American Journal Of Medical Genetics Part A**, [S.L.], v. 152, n. 5, p. 1111-1126, 25 mar. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.33278>.
- KASAHARA, Sanae. Introdução à pesquisa em citogenética de vertebrados. **Sociedade Brasileira de Genética, Ribeirão Preto**, p. 160, 2009.
- KOEPPE, Arnulf H.; ROBITAILLE, Yves. Pelizaeus-Merzbacher Disease. **Journal Of Neuropathology & Experimental Neurology**, [S.L.], v. 61, n. 9, p. 747-759, set. 2002. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jnen/61.9.747>.
- KÖRBER, Laura; SCHNEIDER, Holm; FLEISCHER, Nicole; MAIER-WOHLFART, Sigrun. No evidence for preferential X-chromosome inactivation as the main cause of divergent phenotypes in sisters with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. **Orphanet Journal Of Rare Diseases**, [S.L.], v. 16, n. 1, 23 fev. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01735-2>.
- LEJEUNE, Jerome. Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children. **CR Hebd Seances Acad Sci**, v. 248, p. 1721-1722, 1959.
- LI, Xu. Sex Chromosomes and Sex Chromosome Abnormalities. **Clinics In Laboratory Medicine**, [S.L.], v. 31, n. 4, p. 463-479, dez. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2011.08.013>.
- LIN, Hong; A HALSALL, John; ANTCZAK, Philipp; O'NEILL, Laura P; FALCIANI, Francesco; TURNER, Bryan M. Relative overexpression of X-linked genes in mouse embryonic stem cells is consistent with Ohno's hypothesis. **Nature Genetics**, [S.L.], v. 43, n. 12, p. 1169-1170, 28 nov. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.992>.
- LIU, Pengfei; CARVALHO, Claudia Mb; HASTINGS, Pj; LUPSKI, James R. Mechanisms for recurrent and complex human genomic rearrangements. **Current Opinion In Genetics & Development**, [S.L.], v. 22, n. 3, p. 211-220, jun. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gde.2012.02.012>.

LONARDO, Fortunato; PARENTI, Giancarlo; LUQUETTI, Daniela Varela; ANNUNZIATA, Ida; DELLA MONICA, Matteo; PERONE, Lucia; GREGORI, Manuela de; ZUFFARDI, Orsetta; BRUNETTI-PIERRI, Nicola; ANDRIA, Generoso. Contiguous gene syndrome due to an interstitial deletion in Xp22.3 in a boy with ichthyosis, chondrodysplasia punctata, mental retardation and ADHD. **European Journal Of Medical Genetics**, [S.L.], v. 50, n. 4, p. 301-308, jul. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2007.04.005>.

LUND, Ingunn Olea; HANNIGAN, Laurie J.; ASK, Helga; ASKELUND, Adrian D.; HEGEMANN, Laura; CORFIELD, Elizabeth C.; WOOTTON, Robyn E.; AHMADZADEH, Yasmin I.; SMITH, George Davey; MCADAMS, Tom A.. Prenatal maternal stress: triangulating evidence for intrauterine exposure effects on birth and early childhood outcomes across multiple approaches. **Bmc Medicine**, [S.L.], v. 23, n. 1, 21 jan. 2025. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-024-03834-w>.

LYON, Mary F.. Gene Action in the X-chromosome of the Mouse (*Mus musculus* L.). **Nature**, [S.L.], v. 190, n. 4773, p. 372-373, abr. 1961. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/190372a0>.

LYON, Mary F. Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. **American journal of human genetics**, v. 14, n. 2, p. 135, 1962.

MADAN, K.; MENKO, F.H.. Intrachromosomal insertions: a case report and a review. **Human Genetics**, [S.L.], v. 89, n. 1, p. 1-9, abr. 1992. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf00207032>.

MALUF, S.W *et al.* **Citogenética Humana**. São Paulo: Editora Artmed, 2011.

MARQUES-DE-FARIA, Antonia Paula; FERRAZ, Victor E. Faria; ACOSTA, Angelina Xavier; BRUNONI, Décio. Clinical Genetics in Developing Countries: the case of Brazil. **Public Health Genomics**, [S.L.], v. 7, n. 2-3, p. 95-105, 2004. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000080777>.

MCFEELY, Richard A.. Chromosome Abnormalities. **Veterinary Clinics Of North America: Food Animal Practice**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 11-22, mar. 1993. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0749-0720\(15\)30667-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0749-0720(15)30667-8).

MCINNES, R. R. **Thompson & Thompson Genética Médica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2016.

MCKELVIE, Stephanie; STOCKER, Ruby; MANWO, Marie-Michelle; MANWO, Airine; SALA, Thomas; LEODORO, Basil; TRAN, Thach; FISHER, Jane. Intimate partner violence and health outcomes experienced by women who are pregnant: a cross-sectional survey in sanma province, vanuatu. **The Lancet Regional Health - Western Pacific**, [S.L.], v. 16, p. 100272, nov. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100272>.

MELICHAR, Volker O.; GUTH, Sabine; HELLEBRAND, Heide; MEINDL, Alfons; HARDT, Katharina von Der; KRAUS, Cornelia; TRAUTMANN, Udo; RASCHER,

Wolfgang; RAUCH, Anita; ZENKER, Martin. A male infant with a 9.6 Mb terminal Xp deletion including the OA1 locus: limit of viability of xp deletions in males. **American Journal Of Medical Genetics Part A**, [S.L.], v. 143, n. 2, p. 135-141, 12 dez. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.31451>.

MIGEON, Barbara R.. Selection and Cell Communication as Determinants of Female Phenotype. **Genetic Mosaics And Chimeras In Mammals**, [S.L.], p. 417-432, 1978. Springer US. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4684-3390-6_28.

MONK, Marilyn; BOUBELIK, Michael; LEHNERT, Sigrid. Temporal and regional changes in DNA methylation in the embryonic, extraembryonic and germ cell lineages during mouse embryo development. **Development**, [S.L.], v. 99, n. 3, p. 371-382, 1 mar. 1987. The Company of Biologists. <http://dx.doi.org/10.1242/dev.99.3.371>.

MOORHEAD, P. S. et al. Chromosome preparation of leukocytes cultured from human peripheral blood. **Res. Exp. Cell**. 1960.

NICOLÌ, Vanessa; TABANO, Silvia Maria; COLAPIETRO, Patrizia; MAESTRI, Michelangelo; RICCIARDI, Roberta; STOCCORO, Andrea; FONTANA, Laura; GUIDA, Melania; MIOZZO, Monica; COPPEDÈ, Fabio. Preferential X Chromosome Inactivation as a Mechanism to Explain Female Preponderance in Myasthenia Gravis. **Genes**, [S.L.], v. 13, n. 4, p. 696, 15 abr. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/genes13040696>.

NOWAKOWSKA, Beata; LEEUW, Nicole de; RUIVENKAMP, Claudia Al; SIKKEMA-RADDATZ, Birgit; CROLLA, John; THOELLEN, Reinhilde; KOOPMANS, Marije; HOLLANDER, Nicolette Den; VAN HAERINGEN, Arie; KEVIE-KERSEMAEKERS, Anne-Marie van Der. Parental insertional balanced translocations are an important cause of apparently de novo CNVs in patients with developmental anomalies. **European Journal Of Human Genetics**, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 166-170, 14 set. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2011.157>.

OBUKOHWO, Oyowwi Mega; OHWIN, Peggy Ejiro; RUME, Rotu Arientare; TEMITOPE, Olowe Gideon; OREOLUWA, Oyelere Abosede; MOTUNRAYO, Adelowo Joy. Causes of Chromosome Breakage and Mis-segregation Affecting Pregnancy and Newborn Health: an insight into developing reproductive health preventive strategies. **Obm Genetics**, [S.L.], v. 08, n. 03, p. 1-18, 5 jul. 2024. LIDSEN Publishing Inc. <http://dx.doi.org/10.21926/obm.genet.2403249>.

PARDUE, Mary Lou; GALL, Joseph G.. MOLECULAR HYBRIDIZATION OF RADIOACTIVE DNA TO THE DNA OF CYTOLOGICAL PREPARATIONS. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 64, n. 2, p. 600-604, out. 1969. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.64.2.600>.

PAYER, Bernhard. Developmental regulation of X-chromosome inactivation. **Seminars In Cell & Developmental Biology**, [S.L.], v. 56, p. 88-99, ago. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcd.2016.04.014>.

PEREIRA, Guilherme; DÓRIA, Sofia. X-chromosome inactivation: implications in human disease. **Journal Of Genetics**, [S.L.], v. 100, n. 2, 9 set. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12041-021-01314-1>.

PIERCE, B. A. **Genética - Um Enfoque Conceitual**. 5 ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2016.

PINTER, Stefan F.; SADREYEV, Ruslan I.; YILDIRIM, Eda; JEON, Yesu; OHSUMI, Toshiro K.; BOROWSKY, Mark; LEE, Jeannie T.. Spreading of X chromosome inactivation via a hierarchy of defined Polycomb stations. **Genome Research**, [S.L.], v. 22, n. 10, p. 1864-1876, 4 set. 2012. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/gr.133751.111>.

POOT, Martin; HAAF, Thomas. Mechanisms of Origin, Phenotypic Effects and Diagnostic Implications of Complex Chromosome Rearrangements. **Molecular Syndromology**, [S.L.], v. 6, n. 3, p. 110-134, 2015. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000438812>.

POSYNICK, Bronwyn J.; BROWN, Carolyn J.. Escape From X-Chromosome Inactivation: an evolutionary perspective. **Frontiers In Cell And Developmental Biology**, [S.L.], v. 7, 22 out. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fcell.2019.00241>.

SCHERES, J. M. Human chromosome banding. **The Lancet**, v. 299, n. 7755, p. 849, 1972.

SCHUY, Jakob; GROCHOWSKI, Christopher M.; CARVALHO, Claudia M.B.; LINDSTRAND, Anna. Complex genomic rearrangements: an underestimated cause of rare diseases. **Trends In Genetics**, [S.L.], v. 38, n. 11, p. 1134-1146, nov. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tig.2022.06.003>.

SEABRIGHT, Marina. A RAPID BANDING TECHNIQUE FOR HUMAN CHROMOSOMES. **The Lancet**, [S.L.], v. 298, n. 7731, p. 971-972, out. 1971. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(71\)90287-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(71)90287-x).

SHAKOORI, Abdul Rauf. Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) and Its Applications. **Chromosome Structure And Aberrations**, [S.L.], p. 343-367, 2017. Springer India. http://dx.doi.org/10.1007/978-81-322-3673-3_16.

SILIPIGNI, Rosamaria; MONFRINI, Edoardo; BACCARIN, Marco; GIANGIOBBE, Sara; LALATTA, Faustina; GUERNERI, Silvana; BEDESCHI, Maria Francesca. Familial Duplication/Deletion of 1q42.13q43 as Meiotic Consequence of an Intrachromosomal Insertion in Chromosome 1. **Cytogenetic And Genome Research**, [S.L.], v. 153, n. 2, p. 73-80, 2017. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000485226>.

SISMANI, Carolina; ANASTASIADOU, Violetta; KOUSOULIDOU, Ludmila; PARKEL, Sven; KOUMBARIS, George; ŞILINA, Olga; BASHIARDES, Stavros; SPANOU, Elena; KURG, Ants; PATSALIS, Philippos C.. 9 Mb familial duplication in chromosome band Xp22.2–22.13 associated with mental retardation, hypotonia and

developmental delay, scoliosis, cardiovascular problems and mild dysmorphic facial features. **European Journal Of Medical Genetics**, [S.L.], v. 54, n. 5, p. 510-515, set. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2011.05.006>.

SISTERMANS, Erik A.; COO, René F.M. de; WIJS, Ilse J. de; VAN OOST, Bernard A.. Duplication of the proteolipid protein gene is the major cause of Pelizaeus-Merzbacher disease. **Neurology**, [S.L.], v. 50, n. 6, p. 1749-1754, jun. 1998. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.50.6.1749>.

SMITH, D. Robertson; DAVIDSON, William M. (Ed.). Symposium on nuclear sex. Butterworth-Heinemann, 2013.

SNUSTAD, D P.; SIMMONS, M. J. **Fundamentos de Genética**. 7. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2017.

STANCZAK, Christopher M.; CHEN, Zugen; ZHANG, Yao-Hua; NELSON, Stanley F.; MCCABE, Edward R.B.. Deletion mapping in Xp21 for patients with complex glycerol kinase deficiency using SNP mapping arrays. **Human Mutation**, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 235-242, mar. 2007. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1002/humu.20424>.

TEMPLE, I K; A HURST, J; HING, S; BUTLER, L; BARAITSER, M. De novo deletion of Xp22.2-pter in a female with linear skin lesions of the face and neck, microphthalmia, and anterior chamber eye anomalies. **Journal Of Medical Genetics**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 56-58, 1 jan. 1990. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.27.1.56>.

TRAN, Thao da Thi; MURRAY, Linda; VAN VO, Thang. Intimate partner violence during pregnancy and maternal and child health outcomes: a scoping review of the literature from low-and-middle income countries from 2016 - 2021. **Bmc Pregnancy And Childbirth**, [S.L.], v. 22, n. 1, 13 abr. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-022-04604-3>.

TUKIAINEN, Taru; VILLANI, Alexandra-Chloé; YEN, Angela; RIVAS, Manuel A.; MARSHALL, Jamie L.; SATIJA, Rahul; AGUIRRE, Matt; GAUTHIER, Laura; FLEHARTY, Mark. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. **Nature**, [S.L.], v. 550, n. 7675, p. 244-248, 12 out. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature24265>.

VAN HEMEL, J. O.; EUSSEN, H. J.. Interchromosomal insertions. **Human Genetics**, [S.L.], v. 107, n. 5, p. 415-432, 1 dez. 2000. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s004390000398>.

VAN STEENSEL, M.A.M.; VREEBURG, M.; ENGELN, J.; GHESQUIERE, S.; STEGMANN, A.P.A.; HERBERGS, J.; VAN LENT, J.; SMEETS, B.; VLES, J.H.. Contiguous gene syndrome due to a maternally inherited 8.41 Mb distal deletion of chromosome band Xp22.3 in a boy with short stature, ichthyosis, epilepsy, mental retardation, cerebral cortical heterotopias and Dandy–Walker malformation. **American Journal Of Medical Genetics Part A**, [S.L.], v. 146, n. 22, p. 2944-2949, 27 out. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.32473>.

WUTZ, Anton; VALENCIA, Karmele. Recent insights into the regulation of X-chromosome inactivation. **Advances In Genomics And Genetics**, [S.L.], p. 227, maio 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/agg.s60399>.

XANTHOPOULOU, Leoni; MANTZOURATOU, Anna; MANIA, Anastasia; CAWOOD, Suzanne; DOSHI, Alpesh; RANIERI, Domenico M; DELHANTY, Joy da. Male and female meiotic behaviour of an intrachromosomal insertion determined by preimplantation genetic diagnosis. **Molecular Cytogenetics**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 2, 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1755-8166-3-2>.