



**BÁRBARA VITÓRIA VILELA VENDRAMIN**

**SÍNDROME DE PATAU: CAUSAS DA MÁ FORMAÇÃO CONGÊNITA**

**Cuiabá/MT**

**2024**

**BÁRBARA VITÓRIA VILELA VENDRAMIN**

**SÍNDROME DE PATAU: CAUSAS DA MÁ FORMAÇÃO CONGÊNITA**

Projeto de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina, da Faculdade Fasipe, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina

Orientador(a): Prof. Michell Charles de Souza Costa.

**Cuiabá/MT**

**2024**

**BÁRBARA VITÓRIA VILELA VENDRAMIN**

## **SÍNDROME DE PATAU: CAUSAS DA MÁ FORMAÇÃO CONGÊNITA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina da FASIPE-CPA, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em BIOMEDICINA.

Aprovado em:

---

Professor Orientador: Michell Charles de Souza Costa.

Departamento de Biomedicina - FASIPE

---

Professor(a) Avaliador(a):

Departamento de Biomedicina - FASIPE

---

Professor(a) Avaliador(a): Prof.

Departamento de Biomedicina - FASIPE

---

Profª. Me. Laura Marina S. Maia de Athayde  
Coordenador do Curso de Biomedicina  
FASIPE - Faculdade CPA

**Cuiabá- MT**  
**2024**

## APÊNDICE V

### PROTOCOLO DE ENTREGA DA VERSÃO FINAL

Eu \_\_\_\_\_, orientador(a), pelo presente termo declaro ter feito a devida revisão do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “ \_\_\_\_\_ ” de autoria do(a) Graduando(a), \_\_\_\_\_, do(a) qual fui orientador(a) e certifiquei de que todas as orientações, sugestões e necessidades de correções feitas pela Banca Examinadora da Defesa foram acatadas e cumpridas.

Sendo assim, o texto está pronto para ser entregue à Coordenação de Curso de Biomedicina conforme previsto no Regulamento de Trabalho de Conclusão de Curso.

Cuiabá- MT, 14 de junho de 2024.

---

Assinatura do Orientador

**DEDICO,**

Aos colegas de sala, agradeço por toda a  
companhia, toda ajuda, e por todo os dias de  
aprendizado compartilhado.

## **AGRADEÇO,**

Agradeço a Deus primeiramente por ter me sustentado até aqui, me direcionando com sabedoria e persistência. Agradeço a minha mãe Maria e a minha avó Irlene que são a maior razão de nunca ter desistido, me dando forças para concluir tendo a certeza que através do meu estudo dias melhores virão.

Agradeço aos docentes por todo conhecimento transpassado, por todo gesto de carinho e atenção, afinal são anos de convivência.

Agradeço a mim mesmo, por não duvidar da minha capacidade mesmo tendo o mundo todo me julgando incapaz, ressaltando que esse é só o começo de muitas conquistas.

## **EPÍGRAFE**

O próprio Senhor irá à sua frente e estará com você; ele nunca o deixará, nunca o abandonará. Não tenha medo! Não se desanime!" - Deuteronômio 31:8

VENDRAMIN, Bárbara Vitória Vilela. **SÍNDROME DE PATAU: CAUSAS DA MÁ FORMAÇÃO CONGÊNITA**, 2024. 34 folhas. Monografia de Conclusão de Curso- FASIPE- Faculdade de CPA.

## **RESUMO**

A presente monografia aborda o tema Síndrome de Patau, desta maneira é muito importante compreender que é fundamental estudar a síndrome e suas causas de má formação congênita por diversas razões. Em primeiro lugar, compreender as origens genéticas e os mecanismos subjacentes dessa síndrome rara proporciona insights valiosos sobre o desenvolvimento humano e a biologia molecular. Essa compreensão pode levar a avanços significativos na identificação precoce, diagnóstico e tratamento dessa e de outras condições congênitas, melhorando assim a qualidade de vida dos afetados. Posto isto, é importante determinar que esta monografia é optante pela metodologia descritiva, com base em livros e revistas que tratam do tema pertinente, contendi critérios de inclusão e exclusão, sendo que o de inclusão foi, tema relevante e pertinente ao tema, e o de exclusão, foram artigos muito antigos que sofreram mudanças e não acompanharam a evolução do estudo, por fim, foram analisados 17 artigos, mas no entanto apenas 14 foram utilizados, isso dá-se devido ao tema ser muito restrito e com difícil acesso de conteúdo.

**Palavras-chave:** Síndrome de Patau. Cromossomos. Má formação.

VENDRAMIN, Bárbara Vitória Vilela. **PATAU SYNDROME: CAUSES OF CONGENITAL MALFUNCTION**, 2024. 34 folhas. Monografia de Conclusão de Curso- FASIFE- Faculdade de CPA

### **ABSTRACT**

This monograph addresses the topic of Patau Syndrome, so it is very important to understand that it is essential to study the syndrome and its causes of congenital malformation for several reasons. First, understanding the genetic origins and underlying mechanisms of this rare syndrome provides valuable insights into human development and molecular biology. This understanding can lead to significant advances in the early identification, diagnosis and treatment of this and other congenital conditions, thereby improving the quality of life of those affected. Having said this, it is important to determine that this monograph opts for the descriptive methodology, based on books and magazines that deal with the relevant topic, containing inclusion and exclusion criteria, with the inclusion being a relevant and pertinent topic to the topic, and the For exclusion, they were very old articles that underwent changes and did not follow the evolution of the study, finally, 17 articles were analyzed but only 8 were used, this is due to the topic being very restricted and content difficult to access.

**Keywords:** Patau syndrome. Chromosomes. Bad formation.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 - Estrutura do cromossomo .....</b>	<b>16</b>
<i>Figura 2 - Visualização do cromossomo 1, 4 e 14.....</i>	<i>16</i>
<b>Figura 3 - variações fenotípicas.....</b>	<b>20</b>
<b>Figura 4 – características do cromossônicas .....</b>	<b>22</b>
<b>Figura 5 – Representação da divisão meiótica normal e não disjunção.....</b>	<b>24</b>

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>1.1 Objetivos</b> .....	13
<b>1.1.2 Específicos</b> .....	13
<b>2. METODOLOGIA</b> .....	14
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	15
<b>3.1 Morfologia dos cromossomos</b> .....	15
<b>3.2 Alterações Cromossômicas</b> .....	17
<b>3.2.1 Alterações Numéricas</b> .....	19
<b>3.2.2 Alterações Estruturais</b> .....	19
<b>3.2.3 O Cromossomo 13</b> .....	21
<b>3.3 SÍNDROMES GENÉTICAS</b> .....	22
<b>3.4 SÍNDROME DE PATAU</b> .....	23
<b>3.4.1 Epidemiologia e Fisiopatologia</b> .....	25
<b>3.4.2 Características Clínicas e Sítêmicas</b> .....	26
<b>3.4.3 Diagnóstico clínico e laboratorial</b> .....	27
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	30
<b>5. REFERÊNCIAS</b> .....	31

## 1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Patau é caracterizada pela má formação congênita no feto, sendo uma síndrome incompatível com a vida, com a presença de anomalias cardiovasculares, comprometimento no sistema nervoso central, defeitos estruturais na face, fenda labial, fenda palatina, dedos extras e afeta o sistema digestório e urogenital (SILVA e BELO, 2019).

A Duplicação do cromossomo 13, conhecido popularmente como a Síndrome de Patau, é uma anomalia genética ocasionada por uma alteração cromossômica, ou seja, a quantidade de cromossomos da mãe é duplicada (meiose), sendo descrito na seguinte forma no exame do cariótipo: 47, XX, + 13 OU 47, XY, + 13. O fator predominante para a causa da doença ocorre principalmente pela gravidez materna tardia, quanto mais velho for o ovócito mais chances têm de ter alterações cromossômicas (AMARAL, et al., 2019).

O diagnóstico da doença é feito através de exames ultrassonográficos em visitas médicas durante o pré-natal, ou devidos através das características físicas observadas após o nascimento, como fenda labial/palatina, dedos extras e baixo tônus muscular. A Síndrome de Patau, também conhecida como trissomia do 13, é uma condição genética rara causada pela presença de um cromossomo extra no par 13. Isso resulta em diversas anomalias congênitas graves e uma série de características distintas. Incluem microcefalia (cabeça pequena), olhos muito afastados (hipertelorismo), orelhas malformadas e lábio leporino. Além disso, cardiopatias congênitas são comuns, como defeitos no septo atrioventricular e tetralogia de Fallot.

Podem também ocorrer defeitos do sistema nervoso central, como anencefalia, hidrocefalia, malformações cerebrais e retardo mental grave. Polidactilia, presença de dedos extras nas mãos ou pés, também é comum, defeitos renais, rins displásicos e gastrointestinais, fenda palatina, onfalocele (hérnia umbilical) e malformações do trato gastrointestinal. Muitos bebês com Síndrome de Patau nascem com baixo peso e têm dificuldades para ganhar peso, e a maioria não sobrevive ao primeiro ano de vida devido às graves complicações médicas associadas. O diagnóstico geralmente é feito através de exames genéticos, com a amniocentese

durante a gravidez ou testes genéticos após o nascimento. O tratamento é principalmente paliativo, visando melhorar a qualidade de vida, uma vez que a síndrome não tem cura. Em parte, o diagnóstico precoce é importante para identificar anomalias que levam riscos a qualidade de vida do feto (AMARAL, et al., 2019).

A Síndrome de Patau é uma condição extremamente rara. A sua incidência varia em diferentes partes do mundo. No entanto, estima-se que a ocorrência mundial esteja em torno de 1 em cada 5.000 a 12.000 nascidos vivos. (AMARAL, et al., 2019).

No Brasil não existem dados precisos sobre a incidência exata da Síndrome de Patau. É uma condição rara, não há um registro específico e centralizado de casos. Geralmente, os dados são obtidos através de estudos epidemiológicos e registros hospitalares.

Devido à sua raridade a Síndrome de Patau é considerada uma das trissomias menos comuns em humanos, ao lado da Síndrome de Edwards (trissomia do 18) e da Síndrome de Down (trissomia do 21). Poucas informações sobre a evolução clínica dos pacientes sobreviventes são relatadas na literatura, tornando difícil aconselhar os pais com diagnóstico em seus filhos sobre o manejo e as expectativas para aqueles raros indivíduos com sobrevida a longo prazo. Nos últimos anos, a sobrevida em 1 ano tem melhorado: dados extraídos do Programa Metropolitano de Defeitos Congênitos de, Atlanta, um sistema de vigilância de defeitos congênitos de base populacional, documentaram uma sobrevida média de 7 dias para um paciente com trissomia 13. Nesse estudo, foi relatado que 5,6% dos pacientes sobreviveram no último ano (RASMUSSEN et al., 2013). Outros estudos populacionais em grande escala mostraram resultados semelhantes na sobrevida mediana em um ano (WU et al., 2013).

Os fatores aumentam o risco em desenvolver a Síndrome de Patau, principalmente ligados à idade materna avançada, especialmente mulheres com mais de 35 anos. Além disso, histórico familiar de síndromes genéticas ou cromossômicas podem contribuir para o risco. Exposição a agentes ambientais teratogênicos durante a gravidez, com certos medicamentos, toxinas ou radiação, também é um fator de risco. (AMARAL, et al., 2019).

O tabagismo materno e o consumo de álcool durante a gravidez estão associados a um maior risco de anomalias cromossômicas no feto, incluindo a Síndrome de Patau. Condições médicas maternas, como diabetes não controlado, obesidade e hipertensão, também podem aumentar ligeiramente o risco de trissomias cromossômicas. No entanto, é importante destacar que a Síndrome de Patau pode ocorrer em qualquer gravidez, independentemente da presença ou ausência desses fatores de risco, pois a maioria dos casos decorre de uma ocorrência aleatória de erro na divisão celular durante a formação dos óvulos ou espermatozoides.

A Síndrome de Patau, embora rara, é uma condição genética devastadora que pode ter um impacto significativo na vida do paciente e de sua família. No entanto, a falta de conscientização sobre os fatores de risco associados a essa síndrome e a ausência de exames de triagem sistemáticos podem resultar em diagnósticos tardios ou até mesmo na falta de diagnóstico, o que pode prejudicar a qualidade de vida do paciente e limitar as opções de tratamento disponíveis. Assim justificando o presente trabalho.

Portanto, é fundamental aumentar a conscientização sobre os fatores de risco para a Síndrome de Patau e promover a implementação de medidas de triagem eficazes, a fim de garantir diagnósticos precoces e intervenções adequadas para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa condição.

## **1.1 Objetivos**

### **1.1.1 Geral**

O objetivo do trabalho é identificar as causas e os fatores de pré-disposição que ocasionam a má formação congênita na Síndrome de Patau.

### **1.1.2 Específicos**

- Conhecer o que é a Síndrome de Patau;
- Apresentar as alterações cromossômicas que desencadeia a má formação congênita;
- Descrever as características físicas da doença e ressaltar as técnicas de diagnóstico;
- Ampliar o conhecimento sobre a doença e enfatizar a importância do acompanhamento médico.
- Descrever o processo de não disjunção
- Descrever o processo de meiose

## 2. METODOLOGIA

Este trabalho é uma revisão bibliográfica de carácter qualitativo e descritivo. Para sua elaboração foi pesquisados artigos utilizando as bases de dados: PubMed (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Scielo (Scientific Electronic Library Online) e Google Acadêmico. Os descritores utilizados para pesquisa serão: “Síndrome de Patau”, “má formação congênita”, “cromossomo” e “gravidez tardia”.

Como critério de inclusão, definiu-se a utilização de artigos científicos completos de acesso livre, publicados em português e inglês entre os anos de 2013 à 2023. Como critério de exclusão foram descartados artigos não disponíveis na íntegra, fora do período pré-definido ou sem consonância com a temática do estudo.

Ao final da pesquisa e seleção, foram encontrados 24 artigos relacionados com título deste estudo, no qual 14 integraram esta revisão bibliográfica. Os demais que foram excluídos por derivados do critério da relevância, pois não condizia com o tema abordado. Além disso, o presente estudo respeitou todos os aspectos éticos relacionados a estudos científicos, de acordo com a resolução vigente CNS 466/2013 para uso de dados secundários.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

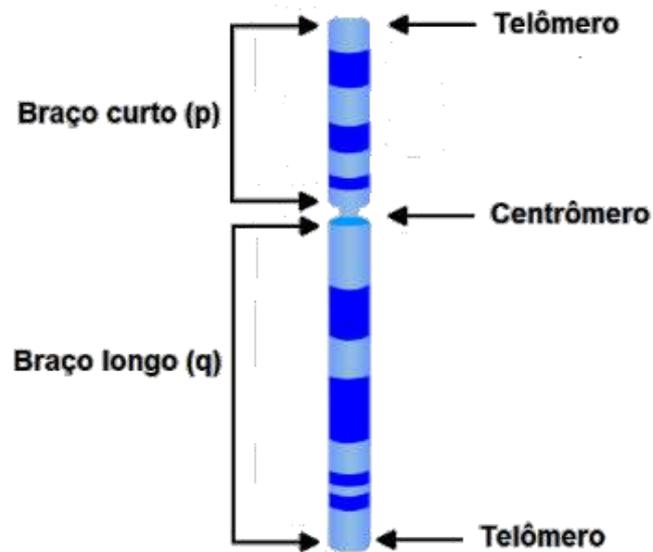
#### 3.1 Morfologia dos cromossomos

O termo "cromossomo" vem do grego "kroma", que significa "cor", e "soma", que significa "corpo". Cromossomos são estruturas celulares que coram intensamente com corantes utilizados em estudos citológicos, conforme descrito por Waldeyer em 1888. Um cromossomo é uma molécula de DNA compactada que encontra-se no núcleo da célula. Os filamentos de DNA são enrolados em nucleossomos, que consistem em oito proteínas histonas, formando a fibra de cromatina durante a interfase celular. Essa fibra de cromatina se liga a uma estrutura de proteínas não-histonas, resultando na formação dos cromossomos, visíveis microscopicamente na fase de metáfase durante a divisão celular (NIH, 2020).

Os cromossomos desempenham um papel vital no núcleo, sendo essenciais para a replicação e segregação do DNA durante a divisão celular. Eles não estão dispostos aleatoriamente no núcleo, mas organizados em áreas específicas chamadas territórios cromossômicos, que mudam durante o ciclo celular e o desenvolvimento (DEAKIN et al., 2019).

A estrutura de um cromossomo é organizada com uma constrição primária onde localiza-se a região do centrômero. Os centrômeros são essenciais para manter os cromossomos alinhados corretamente durante a divisão celular (Figura 1). À medida que os cromossomos são duplicados em preparação para a formação de uma nova célula, o centrômero funciona como um ponto de fixação para as duas metades do cromossomo replicado, conhecidas como cromátides irmãs (GRIFFITHS et al., 2013).

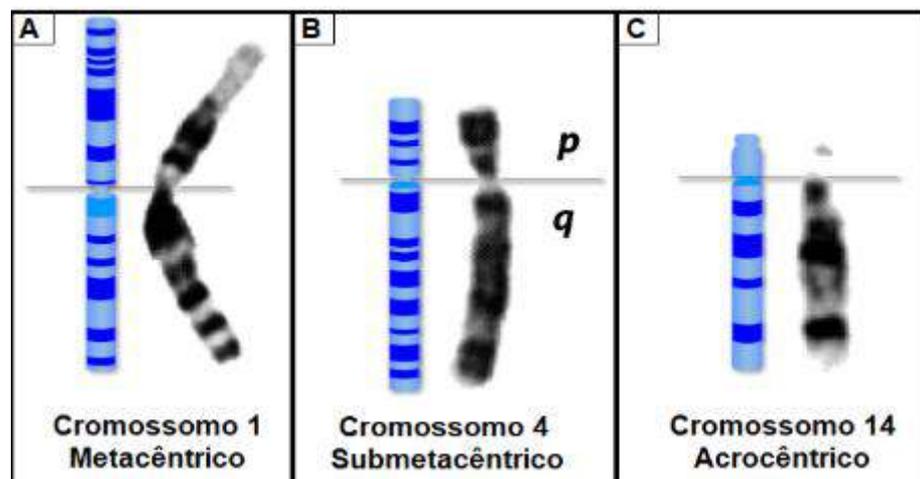
Figura 1 - Estrutura do cromossomo



FONTE: Brasil Escola (2019)

O centrômero marca o centro do cromossomo, dividindo-o em duas partes: o braço curto e o braço longo. O braço curto é chamado de "braço p" e o braço longo de "braço q". A posição do centrômero determina a forma dos cromossomos, que podem ser classificados como metacêntricos, submetacêntricos, acrocêntricos e telocêntricos, sendo que este último não é encontrado em humanos (Figura 2). As extremidades dos cromossomos são chamadas de telômeros, compostos por sequências repetidas de DNA que são fundamentais para a replicação do DNA (NASMYTH, 2001).

Figura 2 - Visualização do cromossomo 1, 4 e 14



FONTE: Brasil Escola (2019)

O genoma humano haploide é composto por 22 cromossomos autossômicos e pelos cromossomos sexuais X e Y, contendo cerca de 20.000 genes (SALZBERG, 2018). Cada progenitor, tanto materno quanto paterno, contribui com um conjunto de 22 autossomos e um cromossomo sexual. Portanto, as células humanas diploides possuem um total de 23 cromossomos de origem materna e 23 cromossomos de origem paterna.

Erros na distribuição dos cromossomos podem resultar em anomalias cromossômicas, que ocorrem quando o número de cromossomos ou a estrutura de qualquer cromossomo difere do cariótipo normal de uma célula ou organismo. Quando o genótipo variante não está associado a alterações fenotípicas, essas anomalias são referidas como variação cariotípica ou variação estrutural do genoma (SILVA, 2020).

### **3.2 Alterações Cromossômicas**

As células devem dividir constantemente para substituir as células envelhecidas e permitir o desenvolvimento adequado do organismo. Durante esse processo de divisão celular, podem ocorrer erros ocasionais que levam a mudanças no número ou na estrutura dos cromossomos. (AMARAL, 2019)

Para que as células reprodutivas funcionem corretamente, elas precisam ter o número adequado de cromossomos e sua estrutura deve ser correta. Caso contrário, a descendência pode não desenvolver-se de maneira apropriada. Um exemplo disso é a Síndrome de Turner, onde indivíduos do sexo feminino nascem com apenas um cromossomo X, em vez dos dois normalmente presentes. (SCHOLEY; BRUST-MASCHER; MOGILNER, 2003; MCINNES; WILLARD; NUSSBAUM, 2016)

As alterações ou mutações cromossômicas podem ser herdadas de um dos genitores ou surgir espontaneamente no indivíduo, sendo chamadas de constitutivas e adquiridas, respectivamente. As mutações constitutivas são herdadas dos pais e estão presentes em todas as células do indivíduo. Também são conhecidas como mutações germinativas, pois estão presentes nas células reprodutivas dos pais (SILVA, 2020).

Por outro lado, as mutações adquiridas, também chamadas de mutações somáticas, desenvolvem-se em algum 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 devido à exposição a fatores ambientais ou a erros durante a divisão celular (ALEXANDROV et al., 2015). Quando as alterações são adquiridas, elas normalmente manifestam-se como mosaicismo. No mosaicismo, as mutações ocorrem em células somáticas durante o

desenvolvimento embrionário e não são herdadas dos pais. Elas acontecem durante a divisão celular na mitose, ao longo do crescimento do embrião, resultando no mosaicismo cromossômico, que é definido como a coexistência de linhagens celulares com cariótipos distintos derivadas de um único zigoto (SANTOS, MARGARIDA AVO et al., 2010).

As mudanças genéticas frequentemente estão associadas a doenças ou síndromes. Essas alterações podem variar em sua extensão e impacto clínico, sendo dois dos tipos mais comuns as "variantes de nucleotídeo único" e as "alterações cromossômicas. As variantes de nucleotídeo único afetam apenas algumas bases do código do DNA, e seu potencial para causar doenças geralmente depende de sua localização específica no genoma. Em contraste, as alterações cromossômicas envolvem uma quantidade significativamente maior de material genético, o que aumenta o risco de síndromes. (AMARAL, 2019)

Essas alterações cromossômicas podem ser classificadas como numéricas ou estruturais. As alterações numéricas ocorrem quando há um número anormal de cromossomos inteiros no genoma de um indivíduo. Um exemplo bem conhecido desse tipo de alteração é a síndrome de Down, que é causada pela presença de um cromossomo extra no par 21, resultando em uma trissomia do cromossomo 21. Por outro lado, as mudanças estruturais nos cromossomos ocorrem quando há segmentos adicionais ou ausentes, ou quando são relocados para diferentes partes do genoma. Essas alterações geralmente envolvem duplicações ou deleções de grandes segmentos genômicos, afetando múltiplos genes. Para que essas mudanças ocorram, é necessário que haja quebras nos segmentos de DNA que compõem os cromossomos. Qualquer cromossomo pode ser afetado, resultando em uma variedade de tamanhos de segmentos genômicos alterados e, conseqüentemente, em diferentes manifestações clínicas. (AMARAL, 2019)

**QUADRO 1.** Características das alterações cromossômicas numéricas e estruturais e suas principais síndromes

ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS	CARACTERÍSTICAS	SÍNDROMES
ESTRUTURAIS	Envolvem modificação na morfologia cromossômica.	Síndrome de Patau.
NUMÉRICAS	Alterações anormal no número de cromossomos, gerando cópias extras.	Síndrome de Down, Síndrome de Turner.

Fonte: Biomed.com (2019).

### 3.2.1 Alterações Numéricas

As mudanças cromossômicas numéricas podem surgir em duas formas principais: aneuploidias e euploidias. A aneuploidia, bastante comum, envolve o aumento ou a diminuição de um ou mais cromossomos, podendo levar a complicações como aborto espontâneo, perda gestacional e anomalias congênitas. (PELAIO, 2021)

A aneuploidia afeta aproximadamente 5% das gestações conhecidas, é caracterizada pela presença de um número anormal de cromossomos em células ou organismos. Na maioria dos casos, isso resulta em trissomia, onde há um cromossomo adicional em um par cromossômico, ou menos comumente em monossomia, onde uma cópia de um cromossomo específico está ausente em vez das duas cópias habituais. Ambas as situações podem ter sérias repercussões para o indivíduo. (RODRIGUES, 2019)

Por outro lado, nos organismos euplóides as células mantêm conjuntos completos de cromossomos, com o número de genomas ocorrendo em múltiplos inteiros, como  $n$ ,  $3n$ ,  $4n$ ,  $5n$ , entre outros. Os mecanismos subjacentes à aneuploidia envolvendo cromossomos inteiros têm sido extensivamente estudados e caracterizados. Geralmente, essas anormalidades são desencadeadas por falhas durante a segregação cromossômica que surgem de ligações inadequadas dos microtúbulos do fuso ao cinetócoro. O cinetócoro é um complexo proteico localizado na região centromérica de cada cromossomo, essencial para uma ligação estável aos microtúbulos. (SILVA, 2021)

As falhas na segregação cromossômica podem ser resultado de mutações genéticas ou defeitos esporádicos que afetam a função do fuso mitótico, a estrutura do cinetócoro, a coesão das cromátides irmãs ou o funcionamento do Ponto de Checagem de Montagem. (SILVA, 2021)

### 3.2.2 Alterações Estruturais

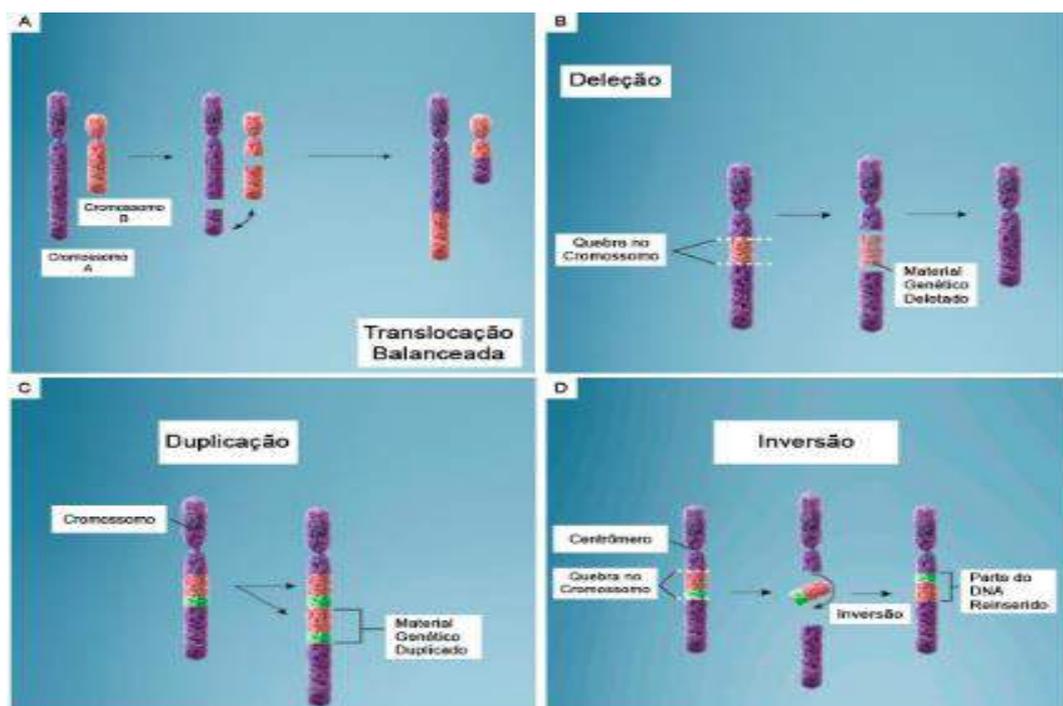
As alterações estruturais nos cromossomos podem apresentar de diversas formas, incluindo trissomias, monossomias, microdeleções, deleções, isocromossomos, cromossomos em anel, translocações e outras aberrações cromossômicas complexas (Figura 3). Embora as trissomias possam ocorrer em várias regiões do genoma, é incomum que a trissomia de um cromossomo completo seja compatível com a vida do indivíduo. (WEAVER, 2021)

A trissomia mais conhecida em condições viáveis é a do cromossomo 21, observada em aproximadamente 95% dos casos de Síndrome de Down. Outras trissomias conhecidas

incluem as do cromossomo 13 e do cromossomo 18, associadas, respectivamente, à Síndrome de Patau e à Síndrome de Edwards. Esses cromossomos possuem um número relativamente menor de genes em comparação com outros autossomos, o que torna a trissomia neles mais tolerável em termos de viabilidade. No entanto, trissomias em autossomos com um grande número de genes geralmente resultam em condições letais para os seres humanos. (WEAVER, 2021)

Complementarmente, as monossomias que afetam um cromossomo inteiro são geralmente letais, com exceção da monossomia do cromossomo X, que é observada na Síndrome de Turner. As variações fenotípicas resultantes dessas alterações cromossômicas são determinadas pelos genes específicos afetados e pela probabilidade de sua transmissão para as próximas gerações. (SAIKIA, 2014)

**Figura 3 - variações fenotípicas**



**FONTE:** Brasil Escola (2019)

Os rearranjos cromossômicos podem ser classificados como balanceados ou desbalanceados. Os rearranjos balanceados envolvem o conjunto completo de cromossomos e podem alterar a ordem dos genes sem perda ou ganho de material genético. Devido ao fato de que o complemento total do DNA permanece intacto nesse tipo de rearranjo, eles podem passar

despercebidos, pois podem não causar alterações no fenótipo ou resultar em doenças. (SAIKIA,, 2014)

No entanto, uma condição patológica pode surgir de um rearranjo balanceado as quebras nos cromossomos afetarem um gene, levando à ausência ou à disfunção da proteína, ou a fusão de segmentos cromossômicos resultar na combinação de dois genes, produzindo uma proteína híbrida com função prejudicial à célula. (SAIKIA,, 2014)

Na inversão, um cromossomo sofre quebras em dois locais diferentes, seguido de um giro de 180° e a união do segmento invertido. Já na translocação recíproca, dois cromossomos não homólogos sofrem quebras, resultando na troca de partes entre eles. Por outro lado, os rearranjos não balanceados causam a adição ou a exclusão de material genético de um segmento cromossômico, podendo resultar em um desequilíbrio gênico. Esses rearranjos incluem deleções, duplicações ou inserções. (KEPPLE, 2021)

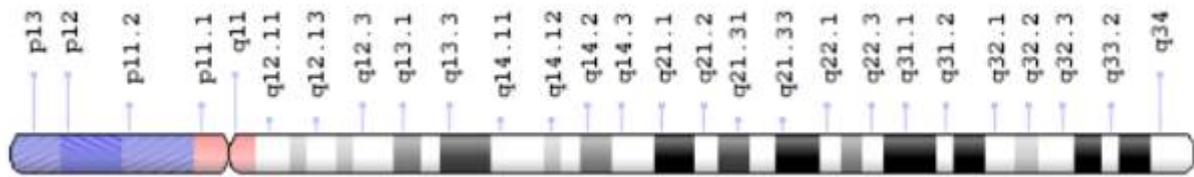
Na deleção cromossômica ocorre a perda de um segmento cromossômico devido a uma única quebra, resultando na ausência do fragmento distal, ou devido a duas quebras, com a perda do segmento intersticial. Por outro lado, na duplicação cromossômica, há a adição de um segmento cromossômico extra (SAIKIA,, 2014) As alterações cromossômicas estruturais surgem de uma ou mais quebras cromossômicas que interrompem a continuidade da informação genética, seguida pela união incorreta dos segmentos cromossômicos. (KEPPLE, 2021)

### **3.2.3 O Cromossomo 13**

O cromossomo 13 é composto por cerca de 115 milhões de pares de bases, representando aproximadamente 3,5% a 4% do genoma da célula (Figura 4). Este cromossomo abriga um total de 979 genes, dos quais 321 são genes codificantes de proteínas e 658 são genes não codificantes de proteínas, cada um desempenhando funções distintas no organismo humano. (OTERO; TRAVIESO, 2018; ENSEMBL, 2020).

No genoma humano, o cromossomo 13 é o maior entre os acrocêntricos, superando em tamanho os cromossomos 14, 15, 21 e 22. Seu braço curto é caracterizado por regiões heterocromáticas que contêm sequências repetitivas de DNA, incluindo genes que codificam RNA ribossomal. Por outro lado, o braço longo é predominantemente eucromático e abriga a maioria, se não todos, os genes que codificam proteínas presentes neste cromossomo (DUNHAM, 2004).

**Figura 4 – características do cromossomias**



**FONTE:** Brasil Escola (2019)

As variações cromossômicas que envolvem o cromossomo 13 têm sido associadas a várias condições de saúde, como a Síndrome de Feingold, retinoblastoma e diversos tipos de câncer, além de incluir trissomia ou monossomia parcial do cromossomo 13, bem como a Síndrome Mieloproliferativa 8p11. (NIH, 2020).

### 3.3 SÍNDROMES GENÉTICAS

Síndrome é um grupo de sinais e sintomas que aparecem simultaneamente e são típicos de uma condição médica específica. Normalmente, as síndromes são reconhecidas por um conjunto definido de características que ocorrem juntas, permitindo que os médicos identifiquem e diagnostiquem a condição. Essas características podem incluir sintomas físicos, padrões de comportamento, alterações genéticas ou anomalias estruturais. (AMARAL, 2019)

As síndromes podem ter diversas origens, como fatores genéticos, ambientais, infecciosos, entre outros. Elas podem ser congênitas, ou seja, presentes desde o nascimento, ou adquiridas ao longo da vida. Além disso, as síndromes podem afetar diferentes sistemas do corpo humano, como o sistema nervoso, o sistema imunológico, o sistema cardiovascular, entre outros (KEPPLE, 2021)

Existem muitos tipos distintos de síndromes, cada uma com suas próprias características específicas. Por exemplo, A Síndrome de Down (SD) é a "alteração genética mais comum entre os seres humanos" (KEPPLE, 2021). Ela é caracterizada por uma anormalidade genética resultante da trissomia do cromossomo 21, que pode ocorrer tanto antes quanto após a formação da célula inicial. Na trissomia, esse número é alterado, de modo que cada célula possuirá 47 cromossomos, com três cromossomos do tipo específico ligados ao par 21 (KEPPLE, 2021). Essa alteração genética origina-se do óvulo em 95% dos casos e do espermatozoide em 5% dos casos. O processo é identificado por um pareamento incorreto para

os polos da célula durante a anáfase da divisão celular, resultando em um gameta recebendo dois cromossomos 21 e o outro nenhum. (SANTOS; FRANCESCHINI; PRIORE, 2006)

Outro exemplo é a síndrome de Turner, uma condição genética que afeta exclusivamente mulheres e ocorre devido à ausência total ou parcial de um dos dois cromossomos X. Mulheres com síndrome de Turner podem apresentar características como baixa estatura, anomalias cardíacas, dificuldades de aprendizagem e problemas de fertilidade. (AMARAL, 2019)

A síndrome de Tourette é um distúrbio neurológico que se manifesta por meio de tiques motores e vocais involuntários, como piscar os olhos, tossir ou emitir sons incontroláveis. Esses tiques geralmente começam na infância e podem variar em intensidade ao longo do tempo. Já a síndrome do intestino irritável (SII) é um distúrbio gastrointestinal que provoca dor abdominal, inchaço, constipação e diarreia. Embora etiologia exata da SII não seja completamente compreendida, fatores como sensibilidade alimentar, estresse e alterações na microbiota intestinal podem contribuir para o desenvolvimento da síndrome. (AMARAL, 2019)

### **3.4 SÍNDROME DE PATAU**

A Síndrome de Patau foi reconhecida em 1960 por Klaus Patau, um médico geneticista que publicou um artigo pioneiro na Universidade de Wisconsin-Madison, descrevendo um caso de múltiplas malformações em um recém-nascido. Essa anomalia também é conhecida como Síndrome Bartholin-Patau, pois o médico, matemático e teólogo dinamarquês Thomas Bartholin havia descrito um quadro clínico semelhante em 1956. (DE MARQUI, 2022)

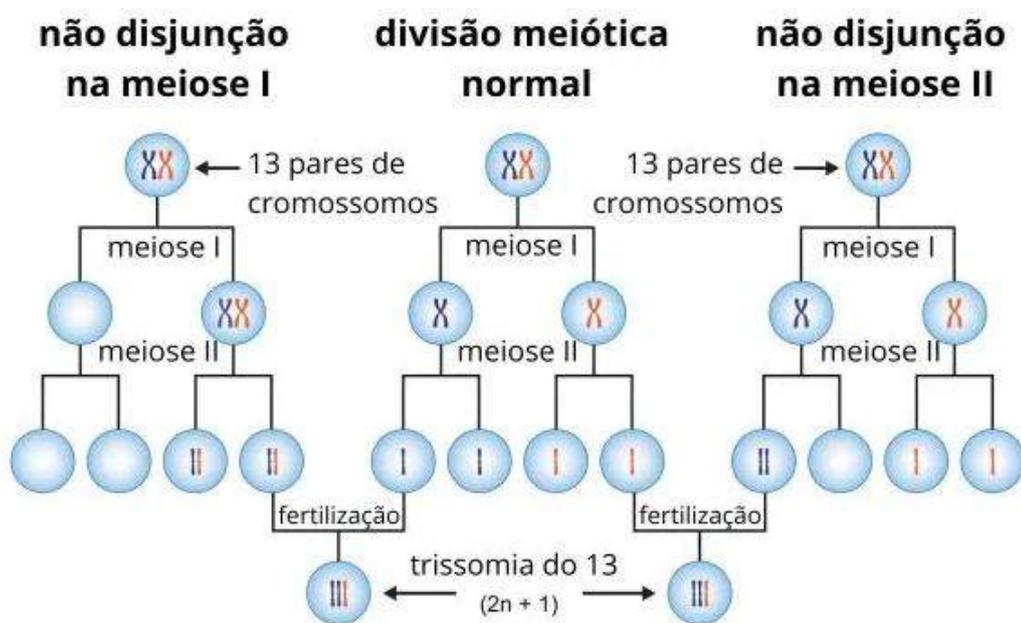
Através de suas investigações, Klaus Patau evidenciou a presença de um terceiro cromossomo 13 como a causa das malformações, marcando um importante avanço no entendimento das cromossomopatias. É uma condição cromossômica rara, caracterizada pela presença de três cromossomos 13, em vez de dois, em todas ou algumas células do corpo, devido ao mosaicismo. (DE MARQUI, 2022)

Essa anomalia genética provoca uma série de anomalias físicas, como fenda labial/palatina, dedos extras e baixo tônus muscular. Além disso, afeta órgãos internos, incluindo o sistema gastrointestinal e o coração, resultando em dificuldades alimentares e insuficiência cardíaca. O tratamento para a síndrome de Patau visa minimizar o desconforto do bebê, abordando as várias anomalias, e varia de caso a caso. A expectativa de vida para bebês com essa condição é baixa, com muitos falecendo durante o primeiro ano de vida devido a

complicações médicas graves. O diagnóstico pré-natal é crucial para fornecer cuidados adequados e apoio às famílias. (DE MARQUI, 2022)

A variabilidade na distribuição da trissomia influencia a severidade dos sintomas. Indivíduos com mosaïcismo geralmente apresentam sintomas menos intensos, dependendo da proporção de células afetadas pela trissomia. Na maioria dos casos, a presença de um cromossomo adicional origina-se de erros espontâneos durante a divisão das células reprodutivas (óvulo e espermatozoide) de um dos genitores, especificamente devido à não disjunção cromossômica durante a meiose (Figura 5). (AMARAL, 2019)

Figura 5 – Representação da divisão meiótica normal e não disjunção



FONTE: Brasil Escola (2019)

É importante destacar que a síndrome de Patau não possui caráter hereditário. Em aproximadamente 20% dos casos de síndrome de Patau, a trissomia do cromossomo 13 pode ser causada por uma translocação. Isso acontece quando partes dos cromossomos quebram-se e rearranjam-se. Na síndrome de Patau, uma porção do cromossomo 13 liga a outro cromossomo, resultando em duas cópias do cromossomo 13 e uma parte adicional do cromossomo 13 anexada a um cromossomo diferente, não necessariamente o 13. Este fenômeno ocorre de maneira espontânea e suas causas ainda são desconhecidas (AMARAL, 2019)

### 3.4.1 Epidemiologia e Fisiopatologia

A síndrome de Patau tem uma prevalência estimada de 1 caso a cada 20.000-29.000 nascidos vivos, sendo ligeiramente mais comum em meninas. É considerada a terceira trissomia mais frequente dos cromossomos autossômicos, atrás apenas da síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21) e da síndrome de Edwards (trissomia do cromossomo 18). (RODRIGUES, 2019)

Devido à sua gravidade, a síndrome de Patau é uma das principais causas de aborto espontâneo, com cerca de 67% dos fetos afetados sendo abortados espontaneamente ou apresentando morte intrauterina. Entre os que nascem vivos, 50% falecem na primeira semana de vida, apenas 9% sobrevivem até o primeiro ano, e menos de 5% ultrapassam os três anos de idade. O caso mais longevo registrado na literatura foi de um paciente que viveu até os 10 anos. (RODRIGUES, 2019)

Assim como outras trissomias, como a síndrome de Edwards (trissomia 18) e a síndrome de Down (trissomia 21), a síndrome de Patau está fortemente associada à idade materna avançada. À medida que as mulheres envelhecem, aumenta a probabilidade de ocorrer não disjunção dos cromossomos, levando ao risco aumentado de trissomias. Estudos indicam que, no caso da Síndrome de Patau, a idade materna é superior a 35 anos em 40% dos casos. Além disso, sabe-se que a trissomia geralmente origina do óvulo feminino, isso ocorre porque as mulheres geralmente maturam apenas um ovócito por ciclo menstrual, enquanto os homens produzem e amadurecem milhões de espermatozoides. (RODRIGUES, 2019)

Além disso, gametas masculinos com alterações numéricas cromossômicas têm menor viabilidade em comparação com gametas normais, o que reduz significativamente a possibilidade de um espermatozoide com 24 cromátides fecundar um ovócito. Isso contribui para a origem predominantemente materna da trissomia na Síndrome de Patau (RODRIGUES, 2019)

As teorias genéticas sobre a gênese da síndrome de Patau remontam a três hipóteses principais:

**1. Não Disjunção Meiótica:** A trissomia do cromossomo 13 geralmente ocorre devido à não disjunção durante a meiose, processo em que os cromossomos não se separam adequadamente. Isso resulta em um gameta com um cromossomo extra. (RODRIGUES, 2019).

**2. Translocação Robertsoniana:** Uma porção do cromossomo 13 pode fundir-se com outro cromossomo, criando uma translocação. Nesse caso, um indivíduo pode ter um

cromossomo extra ligado a outro cromossomo, contribuindo para a trissomia. (RODRIGUES, 2019)

**3. Mosaicismo:** Em alguns casos, a trissomia ocorre após a fertilização, durante as primeiras divisões celulares do embrião. Isso leva a um mosaico genético, onde algumas células possuem a trissomia e outras não, resultando em uma variação na expressão dos sintomas. (RODRIGUES, 2019)

### 3.4.2 Características Clínicas e Sistêmicas

Os estudos indicam que as principais malformações associadas à síndrome de Patau são: holoprosencefalia (39%), outras anormalidades do sistema nervoso central (58%), anormalidades faciais (48%), renais (33%) e cardíacas (48%). Defeitos cardíacos, como a comunicação interventricular (CIV), são comuns, assim como a presença de onfalocele em aproximadamente 40% dos casos de trissomia 13. Entre as malformações renais, os rins displásicos estão presentes em 48% dos pacientes. (RODRIGUES, 2019)

Diferentemente da trissomia do cromossomo 18, a trissomia do cromossomo 13 apresenta malformações evidentes ao exame físico com maior frequência. A síndrome pode ser facilmente reconhecida pela combinação de fendas orofaciais, microftalmia e/ou anoftalmia, e polidactilia pós-axial dos membros. Esta tríade de sinais é observada em 60 a 70% dos casos. (RODRIGUES, 2019)

As principais alterações registradas nesta síndrome incluem:

- Raiz nasal proeminente
- Pescoço curto
- Episódios de apneia
- Anomalias cardiovasculares – como, comunicação interventricular (CIV)
- Anormalidades oftalmológicas – como, hipertelorismo ocular e microftalmia bilateral, podendo chegar a anoftalmia, coloboma da íris... Falta de ganho de peso
- Anormalidades de orelhas – como, malformação anatômica e baixa implantação
- Microcefalia
- Micrognatia
- Ventriculomegalia
- Hérnia umbilical/inguinal
- Onfalocele

- Polidactilia (+ pós-axial)
- Defeitos do escalpo
- Sobreposição dos dedos
- Hemangiomas capilares
- Holoprosencefalia
- Fenda labial/palatina
- Unhas hiperconvexas
- Prega palmar única
- Anormalidades renais – como, rins displásicos
- Crises convulsivas
- Hipotonia
- Calcâneos proeminentes
- Desordem motora e deficiência intelectual
- Anormalidades genitais

### **3.4.3 Diagnóstico clínico e laboratorial**

O diagnóstico da síndrome de Patau é predominantemente realizado através de ultrassonografia e exames de sangue, O diagnóstico da Síndrome de Patau geralmente envolve uma abordagem multifacetada, combinando exames de ultrassonografia e análises de sangue para triagem e confirmação. A ultrassonografia morfológica desempenha um papel fundamental, permitindo que os médicos examinem minuciosamente a anatomia fetal em busca de características sugestivas da síndrome, como defeitos cardíacos, anomalias craniofaciais e problemas no sistema nervoso central. (DE MARQUI.. 2022)

Além disso, são realizados testes de triagem pré-natal, como o rastreamento combinado do primeiro trimestre e testes de triagem do segundo trimestre, que avaliam os níveis de diferentes marcadores no sangue materno para estimar o risco de anomalias cromossômicas, incluindo a Síndrome de Patau. (DE MARQUI.. 2022)

Em casos de resultados positivos nos testes de triagem ou suspeita clínica de anomalias cromossômicas, pode indicar a realização de uma amniocentese. Esse procedimento consiste na coleta de uma amostra de líquido amniótico para análise laboratorial, permitindo a avaliação direta dos cromossomos do feto e a confirmação do diagnóstico de Síndrome de Patau.

Esses exames são frequentemente realizados de forma complementar, proporcionando uma avaliação abrangente do risco de Síndrome de Patau durante a gravidez e ajudando a

confirmar o diagnóstico em casos suspeitos, o que é crucial para orientar o manejo clínico adequado e fornecer suporte adequado à família. (RODRIGUES, 2019). Durante a ultrassonografia, o médico busca sinais físicos da trissomia, como excesso de líquido amniótico. (WEAVER, 2021)

As doenças genéticas podem ser detectadas no diagnóstico inicial durante o pré-natal, utilizando exames invasivos, testes de rastreamento e métodos de triagem. A síndrome de Patau pode ser identificada durante exames de ultrassonografia de rotina, realizados no abdômen da mãe com um transdutor, que emite ondas de ultrassom para visualizar o feto. Este equipamento permite a avaliação do desenvolvimento fetal e fornece informações importantes. Na síndrome de Patau, malformações fetais como lábio leporino, órbitas diminuídas e polidactilia podem ser identificadas através deste exame. (COUTINHO et al., 2022).

Um dos principais testes para detectar essa síndrome de Patau é o cariótipo, amplamente utilizado para identificar doenças genéticas no feto em desenvolvimento. Esse exame analisa o sangue ou fluidos corporais para detectar cromossomos anormais. Essas avaliações podem ser realizadas já no primeiro trimestre da gestação. (SILVA, 2021)

Os exames de análise cromossômica são frequentemente solicitados quando um indivíduo apresenta malformações congênitas relacionadas ao desenvolvimento neurológico, sem suspeita de uma síndrome genética causada por variantes de nucleotídeo único. Além disso, esses exames podem ser úteis no diagnóstico de atraso na puberdade, baixa estatura, infertilidade ou abortos recorrentes. (SILVA, 2021)

O estudo dos cromossomos começou com a citogenética clássica que utiliza o cariótipo examinado por bandamento G. Embora seja comumente utilizado como uma triagem inicial para detectar alterações cromossômicas, este exame possui limitações de resolução. Isso significa que ele não permite determinar com precisão a localização das quebras cromossômicas ou o tamanho dos segmentos genômicos afetados por alterações estruturais. (RODRIGUES, 2019)

Nos últimos anos, avanços no estudo das mudanças estruturais nos cromossomos, por meio de técnicas moleculares de alta precisão, têm possibilitado a identificação de genes e regiões genômicas associadas a características específicas das pessoas. Esse progresso tem proporcionado melhores prognósticos e aconselhamento genético para indivíduos e suas famílias que apresentam alterações cromossômicas estruturais. (SILVA, 2021)

Devido à complexidade e diversidade dessas alterações, elas são frequentemente investigadas na pesquisa científica. Esses estudos buscam correlacionar os segmentos

cromossômicos afetados por mudanças estruturais com as características clínicas apresentadas pelo indivíduo, um conceito conhecido como "correlação genótipo-fenótipo". Para estabelecer essa correlação, é essencial definir os pontos de quebra dos cromossomos com alta precisão utilizando técnicas moleculares. (RODRIGUES, 2019)

Para uma melhor caracterização molecular e identificação das alterações cromossômicas, várias técnicas foram desenvolvidas e refinadas. Uma das principais é o Comparative Genomic Hybridization Array (CGH Array), uma técnica de alta resolução que permite analisar o genoma inteiro, identificando ganhos e perdas de material genético. O CGH Array possui diferentes tipos, tal método requer duas amostras de DNA: uma de referência, obtida de uma pessoa sem alterações cromossômicas, e outra do paciente. Essas amostras são tipicamente coletadas a partir de uma amostra de sangue. Os fragmentos genômicos são marcados com fluorescência, utilizando-se a cor verde para o DNA de referência e vermelha para a amostra do paciente. (SILVA, 2021)

Na prática, quando o número de cópias do DNA da amostra do paciente é compatível ao número de cópias da amostra de referência, as sondas adquirem uma coloração amarela, indicando essa equivalência. Em contrapartida, nas áreas onde ocorre uma deleção no paciente, as sondas se destacam em verde, pois a fluorescência do DNA de referência prevalece. Se houver uma duplicação no paciente, as sondas assumem uma coloração vermelha. Após os segmentos de DNA das amostras se conectarem às sondas, a fluorescência emitida é avaliada. Um software específico analisa a lâmina, medindo a fluorescência de cada sonda e interpretando esses resultados em termos de cópias de DNA no genoma do paciente. (RODRIGUES, 2019)

Exames invasivos, como a amniocentese ou a biópsia de vilosidades coriônicas, são realizados para a coleta de material genético, mas apresentam riscos potenciais para o feto. Por outro lado, métodos não invasivos de rastreamento, como a ultrassonografia e a detecção de marcadores séricos maternos, não apresentam esses riscos, embora tenham limitações em termos de sensibilidade e características. (DUQUE. J. A. P., 2017).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome de Patau, uma condição genética rara, resulta de uma anomalia cromossômica, especificamente uma trissomia do cromossomo 13. Este distúrbio congênito é caracterizado por uma série de malformações graves, afetando o desenvolvimento físico e cognitivo do indivíduo. A investigação da morfologia dos cromossomos revelou padrões anormais que desencadeiam essa síndrome devastadora.

A compreensão das causas subjacentes às malformações congênitas é essencial para o avanço da medicina e da genética. Ao estudar a síndrome de Patau e suas origens cromossômicas, os cientistas podem desenvolver melhores estratégias de diagnóstico, intervenção precoce e até mesmo terapias para melhorar a qualidade de vida dos afetados. Além disso, esse conhecimento é crucial para aconselhamento genético, permitindo que famílias em risco entendam melhor as implicações e possíveis medidas preventivas.

Portanto, aprofundar-se na morfologia dos cromossomos e entender as nuances da síndrome de Patau não só amplia nosso conhecimento sobre genética humana, mas também abre caminho para avanços significativos no campo da medicina personalizada e cuidados de saúde preventivos.

## 5. REFERÊNCIAS

ARAÚJO, Graziela Toledo Diniz. Dicionário de termos de saúde / Graziela Toledo Diniz Araujo. – São Paulo : PAE Editora, 2020.

AMARAL, A. C. A. et al. Síndrome de Patau: relato de um caso de trissomia completa do cromossomo 13. **Revista Educação em Saúde**, v. 7, 2019.

DE MARQUI, A. B. T. et al. Mortalidade, sobrevivência e fatores associados nas Trissomias 13 e 18: um estudo de revisão. **Saúde (Santa Maria)**, 2022.

KEPPLE, J. W.; FISHLER, K. P.; PEEPLES, E. S. Surveillance guidelines for children with trisomy 13. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 185, n. 5, p. 1631-1637, 2021.

NASMYTH, Kim. Disseminating the genome: joining, resolving, and separating sister chromatids during mitosis and meiosis. **Annual review of genetics**, v. 35, n. 1, p. 673-745, 2001.

PELAIO, F. S. M.; KOWALSKI, T. W. Alterações cromossômicas embrionárias: uma revisão de literatura. **Anais da mostra de iniciação científica do CESUCA-ISSN 2317-5915**, n. 15, 2021.

RODRIGUES, et al – Aspectos da síndrome de patau Acesso em: <http://reinpec.cc/index.php/reinpec/>

RODRIGUES, A. P. P. et al. ASPECTOS GENÉTICOS DA SÍNDROME DE PATAU. **Revista Interdisciplinar Pensamento Científico**, v. 5, n. 4, 2019.

SAIKIA, B.; DAS, B. K.; SARMA, A. Patau syndrome-a case report. **National Journal of Clinical Anatomy**, v. 3, n. 2, p. 87-89, 2014.

SANTOS, Joseane Almeida; FRANCESCHINI, Sylvania do Carmo Castro; PRIORE, Silvia Eloiza. Curvas de crescimento para crianças com Síndrome de Down. **Rev Bras Nutr Clin**, v. 21, n. 2, p. 144-8, 2006.

SANTOS, Margarida Avo; KUIJK, Ewart W.; MACKLON, Nick S. The impact of ovarian stimulation for IVF on the developing embryo. **Reproduction**, v. 139, n. 1, p. 23, 2010.

SILVA, Diego Michel Fernandes da. Monossomia em mosaico do cromossomo 13: um relato de caso. 2020.

SILVA, C.; PINHEIRO, M.; DAMASCENO, A. Síndrome de patau: aspectos clínicos e características orais. 2021.

WEAVER, M. S. et al. Interdisciplinary care of children with trisomy 13 and 18. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 185, n. 3, p. 966-977, 2021.