

GERVINA BRADY MOREIRA HOLANDA

**AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE HETEROMORFISMOS EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS ATENDIDOS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA**

Artigo de conclusão de pós-graduação
lato sensu apresentado ao Programa de
Residência Integrada Multiprofissional em
Saúde - área Saúde da Criança - do
HOSPED/UFRN, como pré-requisito para
obtenção do grau de especialista em
Biologia/Genética

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Viviane de Souza Amaral
Co-orientador: Ms. Diego Silva Lima

NATAL-RN
2011

Holanda, Gervina Brady Moreira; Amaral, Viviane Souza. **Avaliação da Incidência de Heteromorfismos em Pacientes Pediátricos Atendidos em Hospital de Referência**. Artigo de conclusão de curso (pós-graduação - Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde - área Saúde da Criança - HOSPED/UFRN), Natal-RN, 2011.

RESUMO

OBJETIVOS: Para melhor entendimento do papel dos polimorfismos cromossômicos em uma população pediátrica e considerando o aumento das taxas de variantes polimórficas na prática clínica, visamos determinar a prevalência de variantes polimórficas em pacientes pediátricos atendidos em hospital de referência, comparando-a aos resultados de outros grupos. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo, incluindo laudos de cariótipos de crianças e adolescentes de 0 a 18 anos incompletos encaminhados por suspeita de anomalias cromossômicas. Foram selecionados 329 cariótipos realizados através de técnicas convencionais de bandamento GTW e centromérico (CBG) nos casos de dúvida. **RESULTADOS:** Dos cariótipos analisados, os heteromorfismos foram encontrados em 11,25% laudos. As variantes mais frequentes foram no tamanho da heterocromatina (6,4%), seguidas de aumento nas regiões de satélite dos cromossomos acrocêntricos (3,03%) e as inversões pericêntricas no cromossomo 9 (1,82%). Embora as variantes polimórficas sejam consideradas anomalias silenciosas presentes na análise do cariótipo, este estudo revelou elevadas taxas dessas variantes. Esse valor aumentado pode refletir o fato do serviço público participante desse estudo ter optado pelo registro dos polimorfismos em laudo, em todos os casos. Apesar de ainda não haver consenso científico acerca da repercussão fenotípica dos polimorfismos, eles podem representar um marcador para a triagem de casos para investigação molecular. **CONCLUSÃO:** Estudos complementares devem ser realizados, associando as informações clínicas dos pacientes e seus progenitores com os achados de heteromorfismos, que se justifica pela suspeita clínica de anomalias cromossômicas, quando encaminhados para a análise citogenética. Acreditamos que a função da heterocromatina será elucidada por estudos futuros em epigenética e expressão gênica.

Palavras-chave: Citogenética. Heterocromatina. Inversão cromossômica.

Holanda, Gervina Brady Moreira; Amaral, Viviane Souza. **Avaliação da Incidência de Heteromorfismos em Pacientes Pediátricos Atendidos em Hospital de Referência**. Artigo de conclusão de curso (pós-graduação - Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde - área Saúde da Criança - HOSPED/UFRN), Natal-RN, 2011.

ABSTRACT

OBJECTIVES: To better understand the role of chromosomal polymorphisms in a pediatric population and considering the increasing rates of polymorphic variants in clinical practice, we aim to determine the prevalence of polymorphic variants in pediatric patients treated at a referral hospital, in comparison with the results of other groups. **METHODS:** Retrospective study, including reports of karyotypes of children and adolescents 0-18 years of age referred for suspected chromosomal abnormalities. We selected 329 karyotypes performed using conventional techniques and centromeric GTW banding (CBG) in cases of doubt. **RESULTS:** Heteromorphisms were found in 11.25% awards. The most frequent variants were in the size of heterochromatin (6.4%), followed by an increase in the satellite regions of acrocentric chromosomes (3.03%) and the pericentric inversion on chromosome 9 (1.82%). Although polymorphic variants are considered silent anomalies present in the karyotype analysis, this study revealed high rates of these variants. This increased value may reflect the fact that the service has opted for the registration of polymorphisms in the report, in all cases. Although there is still no scientific consensus about the impact of phenotypic polymorphisms, they may represent a marker for the screening of cases for molecular investigation. **CONCLUSION:** Further studies should be performed by associating the clinical information of patients and their parents with the findings of heteromorphisms, which is justified by the clinical suspicion of chromosomal abnormalities when referred for cytogenetic analysis. We believe that the function of heterochromatin is elucidated by future studies on epigenetic and gene expression.

Keywords: Cytogenetics. Heterochromatin. Chromosome Inversion.

AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE HETEROMORFISMO CROMOSSÔMICO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ATENDIDOS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA

INTRODUÇÃO

Cromossomos humanos apresentam variações polimórficas em relação à estrutura, forma e tamanho. Os polimorfismos envolvendo as regiões de heterocromatina constitutiva e regiões compostas por sequências repetitivas de DNA satélite que não se traduzem, são os mais comumente relatados na literatura¹. Dentre as variações, destacam-se os heteromorfismos do tamanho e posição da heterocromatina associados ao centrômero dos cromossomos 1qh, 9qh, 16qh e porção distal do Y, regiões organizadoras de nucléolos (NORs) presente nos satélites dos cromossomos acrocêntricos, além da inversão pericêntrica da região de heterocromatina nos cromossomos 2 e 9².

A frequência de heteromorfismos varia amplamente na população normal quando consideradas diferentes populações e etnias. Em geral, os percentuais variam de 1 a 10% dependendo do grupo a ser estudado. No Brasil, as frequências variam até aproximadamente 1,5%³.

A função do DNA satélite e da heterocromatina nas células ainda é controversa. Acredita-se que a heterocromatina desempenhe função estrutural, metabólica, protetora, evolutiva e transcricional, estando associada com a produção de DNA ribossomal, estabilidade cromossômica e reconhecimento e atração de homólogos durante o processo meiótico^{4,5}. Variações polimórficas dessas regiões são individualmente estáveis e frequentes na população normal, onde seguem o padrão de herança mendeliana de transmissão com baixos índices de mutação entre as gerações e pouca ou nenhuma manifestação no fenótipo⁶. Por outro lado, os polimorfismos cromossômicos ditos *de novo* são raros e aparecem como resultado de um *crossing-over* desigual entre regiões de heterocromatina dos cromossomos homólogos durante a meiose, possuindo, dessa forma,

importância clínica e associação com anormalidades em decorrência de distúrbios no processo de gametogênese. Alguns autores relatam um aumento na frequência de variações polimórficas em associação com condições clínicas adversas, tais como infertilidade, perdas gestacionais recorrentes e mesmo desordens psiquiátricas^{7,8}.

Com o intuito de melhor compreender o papel dos polimorfismos cromossômicos e tendo como justificativa a falta de estimativas precisas, visamos identificar a frequência desses heteromorfismos em um grupo de pacientes pediátricos atendidos em hospital de referência da rede hospitalar pública do estado do Ceará.

MÉTODOS

O estudo retrospectivo foi realizado no serviço de citogenética e biologia molecular do Hospital Infantil Albert Sabin, do estado do Ceará, Brasil. A seleção dos pacientes foi realizada através da utilização de informações clínicas contidas no banco de dados do próprio laboratório e nos sistemas de informação do hospital, sendo incluídos no estudo pacientes com idade até 18 anos incompletos, encaminhados pelo serviço de genética clínica do referido hospital no período de janeiro de 2009 a setembro de 2011 e que tivessem realizado estudo citogenético.

A análise citogenética foi realizada segundo o preconizado por Moorhead *et al*⁹, com modificações. As culturas de linfócitos de sangue periférico foram desenvolvidas adicionando-se 15 a 20 gotas de sangue total heparinizado aos frascos de cultura contendo meio RPMI 1640 (Sigma, EUA), quantidade suficiente para 5ml, suplementadas com 20% de Soro Fetal Bovino (Gibco-BRL, EUA), 1% de L-Glutamina (Gibco-BRL, EUA), 1% de antibióticos penicilina/estreptomicina na concentração de 1U/ml e 1µg/ml, respectivamente (Cultilab, BRASIL) e 200µl de Fitohemaglutinina P (Difco, EUA). Os frascos de cultura foram incubados em estufa por 72h a 37°C. Após esse tempo foi adicionado 0,1µl de Colcemid (Sigma, EUA) por 45 minutos. As lâminas foram preparadas após o tratamento hipotônico das células com KCl (0,075M) seguido por fixação com solução de Carnoy (Metanol/Ácido Acético 3:1). A suspensão concentrada de células foi pingada sobre as lâminas e posteriormente envelhecidas por 1 minuto em microondas. O bandeamento cromossômico foi realizado submetendo as lâminas ao tratamento com solução de tripsina a 37°C por 2 – 3 segundos e coradas com solução de Giemsa 4% (Merck). As lâminas foram avaliadas microscopicamente (Olympus BX-51) e as imagens captadas e analisadas em sistema computadorizado de cariotipagem Cytovision[®] 3.0 (Applied Imaging).

Para todos os pacientes foram analisadas no mínimo 20 metáfases e os respectivos cariótipos descritos com base no *International System for Human Cytogenetic Nomenclature 2005*¹⁰. Em alguns casos foi necessária a realização do bandeamento C (centromérico) para confirmação do heteromorfismo, o qual foi obtido por desnaturação protéica dos cromossomos através do tratamento das lâminas com solução de Ácido Clorídrico 0,02N (Vetec, BRASIL) por 35 minutos e logo após incubadas em solução de Hidróxido de Bário a 2% (Vetec, BRASIL) por 2 minutos. Posteriormente as lâminas foram incubadas em solução salina por 40 minutos e coradas com Wright (Sigma, EUA).

O presente estudo seguiu as normas recomendadas pela legislação Brasileira de pesquisa envolvendo seres humanos e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Albert Sabin sob o protocolo CEP-HIAS nº 101/2011.

RESULTADOS

Foram incluídos para o estudo 329 pacientes, sendo 165 (50,2%) do sexo masculino e 164 (49,8%) do sexo feminino. Heteromorfismos foram observados em 36 pacientes (10,94%), dos quais 17 (5,2%) eram do sexo masculino e 19 (5,8%) do sexo feminino. Do total, 41 pacientes (12,5%) demonstraram resultado citogenético portando alterações numéricas e/ou estruturais, sendo as trissomias dos cromossomos autossômicos 13, 18 e 21 as alterações mais frequentes, representando aproximadamente 63,4% deste montante, seguidas pelas aneuploidias dos cromossomos sexuais e as alterações estruturais. Nenhum paciente com alteração citogenética apresentou polimorfismo.

A figura 1 apresenta o resultado citogenético de uma das pacientes que apresentou aumento na extensão do braço longo do cromossomo 1, em região referente a sua heterocromatina constitutiva, e a figura 2 o cariótipo confirmatório por bandeamento C da mesma paciente. Em uma única paciente foi observado polimorfismo na região de heterocromatina do cromossomo 9 e na região de satélite do cromossomo 14, concomitantemente (figura 3).

Os polimorfismos mais frequentes foram aqueles relacionados com o tamanho da heterocromatina (6,4%), seguidos pelos envolvidos com as regiões de satélite nos cromossomos acrocêntricos (3,03%) e as inversões pericêntricas no cromossomo 9 (1,82%).

Quando avaliadas pelo sexo, não se observou predominância de polimorfismos, excetuando-se as inversões pericêntricas no cromossomo 9 que somente foram encontradas em crianças do sexo feminino. Os dados estão distribuídos na tabela 1.

DISCUSSÃO

A possibilidade de verificar a existência de variantes polimórficas em um cariótipo remonta, praticamente, ao advento da própria citogenética convencional. No entanto, a interpretação da repercussão fenotípica desses achados polimórficos ainda constitui um dos maiores desafios da área da citogenética¹¹.

Variações polimórficas referem-se principalmente às variantes na região cromossômica de heterocromatina. Heteromorfismos em cromossomos não acrocêntricos costumam ocorrer na heterocromatina pericêntrica, i.e. associada ao centrômeros dos cromossomos 1, 9, 16 e porção distal do cromossomo Y¹². A frequência geral dos polimorfismos está um pouco acima da encontrada na população geral, que varia de 1 a 10%³.

Estudos recentes indicam que variações de heterocromatina regulam a expressão gênica de forma epigenética através da transformação reversível entre heterocromatina (sequências não codificantes) e eucromatina (sequências codificantes), além de silenciamento de genes normalmente expressos quando colocados em justaposição com heterocromatina pericêntrica¹².

Cromossomos dos grupos D e G também apresentam polimorfismos comuns. Eles foram frequentes no presente estudo, sendo encontrados em 10 pacientes (3,03%). Estes heteromorfismos mostram heterocromatina aumentada na região telomérica, braço curto do cromossomo e centrômero, bem como variantes na região NOR (regiões organizadoras de nucléolos). A heterocromatina localizada nos centrômeros tem papel essencial na fixação do fuso e do movimento dos cromossomos, emparelhamento meiótico e coesão das cromátides irmãs. Quando a variação da cromatina ocorre nessas regiões, provoca defeitos na função do centrômero e formação do cinetócoro, dificuldade de emparelhamento de cromossomos homólogos e impactos na divisão celular¹³.

Complementarmente, devido à herança de transmissão mendeliana, tem-se observado a utilização dos polimorfismos cromossômicos na investigação das relações de parentesco, sobretudo nos casos em que o conjunto de exames efetuados conduza a valores de probabilidade de paternidade considerados insuficientes¹¹.

A variante 1qh+ afeta o pareamento de cromossomos causando erros na meiose, morte das células germinativas e infertilidade². A incidência desse polimorfismo em nosso estudo (2,43%) foi similar ao relatado por Tüür *et al*, 1974¹⁴ e Lissitsina, 2011², que apontam para uma frequência entre 0,7% - 6,7% na população geral.

Polimorfismos no cromossomo 9 são associados à anomalias congênitas e fenótipos de infertilidade. Tem-se sugerido que a inversão pericêntrica do cromossomo 9 esteja associada a um efeito intercromossomal, levando à maiores incidências de erros meióticos, fenótipo de infertilidade, aborto recorrente^{15,16}, esquizofrenia¹⁷, transtorno bipolar¹⁸ e distrofia miotônica¹⁹. Há também evidências que ela pode predispor ao desenvolvimento de carcinoma de laringe e câncer de ovário^{20,21}. Em nosso estudo foi observado aumento da região de heterocromatina em 9 pacientes (2,74%) e diminuição em 1 (0,3%). A inversão pericêntrica do cromossomo 9 foi encontrada em 6 (1,82%) pacientes. Essas frequências também são compatíveis às relatadas na população geral, onde 9qh+ varia de 0-20% e inv(9), de 0-6,3%^{6,22}.

A incidência de polimorfismos na região 16qh (0,6%) foi similar à literatura (0-6%)². Em nosso estudo encontramos um paciente (2,8%) que apresentava variação no cromossomo 3 (3qh+), muito rara em análises citogenéticas. Tal achado também foi relatado em um estudo na população da Estônia².

Altas incidências de variantes em regiões satélites são observadas em pacientes com fenótipos de infertilidade e doenças psiquiátricas. A frequência observada em nosso estudo (3,03%) é inferior às encontradas em outros estudos na população geral, variando de 6,8-25%^{23,24}. As

diferenças entre as frequências dos polimorfismos na população geral e no estudo atual podem ser atribuídas às diferenças étnicas de cada população como demonstrado por [redacted] que, avaliando o resultado de 6.250 diagnósticos pré-natal, detectou uma maior incidência de inv(9) na população negra (3,57%), seguido por hispânicos (2,42%), caucasianos (0,73%) e asiáticos (0,26%)²⁵.

No Brasil, assim como em outros países, não existe uma normatização com relação à informação das variantes polimórficas em laudos de citogenética, sendo sugerido apenas o relato de heteromorfismos que envolvam quebras de cromossomos. Recomenda-se que polimorfismos como tamanho de heterocromatina e satélite, devem ficar apenas nos registros do laboratório ou relatadas à critério do citogeneticista. Preconiza-se, porém, que se forem mencionadas, sua descrição e implicações clínicas devem estar claramente descritas nas observações dos laudos²⁶.

Embora as variantes polimórficas sejam consideradas anomalias silenciosas presentes na análise do cariótipo, este estudo revelou elevadas taxas dessas variantes. Esse valor aumentado pode refletir o fato do serviço público participante desse estudo ter optado pelo registro dos polimorfismos em laudo, em todos os casos. Foi verificado que as frequências para aumento de tamanho de heterocromatina são mais prevalentes do que as inversões, ao contrário do relatado por outros autores. É possível que os dados apresentados na literatura possam estar subestimados, devido à falta de normatização com relação à descrição dos polimorfismos em laudo, viés este não encontrado na prática desse serviço em especial. Os resultados validam a importância do registro em laudo dos heteromorfismos, com o subsequente comentário interpretativo do achado em questão, para que não haja um entendimento controverso por parte do profissional não citogeneticista.

Apesar de ainda não haver consenso científico acerca de sua repercussão fenotípica, os polimorfismos são um achado frequente em serviços de citogenética. Sua visualização por técnicas convencionais pode representar um marcador para a triagem de casos para investigação molecular.

Por outro lado, investigações complementares com técnicas de Biologia molecular poderão indicar pequenos ganhos ou perdas genômicas associadas à ocorrência dos heteromorfismos e, assim, levar à descoberta de novas sequências envolvidas na etiologia de malformações fetais específicas, distúrbios comportamentais ou ao fenótipo de infertilidade.

Em nosso estudo, observamos altas frequências de variantes estruturais cromossômicas e ressaltamos a importância desse registro no laudo dos cariótipos, para manejo correto e aconselhamento genético desses pacientes. Estudos complementares devem ser realizados, associando as informações clínicas dos pacientes e seus progenitores com os achados de heteromorfismos, que se justifica pela suspeita clínica de anomalias cromossômicas, quando encaminhados para a análise citogenética. Acreditamos que a função da heterocromatina será elucidada por estudos futuros em epigenética e expressão gênica.

REFERÊNCIAS

1. Yakin K, Balaban B, Urman B. Is there a possible correlation between chromosomal variants and spermatogenesis? *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association* 2005 Nov;12(11):984–9.
2. Lissitsina J. Cytogenetic causes of male infertility. *Dissertationes Medicinae Universitatis Tartuensis* 180. 2011.
3. Dibi RP, Pfeil JN, Paskulin GA. Anormalidades cromossômicas em casais com história de aborto recorrente. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2009; 1(2):68–74.
4. Prokofjeva-Belgovskaja AA. Heterochromatic regions of chromosomes: structure and functions. *J General Biol* 1977; 38:735–53.
5. Kowalczyk M, Srebniak M, Tomaszewska A. Chromosome abnormalities without phenotypic consequences. *Journal of applied genetics* 2007 Jan;48(2):157–66.
6. Bhasin M. Human population cytogenetics: a review. *International Journal of Human Genetics* 2005;5(2):83.
7. Madon PF, Athalye AS, Parikh FR. Polymorphic variants on chromosomes probably play a significant role in infertility. *Reprod Biomed Online*. 2005 Dec;11(6):726-32.
8. Minocherhomji S, Athalye AS, Madon PF, Kulkarni D, Uttamchandani S a, Parikh FR. A case-control study identifying chromosomal polymorphic variations as forms of epigenetic alterations associated with the infertility phenotype. *Fertility and sterility* 2009 Jul;92(1):88–95.
9. Moorhead OS, Nowell PC, Mellnan WJ, Battips DM, Hungford DA. Chromosome preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res*. 1960;20:613-6.
10. Mitelman F (ed.). *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. Basel: S. Karger, 2005.
11. Campanhol CL, Heinrich JK, Couto E, Barini R. Fenótipo de subfertilidade, polimorfismos cromossômicos e falhas de concepção. *Rev. bras. ginecol. obstet.* 2011;33(5):246–51.
12. Hong Y, Zhou Y-W, Tao J, Wang S-X, Zhao X-M. Do polymorphic variants of chromosomes affect the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer treatment? *Human reproduction (Oxford, England)* 2011 Apr ;26(4):933–40.
13. Karpen G, Endow S. Meiosis: chromosome behaviour and spindle dynamics. In: Endow S, Glover D (eds). *Frontiers in Biology*. Oxford: Oxford University Press, 1998
14. Tüür S, Käosaar M, Mikelsaar V. 1Q Plus Variants in a Normal Adult Population (One With a Pericentric Inversion). *Human genetk* 1974 Jan;24(3):217–20.
15. Uehara S, Akai Y, Takeyama Y. Pericentric Prenatal Inversion Diagnosis and. 1992;417–27.

16. Lee SG, Park TS, Lim G, Lee KA, Song J, Choi JR. Constitutional pericentric inversion 9 and hematological disorders: a Korean tertiary institution's experience over eight years. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 2010;40(3):273.
17. Kunugi H, Lee K, Nanko S. Cytogenetic findings in 250 schizophrenics: evidence confirming an excess of the X chromosome aneuploidies and pericentric inversion of chromosome 9. *Schizophrenia research* 1999 Nov 9;40(1):43–7.
18. McInnis MG, Dick DM, Willour VL, Avramopoulos D, MacKinnon DF, Simpson SG, et al. Genome-wide scan and conditional analysis in bipolar disorder: evidence for genomic interaction in the National Institute of Mental Health genetics initiative bipolar pedigrees. *Biological Psychiatry* 2003 Dec;54(11):1265–73.
19. Miyazaki M, Hashimoto T, Tayama M, Kuroda Y, Ueta T. Congenital myotonic dystrophy associated with a chromosome pericentric inversion. *Neuropediatrics* 1991;22:181-183.
20. Milan C, Lamberti L. Study of C-polymorphisms of chromosomes 1, 9 and 16 in lymphocytes of patients with laryngeal carcinoma. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1996; 72:187-194.
21. Yasuhara T, Okamoto A, Kitagawa T, Nikaido T, Yoshimura T, Yanaihara N, Takakura S, Tanaka T, Ochiai K, Ohtake Y. FGF7-like gene is associated with pericentric inversion of chromosome 9, and FGF7 is involved in the development of ovarian cancer. *Int J Oncol* 2005;26:1209-1216
22. Jeong S-Y, Kim B-Y, Yu JE. De novo pericentric inversion of chromosome 9 in congenital anomaly. *Yonsei medical journal* 2010 Sep;51(5):775–80.
23. Penna-Videau S, Araujo H, Ballesta F, et al. Chromosomal Abnormalities and Polymorphisms in Infertile Men. *Archives of Andrology*, 2001; 46:205-210.
24. Wiland E, Wojda A, Kamieniczna M, Latos-Bielenska A, Jedrzejczak P, Kurpisz M. Idiopathic infertility in married couples in the light of cytogenetic analysis and sperm penetration assay. *Folia Histochem Cytochem*. 2001;39: 35 –41.
25. Hsu LY, Benn PA, Tannenbaum HL, Perlis TE, Carlson AD. Chromosomal polymorphisms of 1, 9, 16, and Y in 4 major ethnic groups: a large prenatal study. *Am J Med Genet* 1987;26:95-101.
26. Borovik CL, Tajara EH, Rocha JC, Farah LMS, Naccache NF, 29. Mingroni Netto RC, et al. Guia de boas práticas laboratoriais em citogenética e genética molecular humana [Internet] 2009. Disponível em: <http://www.liagiraldo.pro.br/enfoques/arquivos/boasPraticasOGM.pdf>.

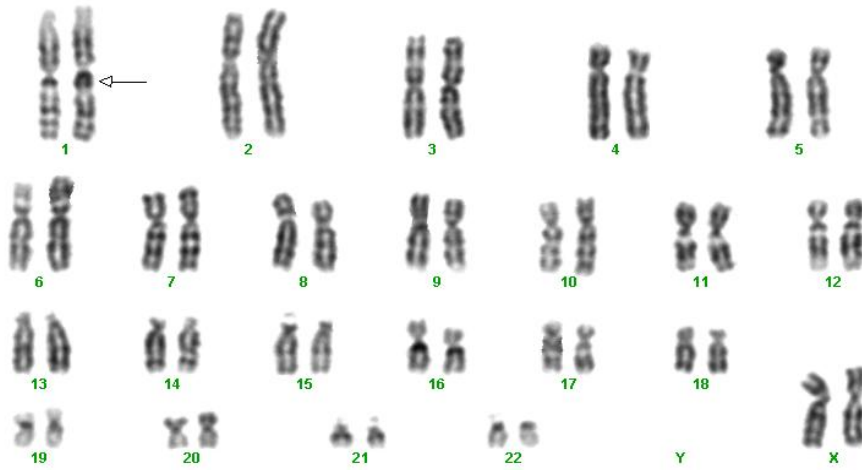


Figura 1 – Cariótipo clássico do sexo feminino mostrando polimorfismo de aumento da heterocromatina constitutiva do cromossomo 1 (46,XX,1qh+). Fonte: Serviço de Citogenética Clínica do Hospital Infantil Albert Sabin

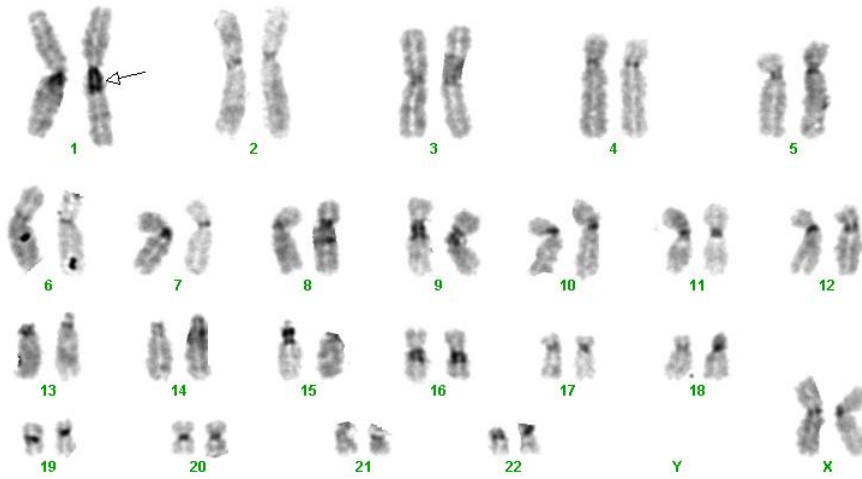


Figura 2 – Confirmação de polimorfismo de aumento da heterocromatina constitutiva do cromossomo 1 através de banda C (46,XX,1qh+). Fonte: Serviço de Citogenética Clínica do Hospital Infantil Albert Sabin

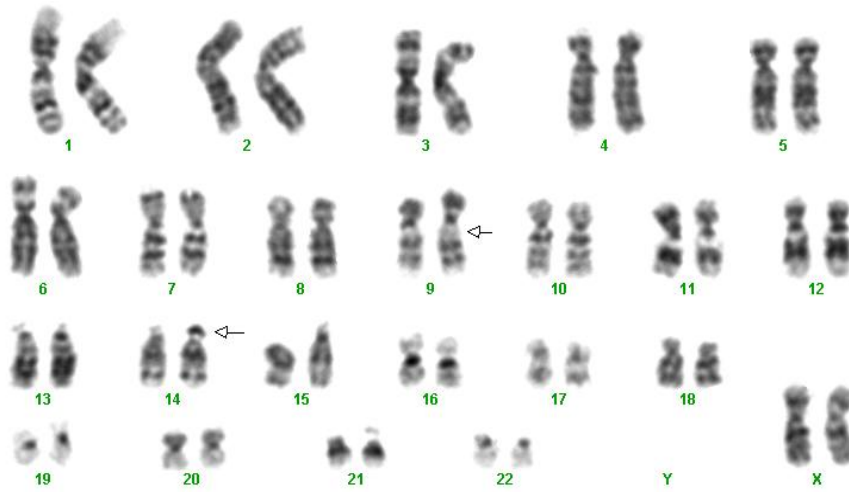


Figura 3 – Cariótipo clássico do sexo feminino mostrando um aumento da heterocromatina constitutiva do cromossomo 9 e aumento da região satélite do cromossomo 14 (46,XX,9qh+,14ps+). Fonte: Serviço de Citogenética Clínica do Hospital Infantil Albert Sabin.

Tabela 1 – Distribuição dos polimorfismos em 329 cariótipos analisados no Serviço de Citogenética Clínica do Hospital Infantil Albert Sabin.

Polimorfismo	Masculino	Feminino	Total
1qh+	5 (1,5%)	3 (0,91%)	8 (2,43%)
3qh+	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)
9qh+	5 (1,5%)	3 (0,91%)	8 (2,43%)
9qh-	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)
16qh+	0	1 (0,3%)	1 (0,3%)
16qh-	0	1 (0,3%)	1 (0,3%)
inv(9)	0	6 (1,82%)	6 (1,82%)
14ps+	1 (0,3%)	1 (0,3%)	2 (0,6%)
21ps+	3 (0,91%)	2 (0,6%)	5 (1,5%)
22ps+	1 (0,3%)	1 (0,3%)	2 (0,6%)
9qh+/14ps+	0	1 (0,3%)	1 (0,3%)