



Revista Interdisciplinar do Pensamento Científico. ISSN: 2446-6778
Nº 5, volume 5, artigo nº 46, Julho/Dezembro 2019
D.O.I: <http://dx.doi.org/10.20951/2446-6778/v5n5a46>
Edição Especial

ASPECTOS GENÉTICOS DA SÍNDROME DE PATAU

Alice Pontara Pazini Rodrigues¹
Acadêmica de Medicina

Amanda Ilgenfritz Krause²
Acadêmica de Medicina

Isabella Leite da Costa³
Acadêmica de Medicina

Ludmilla Carvalho Rangel Resgala⁴
Doutora em Biotecnologia - UFES

¹Centro Universitário UniREDENTOR, Medicina, Itaperuna-RJ, alicepontara@gmail.com

²Centro Universitário UniREDENTOR, Medicina, Itaperuna-RJ, amandailgenfrits@gmail.com

³Centro Universitário UniREDENTOR, Medicina, Itaperuna-RJ, IsaCostas2@live.com

⁴Centro Universitário UniREDENTOR, Medicina, Itaperuna-RJ, ludmilla@redentor.edu.br

RESUMO

A síndrome de Patau é classificada como uma síndrome numérica com alteração no cromossomo 13 que ocasiona inúmeras consequências na vida dos indivíduos acometidos por essa trissomia. As causas para essa síndrome são distribuídas entre erros durante a meiose, mosaicismos ou translocação e estão relacionadas à idade avançada da mãe. Os indivíduos portadores dessa anomalia dificilmente sobrevivem após o parto e os que sobrevivem, a expectativa de vida é baixa. Por se tratar de uma síndrome genética rara, o objetivo desse artigo é fazer uma revisão da síndrome de Patau, perpassando sobre as causas, fenótipo, genótipo, incidência e a expectativa de vida. Para atingir esses objetivos, as pesquisas foram feitas a partir de artigos online e publicados em revistas e livros acadêmicos. Através deste trabalho conclui-se que a síndrome do cromossomo 13 tem efeitos severos nos portadores e que dificilmente há sobreviventes após os primeiros meses de nascimento. Além disso, foi possível verificar que faltam muitos estudos a respeito da Síndrome de Patau que possam elucidar mais sobre os efeitos dessa disfunção de modo que mais pesquisas nesta área são necessárias.

Palavras-chave: Síndrome de patau, cromossomo 13, alteração cromossômica.

ABSTRACT

Patau syndrome is classified as a numerical syndrome with alteration in chromosome 13 that causes countless consequences in the individuals' lives affected by this trisomy. The causes for this syndrome are distributed among errors during meiosis, mosaicism or translocation and are related to the mother's advanced age. Individuals with this anomaly hardly survive after birth and those who survive, life expectancy is low. Since it is a rare genetic syndrome, the purpose of this article is to review Patau's syndrome, covering its causes, phenotype, genotype, incidence and life expectancy. To achieve these goals, research was based on online articles and published in journals and academic books. It is concluded from this work that chromosome 13 syndrome has severe effects on carriers and that there are hardly any survivors after the first months of birth. In addition, it has been found that many studies on Patau's Syndrome are missing that can further elucidate the effects of this disorder so that further research in this area is needed.

Keywords: Patau syndrome, chromosome 13, chromosomal change.

INTRODUÇÃO

O estudo dos cromossomos permite uma análise aprofundada acerca dos genes, o que possibilita a identificação de anomalias e mutações. Isso é possível graças ao estudo do cariótipo, que analisa todos os cromossomos presentes em uma célula somática. A cariotipagem é utilizada para analisar os pares de cromossomos dispostos em sequência, de forma que suas estruturas possam ser visualizadas e sua quantidade contabilizada.

Dessa forma, ao examinar um cariótipo humano, é possível identificar possíveis aberrações, como as trissomias cromossômicas, causadas por translocação ou não-disjunção. Como no caso da Síndrome de Patau, em que a não-disjunção do cromossomo 13 do gameta feminino forma gametas contendo 2 cromátides, que ao se combinarem ao cromossomo 13 do gameta masculino- contendo uma cromátide- dão origem a um embrião com três cromátides no 13 (ZEN *et al.*, 2008, p. 297).

O presente estudo tem o objetivo de reunir informações relacionadas à Síndrome de Patau, visando um maior entendimento sobre essa anomalia, que surge a partir de uma aberração numérica do gameta feminino, tem maior incidência em meninas e causa uma expectativa de vida extremamente baixa. Tais características vêm chamando a atenção da engenharia genética, que busca através da manipulação dos genes, reduzir ao máximo a ocorrência dessa síndrome.

METODOLOGIA

Para compor este artigo, foram utilizados estudos bibliográficos com foco em pesquisas secundárias relacionadas à Síndrome de Patau ou trissomia do cromossomo 13 e as consequências que essa alteração cromossômica pode ocasionar, com o objetivo de aprofundar os conhecimentos sobre o tema, através das informações disponíveis em artigos específicos e em outras fontes confiáveis, utilizando as palavras-chave: síndrome de Patau; cromossomo 13; Patau.

CARIÓTIPO/GENÓTIPO

O Cariótipo de uma pessoa considerada normal, ou sem síndrome cromossômica, possui dois cromossomos em cada par autossômico e dois em um sexual. No caso de um indivíduo possuidor da síndrome de Patau, ele vai possuir um cromossomo a mais no par autossômico treze, sendo então seu cariótipo: 47, XX, +13 ou 47, XY, +13 (MANICA, 2000).

Mustacchi (2000, p. 265), retrata que os cromossomos do par treze são acrocêntricos, com tamanhos médios e com satélites, e apresentam dificuldades na hora de se distinguir morfologicamente dos outros. Para diferenciá-los, usa-se então a subdivisão em grupos, o par 13 está no grupo D juntamente com o quatorze e o quinze, e consegue classificá-lo. Assim, quando há um a mais ou a menos, consegue-se saber de qual grupo ele pertence e, por fim, de qual par.

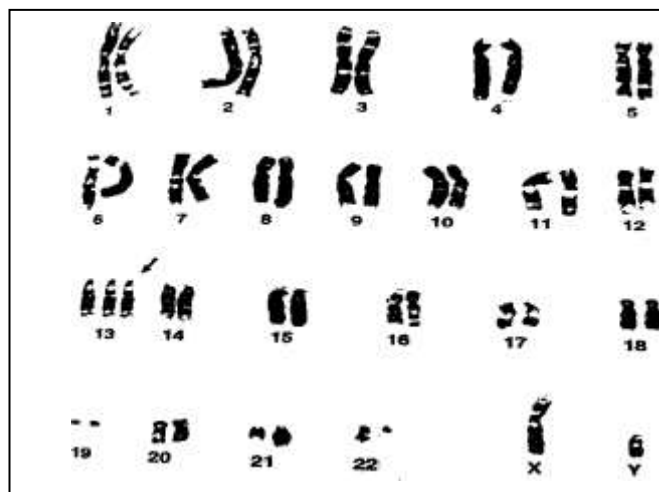


Figura 01 - Cariótipo típico de um portador da Síndrome de Patau.

Fonte: Mustacchi (2000, p. 287)

FENÓTIPOS

A síndrome de Patau apresenta anomalias congênitas clássicas que estão relacionadas a malformações anatômicas e dos sistemas nervoso central, do gastrointestinal, do geniturinário e havendo, também, casos de cardiopatia. Contudo, há uma série de outros sistemas e tecidos que são afetados por essa anomalia. (EMER *et al.* 2015)

As anomalias físicas ou anatômicas são variadas e bem definidas, podendo ser identificadas pelas orelhas dismórficas e de implantação baixa, fenda palatina, fendas palpebrais estreitas com obliquidade para cima, pescoço curto, polidactilia, cebocefalia e aplasia cutânea do couro cabeludo (PETRY *et al.* 2013; HSU & HOU, 2007; MUSTACCHI & PERES, 2000).



Figura 02 - Aplasia cutânea do couro cabelo

Fonte: Petry *et al.* (2013, p.1281)



Figura 03 - Recém-nascido com características fenotípicas da Síndrome de Patau

Fonte: Mustacchi & Peres (2000, p.289)

As anomalias clássicas relacionadas à fisiopatologia humana são: microcefalia, surdez neurosensorial, ausência de trígono e de bulbos olfativos, hipoplasia pulmonar, anomalias de implantação uretral, problemas congênitos cardíacos, malformação do trato gastrointestinal, holoprosencefalia e rins displásicos (EMER *et al.* 2015; MUSTACCHI & PERES, 2000; HSU & HOU, 2007). De acordo com Petry *et al.* (2013, p.1282), as alterações relacionadas ao sistema reprodutor são, majoritariamente, encontradas em homens e são caracterizadas por um micropênis com hipoplasia de bolsa escrotal e criptorquidia bilateral. Contudo, há casos de mulheres que sofreram alterações no aparelho reprodutor, como a presença de um útero parcialmente septado e hipoplásico e vulva, também, hipoplásica (MUSTACCHI & PERES, 2000).

CAUSAS

A causa da manifestação da síndrome de Patau pode ser explicada por uma alteração no número de cromossomos, de maneira que os indivíduos acometidos por essa patologia apresentem três cópias do cromossomo 13, (ISHIKIRIYAMA & NIKAWA, 1984; WILLIAMS & BRADY, 2019; MANICA *et al.* 2000) totalizando assim, 47 cromossomos, o que é considerado uma anomalia, uma vez que, em indivíduos que não possuem essa síndrome, o número total de cromossomos é de 46. A alteração no cromossomo 13 pode ser justificada por um erro durante a meiose, pela translocação ou pelo mosaicismo (PÉREZ *et al.*, 2006; WILLIAMS & BRADY, 2019).

O processo da meiose em indivíduos que não apresentam esse erro cromossômico ocorre de maneira que, durante a divisão meiótica, o cromossomo passa do estado diploide (2n) para haploide (n) por meio do emparelhamento dos cromossomos durante a prófase e da segregação durante a anáfase nas duas fases da meiose. (MOORE & PERSAUD, 2008) Os indivíduos portadores da trissomia do cromossomo 13, contudo, podem apresentar um erro tanto durante a realização da anáfase na meiose I, quanto na realização durante a meiose II, onde os cromossomos homólogos não são segregados de maneira que, ao final do processo, sejam formados gametas com 24 e 22 cromossomos. Os gametas com 24 cromossomos são, quando fecundados com gametas haploides normais, responsáveis pelo desenvolvimento da síndrome. A disfunção na separação dos cromossomos, é comumente associada com a idade avançada das mães, acima dos 35 anos (WILLIAMS & BRADY, 2019; MANICA *et al.* 2000). A trissomia livre, é a causa motivadora de cerca de 80% dos casos de síndrome de Patau. (PÉREZ *et al.* 2006)

A trissomia do cromossomo 13 por translocação é configurada pela fusão dos

cromossomos acrocêntricos que são unidos pela região centromérica e, para a concretização dessa fusão, é necessário que os dois acrocêntricos percam seus braços curtos. Contudo, a ocorrência de translocação não quer dizer que, necessariamente, todos os indivíduos terão fenótipos característicos da síndrome, uma vez que pode ser uma translocação equilibrada. Em casos como esse, os portadores dos cromossomos translocados correm o risco de transmitirem a próxima geração os genes que foram segregados de maneira incorreta. Uma vez que haverá a presença de dois cromossomos 13 (um por parte materna e outro por parte paterna) e a presença do alongamento do braço (MOORE & PERSAUD, 2008; MANICA *et al.* 2000; PÉREZ *et al.* 2006; WILLIAMS & BRADY, 2019).

O mosaïcismo é a causa menos frequente para explicar a síndrome de Patau. Ao contrário da trissomia livre, a não-disjunção dos cromossomos homólogos no mosaïcismo, ocorre durante o processo de mitose após a fertilização das células somáticas. Esse fato propicia duas linhagens diferentes, uma linhagem pode apresentar um cromossomo a mais, e outra linhagem, um número normal de cromossomos. A síndrome de Patau, quando relacionada ao mosaïcismo, tem uma tendência a não apresentar todos os fenótipos clássicos dessa doença, sendo possível classificar como um menor grau de gravidade (PÉREZ *et al.* 2006, MANICA *et al.* 2000, MOORE & KEITH, 2008).

INCIDÊNCIA/PREVALÊNCIA

De acordo com Souza (2017, p.4), a incidência dessa síndrome na população é de 1:5.000 nascidos vivos, sendo uma das trissomias com menor incidência, devido a sua alta mortalidade ainda no útero da mãe, não permitindo sua identificação clínica e dificultando a prevalência desse gene na população. Os que sobrevivem por mais tempo, geralmente ficam vivos entre 2 e 5 dias após o nascimento. Ainda, a Síndrome de Patau tem maiores porcentagens de aborto que as outras trissomias, devido à inviabilidade do feto pela morte uterina espontânea. Como afirma Manica (2000, p.6):

Comparações entre as taxas de nascidos vivos com a trissomia do 13 e as taxas observadas em amostras de vilosidades coriônicas e amniocentese confirmaram que a frequência dessa trissomia em embriões e fetos é superior à frequência em nascidos vivos.

Essa alta taxa de mortalidade, se deve, na maioria dos casos, às malformações congênitas geradas pela síndrome, que ocasionam dificuldades funcionais de diferentes órgãos, impossibilitando o funcionamento correto e efetivo do organismo por muito tempo. Além disso, pode ser resultado, também de problemas cardiorrespiratórios juntamente com infecções hospitalares (MUSTACCHI, 2000).

EXPECTATIVA DE VIDA

A Síndrome de Patau compromete o organismo das mais variadas formas, causando uma série de problemas físicos e comprometendo severamente o funcionamento do organismo. Os principais sintomas dessa síndrome são: baixo peso ao nascer; dificuldade para ganhar peso durante o desenvolvimento; malformação congênita nos olhos; ausência dos olhos; desenvolvimento de um único olho (ciclopia); malformação das orelhas e problemas auditivos; lábio leporino; fenda palatina; problemas cardíacos; problemas respiratórios; quantidade anormal dos dedos; criptorquidia, nos meninos; útero bicornado, nas meninas; ovários muito pequenos; rins policísticos, e malformações graves no cérebro.



Figura 04 – Fotos da paciente aos três anos de idade mostrando as suas dismorfias de face (A) e detalhes das manchas hipocrômicas, seguindo as linhas de Blaschko no membro inferior esquerdo (B). Depois de pé, realizando fisioterapia motora (notar o desvio da comissura labial para a esquerda) (C).

Fonte: Zen *et al.* (2008, p. 296)

Devido a gravidade desses sintomas, muitos sequer chegam a nascer, causando abortos espontâneos ainda no início da gravidez. Os que nascem, possuem muitas malformações congênitas, que exigem tratamentos paliativos e cirurgias.

Apesar desses cuidados, a expectativa de vida é muito baixa, com a maioria dos portadores sobrevivendo apenas até os seis meses. Em menor número, alguns conseguem completar um ano de vida, e em casos excepcionais, pode haver uma sobrevida superior a três anos, como o caso da figura 04.

Neste caso, foi relatada a história de uma menina portadora da Síndrome de Patau, que nasceu com baixo peso, e aos dois meses de vida, foi submetida a uma avaliação genética. Durante os exames, foram constatados alguns dos principais sintomas dessa anomalia, como: dificuldade para ganhar peso, problemas cardíacos, crescimento abaixo da média, orelhas malformadas, fendas palpebrais oblíquas, canto da boca desviado para a esquerda e alterações na estrutura cerebral (ZEN *et al.*, 2008, p. 296).

Tabela 01 – Comparação entre os sintomas da paciente do caso relatado, com as principais alterações relacionadas à Síndrome de Patau

| Achados clínicos | Trissomia 13 (%) | Caso 1 |
|------------------------------|------------------|--------|
| Fronte em declive | 100 | |
| Raiz nasal proeminente | 100 | |
| Pescoço curto | 79-100 | |
| Episódios de apnéia | 58-100 | |
| Anomalias cardiovasculares | 80-94 | + |
| Anormalidades oftalmológicas | 76-88 | + |
| Falta de ganho de peso | 87 | + |
| Anormalidades de orelhas | 80-87 | + |
| Microcefalia | 86 | + |
| Micrognatia | 84 | + |
| Hérnia umbilical/inguinal | 40-83 | |
| Polidactilia (+ pós-axial) | 60-78 | |
| Defeitos do escalpo | 75 | |
| Sobreposição dos dedos | 73 | |
| Hemangiomas capilares | 72 | + |
| Holoprosencefalia | 60-70 | |
| Fenda labial/palatina | 50-69 | |
| Unhas hiperconvexas | 68 | |
| Prega palmar única | 64 | |
| Anormalidades renais | 30-60 | |
| Crises convulsivas | 25-50 | |
| Hipotonia | 48 | + |
| Calcâneos proeminentes | 28 | |

*Modificado de Gorlin, Cohen e Hennekam⁽⁹⁾.

Fonte: Zen *et al.* (2008, p. 298)

A tabela mostra como a criança apresentava várias características e sintomas relacionados à trissomia do cromossomo 13, como microcefalia, fraqueza muscular, crescimento anormal de vasos sanguíneos na pele, mandíbula subdesenvolvida, dificuldade para ganhar peso, alterações nos olhos e nas orelhas, e problemas no coração.

Segundo Zen *et al.*, (2008, p. 298), a tabela também mostrou como o grau de mosaïcismo da Síndrome de Patau pode afetar o fenótipo. No caso da paciente relatada, as

manchas hipocrômicas seguindo as linhas de Blaschko dão a entender que ela possuía esse mosaicismo.

A portadora da Síndrome de Patau que viveu mais tempo, com a possibilidade de ser estudada e ter o seu caso registrado na história, conseguiu se desenvolver com retardamento, mas desenvolveu algumas habilidades (ZEN *et al.*, 2008, p. 298).

Infelizmente, os portadores dessa anomalia costumam falecer em decorrência dos problemas cardíacos que apresentam, sobrevivendo muitas vezes por menos de um mês. Com isso, existe um questionamento sobre os inúmeros tratamentos que alguns pais buscam para os seus filhos, como cirurgias corretivas, buscando melhorar a qualidade de vida deles. Quando na verdade, podem estar apenas prolongando o seu sofrimento, já que não há cura ou forma de garantir uma expectativa de vida satisfatória e digna para essas crianças.

É importante que quem já teve um filho com essa síndrome faça um aconselhamento genético, para evitar ter outros filhos com a mesma condição no futuro, o que só geraria mais ansiedade e sofrimento. Fora essa possibilidade, não há outra forma de evitar a Síndrome de Patau.

CONCLUSÃO

A Síndrome de Patau, ou trissomia do cromossomo 13, apresenta uma baixa expectativa de vida, devido aos distúrbios fisiológicos gerados por ela que comprometem o funcionamento correto do corpo, e à alta porcentagem de aborto, produzindo uma alta taxa de mortalidade entre esses indivíduos. Sendo assim, é de suma importância que se realize o pré-natal, para observar se há possibilidade da gestante ter a criança com essa anomalia, e, então, avisar a família dos riscos e de os próximos filhos nascerem com ela também, além dos cuidados necessários que demanda. Também é necessário saber essa informação, para que os médicos saibam determinar a conduta precisa para o caso.

Devido essa síndrome ser causada por um erro na disjunção cromossômica do par 13 que forma aquele indivíduo e, por isso, comprometer bastante os sistemas do organismo a tal ponto de inviabilizar o funcionamento deles, ela não apresenta cura. Apesar disso, cabe aos familiares, juntamente com orientação médica, decidirem o melhor tratamento para os portadores da trissomia do cromossomo 13, pois saberão as melhores formas de auxiliá-los, levando em conta suas particularidades.

REFERÊNCIAS

- EMER, Carolina Soares Cristofari et al. **Prevalência das malformações congênitas identificadas em fetos com trissomia dos cromossomos 13, 18 e 21**. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. v.37 n.7, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-720320150005373>>.
- HSU, Hui-Fang.; HOU, Jia-Woei. **Variable expressivity in Patau syndrome is not all related to trisomy 13 mosaicism**. American Journal of Medical Genetics - Part A. v.143, n.15, p. 1739-1748, 2007.
- ISHIKIRIYAMA S.; NIIKAWA N. **Origin of extra chromosome in Patau syndrome**. Human Genetics. v.68, n.3, p.266–268, 1984.
- MANICA, J. L. L. et al. **Síndrome de Patau: genética e evolução**. Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, 2000.
- MOORE, Keith Leon.; PERSAUD, T.V.N. **Embriologia clínica**. v.8. Elsevier, 2008.
- MUSTACCHI, Z.; PERES, S. **Genética baseada em evidências: síndromes e heranças**. Cid Editora, 2000.
- PÉREZ, Minerva León et al. **HALLAZGOS CLÍNICOS Y CITOGENÉTICOS EN TRISOMÍA 13 (SÍNDROME DE PATAU) REPORTE DE 9 CASOS**. Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría. 2006. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/html/3679/367935534002/>>. Acesso em: 05 jun. 2019.
- PETRY, Patrícia et al. **Clinical Features and Prognosis of a Sample of Patients With Trisomy 13 (Patau Syndrome) From Brazil**. American Journal of Medical Genetics - Part A. v.161, n.6, p.1278-1283, 2012.
- SOUZA, Jhulie Caroline Mirandola de et al. **Síndromes cromossômicas: uma revisão**. Cadernos da Escola de Saúde, v. 1, n. 3, 2017
- WILLIAMS, Grant M.; BRADY, Robert. **Patau Syndrome**. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538347/#article-26721.s5>>. Acesso em: 05 jun. 2019.
- ZEN, Paulo Ricardo G. et al. **Apresentações clínicas não usuais de pacientes portadores de síndrome de Patau e Edwards: um desafio diagnóstico?** Revista Paulista de Pediatria, v. 26, n. 3, p. 295-299, 2008