



MONOSSOMIA EM MOSAICO DO CROMOSSOMO 13: UM RELATO DE CASO.

MONOSOMY IN MOSAIC OF CHROMOSOME 13: A CASE REPORT.

DIEGO MICHEL FERNANDES DA SILVA, NUCLEO DE PESQUISAS REPLICON (NPR) DA ESCOLA DE CIENCIAS MEDICAS E DA VIDA DA PUC GOIÁS, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR DA UNIVERSIDADE FEDERALDE GOIÁS, DIEGO.MICHEL.2011@HOTMAIL.COM, [HTTPS://ORCID.ORG/0000-0002-8925-8563](https://orcid.org/0000-0002-8925-8563)¹.

IRENE PLAZA PINTO, NUCLEO DE PESQUISAS REPLICON (NPR) DA PUC GOIÁS, PROGRAMA DE POS-GRADUAÇÃO MESTRADO EM GENETICA (MGENE) DA PUC GOIÁS, IPLAZAPINTO@GMAIL.COM, [HTTPS://ORCID.ORG/0000-0002-5105-7029](https://orcid.org/0000-0002-5105-7029)².

DAMIANA MIRIAN DA CUNHA, NUCLEO DE PESQUISAS REPLICON (NPR) DA ESCOLA DE CIENCIAS MEDICAS E DA VIDA DA PUC GOIÁS, DAMCUNHABIO@GMAIL.COM, [HTTPS://ORCID.ORG/0000-0002-2727-9086](https://orcid.org/0000-0002-2727-9086)³.

CRISTIANO LUIZ RIBEIRO, NUCLEO DE PESQUISAS REPLICON (NPR) DA ESCOLA DE CIENCIAS MEDICAS E DA VIDA DA PUC GOIÁS, CRISTIANOLUIZ@PUCGOIAS.EDU.BR, [HTTPS://ORCID.ORG/0000-0003-1561-9773](https://orcid.org/0000-0003-1561-9773)⁴.

CLAUDIO CARLOS DA SILVA, NUCLEO DE PESQUISAS REPLICON (NPR) DA PUC GOIÁS, PROGRAMA DE POS-GRADUAÇÃO MESTRADO EM GENETICA (MGENE) DA PUC GOIÁS, LABORATORIO DE GENETICA HUMANA E MOLECULAR/LACEN DA SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE DE GOIÁS, DASILVA.GENETICA@GMAIL.COM, [HTTPS://ORCID.ORG/0000-0002-9606-138X](https://orcid.org/0000-0002-9606-138X)⁵.

APARECIDO DIVINO DA CRUZ, NUCLEO DE PESQUISAS REPLICON (NPR) DA PUC GOIÁS, PROGRAMA DE POS-GRADUAÇÃO MESTRADO EM GENETICA (MGENE) DA PUC GOIÁS, LABORATORIO

DE GENÉTICA HUMANA E MOLECULAR/LACEN DA SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE GOIÁS, ACRUZ@PUCGOIAS.EDU.BR, HTTPS://ORCID.ORG/0000-0003-0753-3814⁶.

LYSA BERNADES MINASI, NUCLEO DE PESQUISAS REPLICON (NPR) DA PUC GOIÁS, PROGRAMA DE POS-GRADUAÇÃO MESTRADO EM GENÉTICA (MGENE) DA PUC GOIÁS, MINASI@PUCGOIAS.EDU.BR, HTTPS://ORCID.ORG/0000-0003-2734-4797⁷.

RESUMO

A monossomia do cromossomo 13 é um evento citogenético raro, descrito em descendentes vivos com monossomia parcial do cromossomo 13 ou cromossomo 13 em anel. Os

principais achados clínicos que cursam com alterações no cromossomo 13 incluem retinoblastoma, deficiência intelectual e de crescimento, malformações cerebrais, defeitos cardíacos, deformidades de membros distais e distúrbios digestivo e urogenital. O objetivo do estudo foi relatar um caso de uma recém-nascida com malformações congênitas que recebeu o diagnóstico citogenético de monossomia do cromossomo 13 em mosaico,

identificado pelo método FISH. Após realização do FISH com a sonda de sequência única 13q14.2, foram visualizados, em 84,8% das células analisadas,

dois sinais fluorescentes vermelhos indicando a presença de dois cromossomos 13 e um sinal fluorescente em 15,2% dos núcleos analisados, representando monossomia do cromossomo 13. O presente caso apresentou achados clínicos e fenotípicos semelhantes à Síndrome de Patau e outras alterações clínicas envolvendo o cromossomo 13.

PALAVRAS-CHAVE: Aneuploidia, FISH, Citogenética.

ABSTRACT

Chromosome 13 monosomy is a rare cytogenetic event described in living offspring with

partial monosomy of chromosome 13 or ring chromosome 13. The main clinical findings that accompany alterations in chromosome 13 include retinoblastoma, intellectual and growth deficiency, brain malformations, cardiac defects, distal limb deformities, and digestive and urogenital disorders. The aim of the study

was to report a case of a newborn with congenital malformations who received the cytogenetic diagnosis of mosaic 13 monosomy, identified by the FISH method. After performing the FISH with the 13q14.2 single sequence probe, two red fluorescent signals were visualized in 84.8% of the analyzed cells, indicating the presence of two chromosomes 13 and a fluorescent signal in 15.2% of the nuclei analyzed, representing monosomy of chromosome 13. The present case presented clinical and phenotypic findings similar to Patau's Syndrome and other clinical alterations involving chromosome 13.

KEYWORDS: Aneuploidy, FISH, Cytogenetics.

INTRODUÇÃO

O cromossomo 13 representa 3,5% a 4% do genoma da célula e contém 979 genes, sendo 321 genes codificantes de proteínas e 658 genes não codificantes de proteína (OTERO; TRAVIESO, 2018; ENSEMBL, 2020).

A monossomia do cromossomo 13 é extremamente rara, com apenas descrições de monossomia parcial do cromossomo 13 ou cromossomo 13 em anel, sendo relatados em descendentes vivos

(CUADRADO *et al.*, 2000). As deleções envolvendo o cromossomo 13q estão entre as monossomias mais comumente observadas.

Os principais achados clínicos envolvendo a monossomia parcial do cromossomo 13, cromossomo 13 em anel e deleção do braço longo do cromossomo 13 estão associados a um amplo espectro de anormalidades, incluindo retinoblastoma, deficiência intelectual e de crescimento, malformações cerebrais, defeitos cardíacos, deformidades de membros distais, distúrbios digestivo e urogenital e outras anormalidades (KATAOKA *et al.*, 2012; NIH 2021a; NIH 2021b).

O presente estudo relata um caso de diagnóstico pós-natal de monossomia em mosaico do cromossomo 13, em uma recém-nascida com múltiplas malformações congênitas.

MATERIAIS E MÉTODOS

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, recém-nascida, com 1 dia de vida, peso 1.595 Kg e comprimento coroa-calcanhar de 41cm. Segundo relato da médica assistente, disponível no prontuário da

paciente, a criança apresentava malformações ao nascimento como holoprosencefalia, narina única não pérvia, fáceis sindrômicas, baixa implantação de orelhas, microcefalia e cardiopatia. A suspeita médica inicial era Síndrome de Patau. O material biológico da paciente foi encaminhado ao NPR/PUCGO/LAGENE/LACEN/SES/GO para análise citogenética, sendo realizado o teste de Hibridização Fluorescente *in situ*

(FISH).

O estudo seguiu as diretrizes éticas da Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Pontifícia Universidade Católica de Goiás sob o número (CAAE: 04114917.0.0000.0037). O consentimento informado foi assinado pelos pais da paciente.

HIBRIDIZAÇÃO FLUORESCENTE IN SITU (FISH)

Os estudos citogenéticos moleculares foram realizados usando amostras de sangue periférico heparinizadas e as culturas de linfócitos foram realizadas seguindo os procedimentos padrão do laboratório.

O FISH foi realizado usando o kit comercial *Enumeration Probe 13, 18*

and 21 (Cytocell, EUA). A sonda hibridiza na região 13q14.2 (espectro vermelho) em células de núcleo em interfase. Para contra coloração dos cromossomos foi usado o reagente fluorescente 4,6-diamino-2-fenil-indol (DAPI). Os núcleos interfásicos foram capturados usando o microscópio de epifluorescência (Carl Zeiss, Jena, Germany) e a análise das imagens capturadas foi realizada com o *software* ISIS[®] (Metasystems Corporation, Germany).

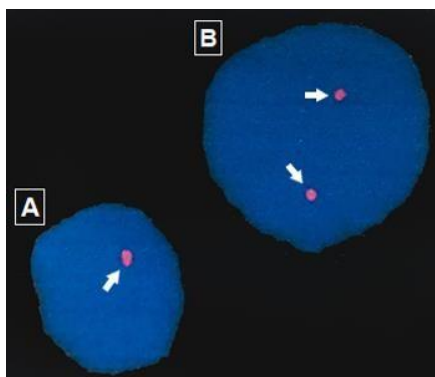
Os resultados foram relatados de acordo com o Sistema Internacional de nomenclatura para Citogenética Humana (ISCN, 2016).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo relata o caso de uma paciente recém-nascida com indicação médica de Síndrome de Patau e os achados obtidos após a realização do teste citogenético molecular de FISH.

Após análise das imagens capturadas, foram visualizados núcleos interfásicos com dois sinais fluorescentes vermelhos em 84,8% (123/145) das células analisadas, indicando a presença de dois cromossomos 13 e núcleos interfásicos com apenas um sinal fluorescente

em 15,2% (22/145) dos núcleos analisados, indicando monossomia do cromossomo 13. Dessa forma, os resultados revelaram monossomia do cromossomo 13 em mosaico. Foi obtido o resultado nuclear $(13x2)[123/145]/(13x1)[22/145]$ (Figura 1).



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

O mosaicismo cromossômico é o resultado de um evento pós-zigótico e pode envolver linhagens celulares distintas. Se as mudanças cariotípicas levarem a uma forma estável de mosaicismo logo após a concepção, consequências clinicamente significativas podem ocorrer no desenvolvimento do feto. Portanto, é importante relatar formas específicas de mosaicismo juntamente com seus achados clínicos, particularmente para formas raras de mosaicismo, como o apresentado no presente relato de caso. A descrição desses acontecimentos permitirá uma melhor caracterização de uma forma não comum de rearranjo cromossômico e das suas manifestações clínicas (GENTILE *et al.*, 1999).

Mais de 160 casos de deleção envolvendo o cromossomo 13 já foram relatados, incluindo o cromossomo 13 em anel e deleções do braço longo do cromossomo 13. No entanto, apenas 2 casos de monossomia do cromossomo 13 em mosaico foram relatados, onde foram observados mosaicos de monossomia do 13 e cromossomo 13 em anel (NIKAWA *et al.*, 1980 ; KATAOKA *et al.*, 2012).

A paciente do presente estudo foi encaminhada para avaliação citogenética

com indicação médica para Síndrome de Patau. As características clínicas da síndrome da trissomia do cromossomo 13, também conhecida como Síndrome de Patau, já foram bem estabelecidas (HAMERTON, 1971; WARKANY; PASSARGE; SMITH, 1966). Elas incluem microcefalia, holoprosencefalia (HPE), hipertelorismo, microftalmia, coloboma, fenda labial e palatina, micrognatia, baixa implantação das orelhas e orelhas malformadas, doença cardíaca congênita, polidactilia, arrinencefalia, surdez e deficiência intelectual (OKA *et al.*, 1977; ROSA, 2013; SPOLADORI *et al.*, 2018). Diante deste cenário clínico, a paciente apresentou algumas das características clínicas descritas para a Síndrome de Patau, mas a avaliação pela técnica de FISH mostrou ser um caso de monossomia do 13 e não trissomia do 13, como suspeitado inicialmente pela equipe médica assistente.

Adicionalmente, a paciente apresentou malformações graves como holoprosencefalia. A HPE é uma malformação cerebral complexa que afeta o prosencéfalo e a face. A etiologia da HPE é complexa, incluindo fatores genéticos e ambientais, sendo que as anomalias cro-

mossômicas representam aproximadamente 45% dos casos de HPE (SAVASTANO *et al.*, 2014). Segundo Noronha e colaboradores (2001), a incidência da HPE é variável, estima-se entre 1/16.000 e 1/53.000 nascidos vivos. É geralmente esporádica, entretanto, está frequentemente associada às alterações envolvendo os cromossomos 13 e 18.

A HPE é etiologicamente heterogênea e já foi relacionada com alterações envolvendo os genes *SHH*, *ZIC2*, *SIX3*, *TGIF*, *PTCH*, *TDGF1*, *GLI2*, *DHCR7*, *FAST1/FOXH1*, *DISP1*, *FGF8* e *CDON* (SAVASTANO *et al.*, 2014). Marcorelles e colaboradores (2002), reportaram que já foi demonstrado casos de HPE que envolvem rearranjos do cromossomo 13, que estão relacionados a deleções parciais da região q32, devido a haploinsuficiência do gene *ZIC2*. Considerando que o caso apresenta monossomia do 13, isso também irá refletir na haploinsuficiência do gene *ZIC2* em algumas células, contribuindo para a HPE observada na paciente.

As doenças cardíacas congênitas (DCCs) são frequentemente encontradas em associação com síndromes genéticas conhecidas, embora os padrões clássicos

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

O mecanismo de formação envolvido na monossomia do cromossomo 13 em mosaico, apresentado neste relato, provavelmente está relacionado a um evento pós-zigótico, podendo ser devido uma não disjunção cromossômica ou atraso da anáfase (CONLIN *et al.*, 2010). Um erro durante a mitose pode resultar em mosaicismo em diferentes níveis, dependendo do nível do estágio do desenvolvimento embrionário em que esses erros ocorrem (MACIEL-GUERRA *et al.*, 2012).

CONCLUSÃO

O presente relato da monossomia em mosaico do cromossomo 13 é um caso raro que possui achados clínicos e

fenotípicos semelhantes à Síndrome de Patau e a outras alterações envolvendo o cromossomo 13 como microcefalia, holoprosencefalia, narina única não púrvia, baixa implantação das orelhas, fáceis síndromicas e cardiopatia.

Portanto, a apresentação deste caso contribuiu para ampliar o número de casos descritos na literatura científica envolvendo o cromossomo 13, permitindo uma melhor caracterização de fenótipos complexos relacionados aos rearranjos cromossômicos que envolvem o cromossomo 13.

Adicionalmente, famílias que convivem com uma condição rara necessitam compreender melhor a genética e a história natural da condição na família. Neste sentido, a identificação da alteração cromossômica possibilita a realização de um aconselhamento genético mais adequado, que ajudará a compreender as implicações familiares da contribuição genética e a chance de recorrência, promovendo um melhor acompanhamento do paciente e de seus familiares.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a participação da probanda e de sua família no estudo. Os autores também agradecem o

apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERÊNCIAS

CONLIN, Laura K. et al. Mechanisms of mosaicism, chimerism and uniparental disomy identified by single nucleotide polymorphism array analysis. *Human molecular genetics*, v. 19, n. 7, p. 1263-1275, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq003>. Disponível em: <https://academic.oup.com/hmg/article/19/7/1263/2901116?login=true>. Acesso em: 21 de setembro 2020.

CUADRADO, Martín M. et al. Monosomy r (13). Report of a new case. *Anales espanoles de pediatria*, v. 53, n. 6, p. 592, 2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1695-4033\(00\)77504-7](https://doi.org/10.1016/S1695-4033(00)77504-7). Disponível em: <https://www.analesdepediatria.org/en-monosomia-r-13-proposito-una-nueva-articulo-S1695403300775047>. Acesso em: 25 de setembro 2020.

ENSEMBL. Chromosome 13. Ensembl Release 101 (August 2020). Disponível

em: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Chromosome?chr=13;r=13:1-114364328. Acesso em: 20 de setembro de 2020.

GENTILE, Mattia et al. Molecular and cytogenetic characterisation of an unusual case of partial trisomy/partial monosomy 13 mosaicism: 46, XX, r (13)(p11q14)/46, XX, der (13) t (13; 13)(q10; q14). *Journal of medical genetics*, v. 36, n. 1, p. 77-82, 1999. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.36.1.77>. Disponível em: <https://jmg.bmj.com/content/36/1/77.short>. Acesso em: 28 de setembro 2020.

GOMES, A.; KORF, B. R. Genetic Testing Techniques. *Pediatric Cancer Genetics*, p. 47-64, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-48555-5.00005-3>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323485555000053?via%3Dihub>. Acesso em: 1 de outubro 2020.

HAMERTON, J.L., Academic Press, New York. Huehns, E.R., Lutzner, M., and Hecht, F. Neutrophils in the 13(D1)-trisomy syndrome. *Human cytogenetics*,

Vol. 2. New York Acad. Sci. 155: 811-817, 1971.

HOWE, Bradley; UMRIGAR, Ayesha; TSIEN, Fern. Chromosome preparation from cultured cells. *Journal of Visualized Experiments*, n. 83, p. e50203, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.3791/50203>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24513647/>. Acesso em: 15 de setembro 2020.

KATAOKA, AKIO et al. Prenatal Diagnosis of a Case of Partial Monosomy/Monosomy 13 Mosaicism: 46, XX, r(13)(p11q33)/45, XX,-13 Suspected by Nuchal Fold Translucency Increasing. *The Kurume medical journal*, v. 58, n. 4, p. 127-130, 2012. DOI: <https://doi.org/10.2739/kurumemedj.58.127>. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/kurumemedj/58/4/58_127/_article/-char/ja/. Acesso em: 12 de outubro de 2020.

MACIEL-GUERRA, Andréa Trevas et al. O uso da hibridação *in situ* com fluorescência no diagnóstico de mosaicismos

ocultos: a propósito de três casos de anomalias de cromossomos sexuais. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 56, n. 8, p. 545-551, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302012000800014>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/ybm7V9PMF5CLqSqr9YKZvNn/?lang=en>. Acesso em: 12 de outubro de 2020.

MARCORELLES, Pascale et al. Unusual variant of holoprosencephaly in monosomy 13q. *Pediatric and Developmental Pathology*, v. 5, n. 2, p. 170-178, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10024-001-0200-5>. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1007/s10024-001-0200-5?casa_token=td9VeZulvSAAAAAA:WjDP5KE_nT3YAIH7wk7hGr5RX5To7bpTn1fjS_FsBrtS85IleFYIaPY2Lnwld9SCGWrvzvgjrFwy. Acesso em: 14 de outubro de 2020.

MARTÍNEZ-GLEZ, V. et al. A six-attribute classification of genetic mosaicism. *Genetics in Medicine*, v. 0, n. 0, p. 1-15, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41436-020-0877-3>. Acesso em: 14

de outubro de 2020.

MCINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F.; NUSSBAUM, Robert. **Thompson & Thompson Genética Médica**. Elsevier Brasil, 2007. ISBN: 9788535221497

MOORE, C.M. and BEST, R.G. Chromosome preparation and banding. Encyclopedia of Life Sciences, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1038/npg.els.0001444>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/npg.els.0001444>. Acesso em: 21 de agosto 2020.

NIH 2021a. **Chromosome 13q deletion**. Genetics Home Reference. Disponível em: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/1738/chromosome-13q-deletion>. Acesso em: 28 de julho de 2021.

NIH 2021b. **Ring chromosome 13**. Genetics Home Reference. Disponível em: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6069/ring-chromosome-13>. Acessado em: 28 de julho de 2021.

NIKAWA, N. et al. 13q-/r(13) mosaicism. J Med Genet. 17(4):316-319, 1980. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.17.4.316>.

NORONHA, Lúcia de et al. Holoprosencefalia: análise do seu espectro morfológico em doze casos de autópsia. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 59, n. 4, p. 913-919, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2001000600014>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/m3nwfGtVGPgd7bfpRxyqjYG/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 20 de agosto 2020.

OKA, Shigehiro et al. Trisomy/partial monosomy mosaicism of no. 13 pair [46, XX,- 13,+ rob (13q13q)/46, XX, r (13)(p11q34)]. Japanese journal of human genetics, v. 22, n. 2-3, p. 73-78, 1977. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01874271>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/jhg197710>. Acesso em: 15 de agosto 2020.

OTERO, D. L.; TRAVIESO, A. Anillo del cromosoma 13 en una lactante con

microcefalia Ring chromosome 13 in an infant with microcephaly. LICOURT OTERO, Deysi et al. Anillo del cromosoma 13 en una lactante con microcefalia. Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río, v. 22, n. 1, p. 192–197, 2018. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=7941> .Acesso em: 14 de setembro de 2020.

ROSA, Rafael Fabiano M. et al. Gestational, perinatal and family findings of patients with Patau syndrome. Revista Paulista de Pediatria, v. 31, p. 459-465, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-05822013000400007>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/QYHpy3vymtpg9L4PmTZHtbS/?format=html&lang=en> . Acesso em: 16 de agosto 2020.

SALIBA, Aline et al. Genetic and genomics in congenital heart disease: a clinical review. Jornal de Pediatria, v. 96, n. 3, p. 279-288, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.07.004>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/WWPtjLvN8wgrw-CfhLPC3sMP/abstract/?lang=en> . Acesso em: 19 de agosto 2020.

SAVASTANO, Clarice Pagani et al. Molecular analysis of holoprosencephaly in South America. Genetics and molecular biology, v. 37, n. 1, p. 250-262, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-47572014000200011>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/gmb/a/mQYqCjzgggn8PhKC6V3fX9Wx/?lang=en> . Acessado em: 19 de agosto de 2020.

SPOLADORI, Isabella Carolina et al. Síndrome de Patau: Relato de um caso com trissomia completa do cromossomo 13. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, v. 38, n. 1supl, p. 238, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0367.2017v38n1suplp238> . Disponível em: <http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/view/29497>. Acesso em: 1 de setembro 2020.

WARKANY, Josef; PASSARGE, Eberhard; SMITH, Laurel B. Congenital malformations in autosomal trisomy syndromes. American Journal of Diseases of Children, v. 112, n. 6, p. 502-517, 1966. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/ar->

<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/502008> . Acesso em: 17 de agosto 2020.

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

<https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1983.tb01856.x>.

Disponível em: [https://onlinelibrary.wi-](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-0004.1983.tb01856.x)

[ley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-0004.1983.tb01856.x](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-0004.1983.tb01856.x)

. Acesso em: 20 de agosto 2020.

LEGENDA DA FIGURA

Figura 1: Hibridização fluorescente *in situ* em núcleos interfásicos. No núcleo

(A) é observado a ausência de um sinal vermelho fluorescente indicando monossomia do cromossomo 13 e no núcleo

(B) a célula apresenta dois sinais fluorescentes vermelhos indicando a presença do par cromossômico 13. O sinal fluorescente vermelho indica a marcação para a região 13q14.2.