

ARTIGO ORIGINAL

Análise citogenética por bandamento GTG convencional e em alta resolução da região 2q37 em pacientes com doenças do espectro autístico

Cytogenetic analysis by conventional GTG-banding and in high resolution of the region 2q37 in patients with autistic spectrum disorders

Ana Luiza B. Martins¹; Adriana Barbosa-Gonçalves²; Simone S. da Rocha³; Agnes Cristina Fett Conte⁴

¹Mestranda em Genética*; ²Doutoranda em Genética*; ³Psiquiatra - CAPS Infantil, Mestranda em Ciências da Saúde do Programa de Pós- Graduação da FAMERP; ⁴Professora Livre-Docente, Adjunto do Departamento de Biologia Molecular, Serviço de Genética da FAMERP/FUNFARME

*Departamento de Biologia, IBILCE/UNESP, São José do Rio Preto-SP

Resumo As Doenças do Espectro Autístico incluem o Autismo, o Transtorno Invasivo do Desenvolvimento Sem Outra Especificação e a Síndrome de Asperger. A etiologia é bastante discutida, devido a sua variação e complexidade. São doenças presentes desde os 30 meses de idade, caracterizadas por comportamento ritualístico, fala ausente ou pouco desenvolvida, além de problemas graves de relacionamento social e deficiência mental na maior parte dos casos. Podem ocorrer isoladamente ou como parte das manifestações de afecções específicas, como doenças gênicas e cromossômicas, com a participação de praticamente todos os cromossomos. Há relatos de pacientes com alterações subteloméricas, inclusive, envolvendo a extremidade distal (subtelomérica) do braço longo do cromossomo 2 (2q37). Este estudo teve como objetivos a avaliação do cariótipo pela técnica de bandamento GTG e da região 2q37 em alta resolução de indivíduos com doenças do espectro autístico. Foram estudados 15 pacientes. Um deles (6,67%) apresentou deleção em 2q37 (região subtelomérica), quando analisado em alta resolução. Este achado não foi confirmado pela técnica Fluorescence *in situ* Hybridization (FISH). Portanto, a análise citogenética em alta resolução de 2q37 pode ser incluída na investigação destes pacientes, contudo, os achados devem ser confirmados por técnicas complementares.

Palavras-chave Análise Citogenética; Cromossomos Humanos Par 2; Transtorno Autístico; Deleção Cromossômica; Hibridização *in Situ* Fluorescente.

Abstract Autistic Spectrum Disorders (ASD) include Autism, Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified (PDD-NOS) and Asperger's syndrome. The causes have been much discussed due to the variations and complexity. Onset can occur before the age of 30 months characterized by ritualistic behavior, lack of or delayed speech, as well as severe disorders of reciprocal social interactions and, in most of cases, mental impairment. ASD may occur in isolation or as a manifestation of specific diseases. Furthermore, there have been reports of patients with ASD and subtelomeric alterations, even involving the distal end of the long arm of chromosome 2, more specifically the 2q37 region. This study aimed at evaluating the karyotype using of the GTG-banding technique, and the subtelomeric region of long arm of chromosome 2 (2q37) by high resolution GTG-banding in patients with autistic spectrum disorders. Fifteen patients were studied. A deletion in 2q37 region was observed in one patient (6.67%), when analyzed in high resolution. This find was not confirmed by the FISH (Fluorescence *in situ* Hybridization) technique. Therefore cytogenetic analysis in high resolution of the 2q37 may be included in investigation of these patients, however, the findings may be confirmed by supplementary techniques.

Keywords Cytogenetic Analysis; Pair 2 Human Chromosomes; Autistic Disorder; Chromosome Deletion; Fluorescence *in Situ* Hybridization.

Introdução

O Transtorno Invasivo do Desenvolvimento Sem Outra Especificação (PDD-NOS), a Síndrome de Asperger e o Autismo pertencem ao grupo dos Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (PDD)¹.

O diagnóstico de PDD-NOS é aplicado aos casos em que ocorre prejuízo grave no desenvolvimento da interação social recíproca e na capacidade de comunicação verbal ou não-verbal, mas não são satisfeitos os critérios para outro PDD específico. Há uma variedade de achados etiológicos, ainda não compreendidos^{1,2,3,4}.

A Síndrome de Asperger é considerada por muitos autores como um subtipo de autismo, sendo também denominada de autismo de auto funcionamento^{5,6}. Os afetados apresentam prejuízos qualitativos na interação social e padrões restritos de interesse porém, geralmente não apresentam atraso na aquisição da linguagem e têm memória prodigiosa. Existe uma dificuldade muito grande na realização do diagnóstico da Síndrome de Asperger e a etiologia não está esclarecida, mas já foi associada a Síndrome do Cromossomo X Frágil (FRAXA)⁷.

O autismo é o diagnóstico mais freqüente entre os PDD e condições médicas possivelmente relacionadas ao seu aparecimento são detectadas entre 5 a 37% dos casos^{8,9}. Incluem fatores pré e peri-natais, entre os quais algumas doenças infecciosas, como a embriopatia rubeólica, a infecção pré-natal por citomegalovírus e a toxoplasmose congênita^{10,11}. Ocorre em doenças genéticas, principalmente Esclerose Tuberosa e FRAXA, anormalidades cromossômicas, erros inatos do metabolismo, entre outras² e é observado com maior freqüência em meninos (3-4:1)¹². Segundo Gilbert & Win (1999)¹³, com a utilização de novos critérios diagnósticos, esta afecção parece ser consideravelmente mais comum do que o previsto anteriormente, com uma estimativa de cerca de um afetado para cada 1000 nascimentos. Alguns autores já sugeriram cerca de 1:500^{5,8,9}.

PDD são caracterizadas por prejuízos na comunicação, das habilidades sociais, que são restritas, ou padrão estereotipado de comportamentos e interesses. O diagnóstico dentro do espectro autístico requer um ou mais sintomas em cada uma das três áreas de prejuízo¹⁴. Porém, o diagnóstico diferencial entre os tipos de PDD é difícil e, muitas vezes, inclui critérios subjetivos. Por este motivo, os três diagnósticos, Autismo, PDD-NOS e Asperger são incluídos em um único grupo denominado Doenças do Espectro Autístico (DEA)^{15,16}.

As DEA são condições heterogêneas, que podem ser isoladas ou ocorrerem associadas a doenças com outras manifestações clínicas, tais como dismorfismo facial, malformações congênitas múltiplas e anormalidades do crescimento¹⁷.

São doenças caracterizadas por respostas anormais a estímulos auditivos e visuais, além de fala ausente ou pouco desenvolvida. Os indivíduos têm problemas graves de relacionamento social, comportamento ritualístico, agregado a rotinas anormais e resistência a mudanças, capacidade diminuída para pensamentos abstratos e simbólicos ou para jogos imaginativos e a inteligência pode ser subnormal, normal ou acima do normal¹⁸. A maior parte dos estudos são realizados em autismo, por ser

mais freqüente entre as DEA. Dos pacientes com este diagnóstico, 75% tem deficiência mental¹⁹, 15 a 40 % apresentam convulsões e 20 a 25 % alterações eletroencefalográficas^{20,21,22,23}. Há várias descrições de indivíduos com DEA e anormalidades cromossômicas. A diversidade de loci envolvidos sugere que a investigação de aberrações cromossômicas em indivíduos com DEA necessita de métodos eficientes e altamente sensíveis¹⁷. Apesar dos vários estudos, poucos genes têm sido identificados como certamente envolvidos na etiopatologia das DEA^{24,25}. Muitos parecem conferir desde malformações físicas menores, até malformações do sistema nervoso central, muitas vezes resultando em antecipação genética, em função do broad phenotype destacado por muitos autores^{26,27}.

São destacados como candidatos fortes os genes GABRB3 (codifica a subunidade beta 3 do receptor A do ácido gama-amino-butílico – GABA), SLC6A4 (transportador de serotonina), RELN (codifica a reelina e causa a lisencefalia autossômica dominante, uma alteração da migração neuronal), NLGN3 e NLGN4 (são genes neurogênicos e codificam proteínas de adesão celular importantes na formação sináptica), PRKCB1 (codifica uma proteína beta quinase), entre outros^{28,29,30,31,32,33}. Interessante é que em DEA também estão descritas alterações cromossômicas subteloméricas, como em 2q37 e 22q13^{34,35}. A extremidade distal do braço longo do cromossomo 2 é uma das regiões alteradas em alguns casos com este diagnóstico, mais especificamente envolvendo deleção da banda terminal (2q37). Os pacientes, além dos distúrbios comportamentais exibem características dismórficas, hipotonia e atraso do desenvolvimento^{36,37,38}.

Nesse contexto os estudos citogenéticos em alta resolução são muito importantes por permitirem uma análise cromossômica mais detalhada, uma vez que são avaliadas células prometáfásicas ou em início da fase de metáfase, portanto, com cromossomos muito mais distendidos e maior número de bandas e subbandas³⁹.

Com estes achados ainda pouco explorados e não esclarecidos, considerando que alguns indivíduos podem apresentar alterações subteloméricas, que explicariam a etiologia da doença, a avaliação cariotípica, inclusive em alta resolução, é muito importante nos pacientes com DEA^{40,41,42}.

Objetivos

O presente trabalho teve como objetivos a avaliação do cariótipo pela técnica de bandamento GTG e da região subtelomérica do braço longo do cromossomo 2 (2q37), pela técnica de bandamento GTG em alta resolução, em pacientes com DEA.

Casística e Métodos

Após a aprovação pelo CEP e CONEP (nº527/087) e obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Resolução 196/96), foram estudados 15 indivíduos com DEA, dos quais 12 (80%) eram homens e três (20%) mulheres, diagnosticados segundo os critérios do DSM-IV, provenientes da Escola Municipal do Autista “Maria Lúcia de Oliveira (EMA)” de São José do Rio Preto, da AMA de Ribeirão Preto e de outras escolas e clínicas especializadas. Entre eles, seis (40%) eram autistas,

cinco (33,33%) tinham diagnóstico de síndrome de Asperger e quatro (26,67%) de PDD-NOS.

Os diagnósticos foram realizados por psiquiatras e psicólogos, membros de equipes interdisciplinares e especialistas em DEA. Não foram incluídos pacientes que apresentavam afecções genéticas já diagnosticadas ou fatores ambientais disruptivos que pudessem estar envolvidos na etiologia da doença.

Para o estudo citogenético foram analisadas metáfases obtidas de culturas de linfócitos a partir da coleta de cerca de 5ml de sangue venoso periférico. As culturas foram desenvolvidas por 72 horas. Para investigação de alterações cromossômicas em geral foram analisadas cerca de 15 metáfases em bandamento GTG, de acordo com métodos já padronizados^{43,44}. Para análise em alta resolução da região 2q37 foi acrescentado 0,1ml de Actinomicina (concentração final de 2ug/ml), por 39 minutos antes da colheita das culturas, e analisadas 05 metáfases de cada paciente, de acordo com o protocolo padrão utilizado pelo Laboratório de Genética da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP. Para esclarecimento dos resultados, foram analisadas 20 metáfases de cada paciente pela técnica de FISH (Fluorescence in situ Hybridization)³⁷. Foram utilizadas as sondas Tel Vysion 2q Spectrum Orange (Vysis) para região subtelomérica e CEP 2 Spectrum Orange (Vysis) para a região centromérica, como sonda controle, ambas com marcação em vermelho. A técnica foi desenvolvida segundo instruções do fabricante. Os critérios de análise e descrição dos resultados seguiram as recomendações contidas no ISCN (2005)⁴⁵.

Resultados

O estudo cariotípico convencional por bandamento GTG dos pacientes não detectou qualquer alteração. Todos foram compatíveis com feminino (46,XX) e masculino (46,XY) normais.

A avaliação citogenética em alta resolução de um paciente (6,67%) com diagnóstico de Síndrome de Asperger apresentou uma alteração que foi caracterizada como possível deleção de 2q37, observada em um dos cromossomos do par 2 em todas as metáfases.

A Figura 1 mostra metáfases parciais com os cromossomos do par 2 sem alterações de um paciente com resultado normal (a) e com um cromossomo 2 normal e o outro sugestivo da del(2q37) do paciente com Síndrome de Asperger (b).

A análise por FISH com a sonda específica mostrou os dois sinais normais esperados na região subtelomérica do par de cromossomos 2 e afastou a suspeita de deleção em 2q37 (Figura 1c).

Discussão

Em alguns pacientes com Doenças do Espectro Autístico têm sido descritas alterações cromossômicas subteloméricas muito difíceis de serem diagnosticadas em uma avaliação cariotípica de rotina. A extremidade distal do braço longo do cromossomo 2 é uma das regiões já descritas como alteradas em alguns casos,

mais especificamente apresentando deleções em 2q37^{36,37,38,46,47,48,49}.

As deleções descritas em 2q37 ocorrem em uma região de cerca de 1,3Mb, onde foi proposta a existência de genes de predisposição ao autismo, entre eles, o CENTG2, GBX2, NM_024726, RDC1_HUMAN, Q9UFF6 e o HCOP9 (ou NM_00671). Dois desses genes, o CENTG2 (ou Centaurin gamma 2) e o GBX2 (ou Gastrulation brain homeo Box 2), podem ser considerados como fortes candidatos para autismo, pois se expressam em regiões do sistema nervoso central já descritas com alterações em pacientes autistas³⁴. O CENTG2, por exemplo, apresenta 4112 pares de bases e codifica uma proteína do citoesqueleto envolvida em processos neuronais múltiplos do desenvolvimento e da maturação cerebral. Algumas mutações detectadas neste gene já foram relacionadas com susceptibilidade ao autismo, mas, seu envolvimento na predisposição a esta doença não estão esclarecido⁴¹.

As alterações descritas em 2q37 são muito pequenas e podem estar subestimadas na população com DEA, pois não podem ser detectadas na resolução permitida pela análise citogenética por bandamento GTG rotineiramente utilizada nos laboratórios. Apesar da análise em alta resolução indicar possíveis deleções em regiões de interesse, também tem limitações. O ideal é confirmar os achados com técnicas complementares, como FISH com uso de sondas específicas³⁷.

Nesse estudo, dos pacientes analisados pela técnica de bandamento GTG em alta resolução um mostrou uma possível deleção em 2q37, que não foi confirmada pela técnica de FISH. A introdução da análise da região 2q37 no protocolo de investigação genética de pacientes com DEA depende de estudos com casuísticas maiores e também da avaliação da região estudada com técnicas complementares, como a técnica de FISH. Não é possível descartar que o paciente em questão apresente outra alteração na região terminal do braço longo do cromossomo 2, que não foi avaliada neste estudo, mas tal alteração não envolve a região 2q37.

Conclusões

A análise citogenética em alta resolução de 2q37 pode ser incluída na investigação de pacientes com doenças do espectro autístico, contudo, os achados devem ser confirmados por técnicas complementares, como a técnica de FISH.

Referências Bibliográficas

1. Organização Mundial da Saúde (OMS). CID 10: classificação de transtornos mentais. Porto Alegre: ARTMED; 1933.
2. Challman TD, Barbaresi WJ, Katusic SK, Weaver A. The yield of the medical evaluation of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2003;33(2):187-92.
3. Tanguay PE. Pervasive development disorders: a 10-year review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(9):1079-95.

4. Matson JL, Wilkins J, Smith K, Ancona M. Symptoms in adults with intellectual disability: toward an empirically oriented diagnostic model. *J Aut Dev Dis*. 2008;38(3):530-7.
5. Klin A. Asperger syndrome: an update. *Rev Bras Psiquiat*. 2003;25(2):103-9.
6. Engstrom I, Ekstrom L, Emisson B. Psychosocial functioning in a group of Swedish adults with Asperger syndrome or high functioning autism. *Autism*. 2003;7(1):99-110.
7. Searcy E, Burd L, Kerbeshian J, Stenehjem A, Franceschini LA. Asperger's syndrome, X-linked mental retardation (MRX23) and chronic vocal tic disorder. *J Child Neurol*. 2000;(10):699-702.
8. Levy SE, Souders MC, Wray J, Jawad AF, Gallagher PR, Coplan J et al. Children with autistic spectrum disorders I: Comparison of placebo and single dose of human synthetic secretin. *Arch Dis Child*. 2003;88(8):731-6.
9. Castermans D, Wilquet V, Steyaert J, van de Ven W, Fryns JP, Devriendt K. Chromosomal anomalies in individuals with autism: a strategy towards the identification of genes involved in autism. *Autism*. 2004;8(2):141-61.
10. Le Couteur A. Changing perspectives in autism. *Br J Hosp Med*. 1993;50(4):159-61.
11. Edelson SM. Visión global del autismo. 2008. [cited 2009 jul 23]. Available from: URL: <http://www.autism.org>.
12. Rodríguez-Barrionuevo AC, Rodríguez-Vives MA. Diagnóstico clínico del autismo. *Rev Neurol*. 2002;34(Supl 1):S72-S7.
13. Gillberg C, Wing L. Autism: not an extremely rare disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;99(6):399-406.
14. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington, DC: APA; 1994.
15. Johnson CP, Myers SM, American Academy of Pediatrics Council on Children with Disabilities. Identification and Evaluation of Children with Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2007;120(5):1153-8.
16. Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz RT, Klin A. Autism and pervasive development disorders. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004;45(1):135-70.
17. Jacquemont ML, Sanlaville D, Redon R, Raoul O, Cormier-Daire V, Lyonnet S et al. Array-based comparative genomic hybridization identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders. *J Med Genet*. 2006;43(11):843-9.
18. Associação Brasileira de Autismo (ABRA). Política de atenção à pessoa portadora da síndrome. 2^a ed. São Paulo: ABRA; 1994.
19. Rutgers AH, Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH, van Berckelaer-Onnes IA. Autism and attachment: a meta-analytic review. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004;45(6):1123-34.
20. Smalley SL. Genetic influences in childhood-onset psychiatric disorders: autism and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet*. 1997;60(6):1276-82.
21. Gabris L, Pomeroy J, Andriola MR. Autism and epilepsy: cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy Behav*. 2005;7(4):652-6
22. Fombonne E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *J Autism Dev Disord*. 2003;33(4):365-82.
23. Alsdorf R, Wyszynski DF. Teratogenicity of sodium valproate. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(2):345-53.
24. Jamain S, Quach H, Betancour C, Rastam M, Colineaux C, Gillberg IC et al. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet*. 2003;34(1):27-9.
25. Herbert MR, Russo JP, Yang S, Roohi J, Blaxill M, Kahler SG et al. Autism and environmental genomics. *Neurotoxicology*. 2006;27(5):671-84.
26. Bartlett CW, Gharani N, Millonig JH, Brzustowicz LM. Three autism candidate genes: a synthesis of human genetic analysis with other disciplines. *Int J Dev Neurosci*. 2005;23(2-3):221-34.
27. Bishop DV, Maybery M, Wong D, Maley A, Hallmayer J. Characteristics of the broader phenotype in autism: A study of siblings using the children's communication checklist-2. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006;141B(2):117-22.
28. Veenstra-Wanderweele J, Christian SL, Cook Jr EH. Autism as a paradigmatic complex genetic disorder. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2004;5:379-405.
29. Philipp A, Roschmann E, Tores F, Lindenbaum P, Benajou A, Germain-Leclerc L et al. Haplotypes in the gene encoding protein kinase c-beta (PRKCB1) on chromosome 16 are associated with autism. *Mol Psychiatry*. 2005;10(10):950-60.
30. Ma DQ, Whitehead PL, Menold MM, Martin ER, Ashley-Koch AE, Mei H et al. Identification of significant association and gene-gene interaction of GABA receptor subunit genes in autism. *Am J Hum Genet*. 2005;77(3):377-88.
31. Sutcliffe JS, Delahanty RJ, Prasad HC, McCauley JL, Han Q, Jiang L et al. Allelic heterogeneity at the serotonin transporter locus (SLC6A4) confers susceptibility to autism and rigid-compulsive behaviors. *Am J Hum Genet*. 2005;77(2):265-79.
32. Online Mendelian Inheritance in Man 209850 (OMIM). 2008. [cited 2009 jul 23]. Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
33. Trikalinos TA, Karvouni A, Zintzaras E, Ylisaukko-oja T, Peltonen L, Jarvela I et al. A heterogeneity-based genome search meta-analysis for autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry*. 2006;11(1):29-36.
34. Lukusa T, Vermeesch JR, Holvoet M, Fryns JP, Devriendt K. Deletion 2q37.3 and autism molecular cytogenetic mapping of the candidate region for autistic disorder. *Genetic Couns*. 2004;15(3):293-301.
35. Manning MA, Cassidy SB, Clericuzio C, Cherry AM, Schawartz S, Hudgins L et al. Terminal 22q deletion syndrome: a newly recognized cause of speech and language disability in the autism spectrum. *Pediatrics*. 2004;114(2):451-7.
36. Wolff DJ, Clifton K, Karr C, Charles J. Pilot assessment of the subtelomeric regions of children with autism: detection of 2q deletion. *Genet Med*. 2002;4(1):10-4.
37. Lukusa T, Smeets E, Vogels A, Vermeesch JR, Fryns JP. Terminal 2q37 deletion and autistic behaviour. *Genet Couns*. 2005;16(2):179-80.
38. Segurado R, Conroy J, Meally E, Fitzgerald M, Gill M, Gallagher L. Confirmation of association between autism and

the mitochondrial aspartate/glutamate carrier SLC25A12 gene on chromosome 2q31. *Am J Psychiatr.* 2005;162(11):2182-4.

39. Yunis JJ, Ball DW, Sawyer JR. G-Banding patterns of high-resolution human chromosomes 6-22, X and Y. *Hum Genet.* 1979;49(3):291-306.

40. Riegel M, Schinzel A. Duplication of (2)(q11.1-q13.2) in a boy with retardation and cleft lip and palate: another clefting gene locus on proximal 2q? *Am J Med Genet.* 2002; 111(1):76-80.

41. Wassink TH, Piven J, Vieland VJ, Jenkins L, Frantz R, Bartlett CW et al. Evaluation of the chromosome 2q37.3 gene CENTG2 as an autism susceptibility gene. *Am J Med B Neuropsychiatr Genet.* 2005;136B(1):36-44.

42. Wassink TH, Losh M, Piven J, Sheffield VC, Ashley E, Westin ER et al. Systematic screening for subtelomeric anomalies in a clinical sample of autism. *J Autism Dev Disord.* 2007;37(4):703-8.

43. Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WJ, Battips DM, Hungerford DA. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res.* 1960;20:613-6.

44. Grouchy JDE, Turleau C. Atlas des maladies chromosomiques. Paris : Expansion Scientifique Française ; 1977.

45. Shaffer LG, Tommerup NS. International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN). Karger Publishers; 2005.

46. Ghazidini M, Burmeister M. Deletion of chromosome 2q37 and autism: a distinct subtype? *J Autism Dev Disord.* 1999;29:259-63.

47. Smith M, Escamilla JR, Filipek P, Bocian ME, Modahl C, Foldman P et al. Molecular genetic delineation of 2q37.2 deletion in autism and osteodystrophy: report of a case and of new markers for deletion screening by PCR. *Cytogenet Cell Genet.* 2001;94:15-22.

48. Lukusa T, Vermeesch JR, Holvoet M, Fryns JP, Devriendt K. Deletion 2q37.3 and autism molecular cytogenetic mapping of the candidate region for autistic disorder. *Genetic Couns.* 2004;15:293-301.

49. Sherr EH, Owen R, Albertson DG, Pinkel D, Cotter PD, Slavotinek AM et al. Genomic microarray analysis identifies candidate loci in patients with corpus callosum anomalies. *Neurology.* 2005;65:1496-8.

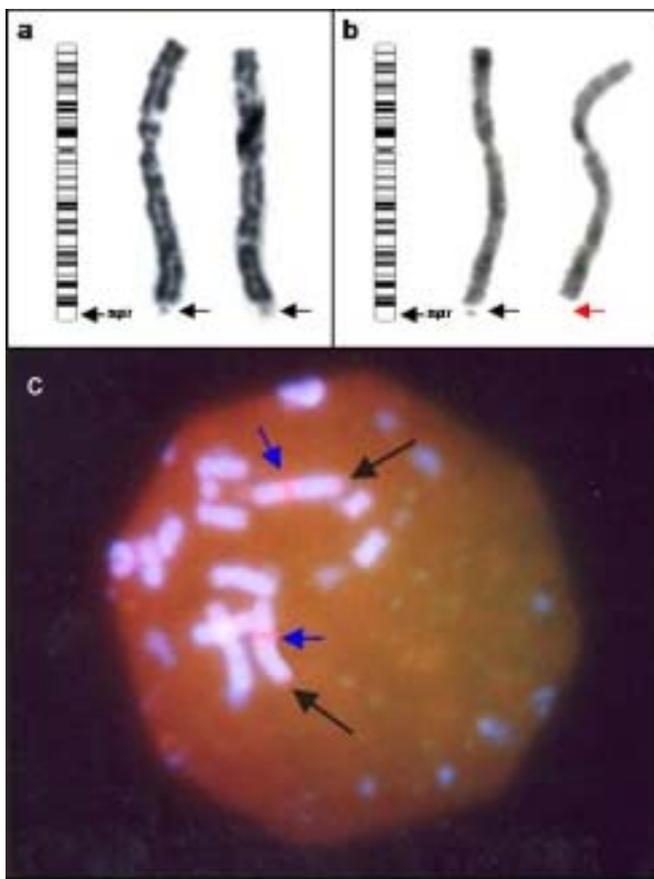


Figura 1.(a) Esquema representativo das bandas GTG do cromossomo 2 à esquerda e par de cromossomos 2 normais à direita. As setas indicam a banda 2q37. (b) Esquema representativo das bandas GTG do cromossomo 2 à esquerda, cromossomo 2 normal no centro e sugestivo de deleção em 2q37 à direita. A seta vermelha indica ausência da banda. (c) Metáfase parcial do paciente submetida à técnica de FISH, mostrando os quatro sinais normais em vermelho. As setas azuis indicam a região centromérica e as pretas a região 2q37.

Correspondência:

Agnes Cristina Fett-Conte
 Av. Brigadeiro Faria Lima, 5544
 15090-000 - São José do Rio Preto, SP
 Tel: (17) 3201-5000, ramal 1931
 e-mail: genetica@famerp.br