

Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre

Disciplina de Genética Humana

47, XYY

Marcelle Duarte Alves

Pedro Guilherme Schaefer

Tiago Antônio Tonietto

Monitora: Sabrina Soraia Schroeder

Porto Alegre, Outubro de 2001

Introdução:

A maioria dos tipos conhecidos de anormalidades cromossômicas envolve os cromossomos sexuais. Em frequência de ocorrência, eles são só ligeiramente menos comuns que as anormalidades autossômicas. Porém, eles normalmente são muito menos severos nos seus efeitos. A alta frequência de pessoas com aberrações de cromossomos sexuais é, em parte, devido ao fato de que dificilmente suas alterações são fatais. Como a síndrome de Down e outros problemas autossômicos, grandes anormalidades geradas pelos cromossomos sexuais podem ser diagnosticadas antes do nascimento por amniocentese e amostra dos vilos coriônicos pela coriocentese (1).

Anormalidades dos cromossomos sexuais são específicos ao gênero. Homens normais herdam um cromossomo X e um cromossomo Y enquanto as mulheres têm dois cromossomos X. Um único cromossomo Y é suficiente para produzir a masculinização, enquanto sua ausência é necessária para feminilização. Anormalidades femininas são devido a variações no número de cromossomos X. Anormalidades masculinas são o resultado de números irregulares de X ou do cromossomo Y ou, ainda, de ambos (1). A provável etiologia do cariótipo 47,XYY, foco de nossa pesquisa, advém de uma não disjunção durante a meiose II paterna. A perda precoce de um dos cromossomos Y durante a mitose pode explicar os achados ocasionais de um mosaicismo 46,XY/ 47,XYY (2). Uma vez que o cromossomo Y transporta relativamente poucos genes, os portadores de um Y suplementar não apresentam anomalias físicas relevantes ou

produza um fenótipo discernível. Ao contrário, comumente têm aspecto absolutamente normal (3,4).

Clinicamente, esta síndrome apresenta características muito variáveis, tais como uma aceleração no crescimento no meio da infância; Q.I. variando de normal a diminuído; coordenação motora fina pobre e às vezes com tremor fino; problemas de aprendizado e fala; acne nódulo-cística severa; o eletroencefalograma pode mostrar um intervalo PR prolongado, uma velocidade de condução nervosa diminuída e diminuição da frequência de ondas alfa (5;6).

O cariótipo 47, XYY ocorre em aproximadamente 1 em 1000 homens nativos. O diagnóstico pré-natal, em geral, é feito apenas após um diagnóstico pré-natal de rotina quando de idade materna avançada. O diagnóstico pós-natal geralmente coincide com uma outra queixa clínica não relacionada (1).

A trissomia cromossômica XYY foi descoberta em 1961 por Sandberg e cols., nos Estados Unidos. O portador tinha 44 anos, inteligência não inferior à média, constituição robusta, nenhuma anomalia física. Casara-se duas vezes e tinha seis filhos. Destes, dois eram anormais: uma filha com síndrome de Down, outra sem órgãos sexuais internos. Mas foi somente a partir de 1965 que essa trissomia suscitou grande interesse; quando foram publicados os dados referentes a um estudo realizado em um manicômio criminal da Escócia, por Patrícia Jacobs, do Western General Hospital, de Edimburgo. Nesse instituto todas as pessoas recolhidas tinham algum comprometimento comportamental ou eram doentes mentais. De 197 indivíduos com quociente

de inteligência abaixo do normal (Q.I. de 60 a 80) sete eram portadores de XYY. No segundo grupo, composto de doentes mentais, de 119 indivíduos, dois eram portadores (3).

Tais fatos suscitam a questão: “*A criminalidade tem causas biológicas?*”. Esta pergunta parece fascinar a ciência a muito tempo. Já no princípio do século XIX, J. Kaspar Spurzheim e F. Joseph Gall associavam a criminalidade a certas malformações cranianas, que teriam denunciado anomalias de comportamento. No fim do século XIX, Cesare Lombroso catalogou uma série de estigmas físicos, encontrados com significativa frequência nos delinquentes. Mais tarde, Earnest A Hooton, de Harvard e William Sheldon, de Nova York, sustentaram a existência de um vínculo entre a tipologia física e a predisposição ao crime⁽³⁾. Atualmente a genética é o foco das atenções para, talvez explicar o comportamento criminal. O cariótipo 47,XYY provavelmente tem o maior interesse público, então, do que qualquer outra anormalidade cromossômica (2).

Em 4 de setembro de 1965, Daniel Hugon jovem francês de 29 anos é acusado de assassinato. Julgado em outubro de 1968, Hugon foi condenado a sete anos de prisão e não aos 15 previstos na lei na época para homicídio não premeditado. A trissomia XYY entrava pela primeira vez em um tribunal, mas de forma absolutamente imprevisível: como circunstância atenuante (3).

Melbourne, 1968. encerra-se o processo contra L. E. Hannel, acusado do assassinato de uma viúva de 77 anos. O acusado cujo cariótipo revelou um Y suplementar, é considerado inocente (3).

Aspectos Clínicos

Tipicamente, os homens com cariótipo XYY são fenotipicamente normais (2;4;6). Todavia, aspectos anormais têm sido reportados, embora a maioria deles seja anormalidades menores (6). Os aspectos clínicos mais freqüentemente associados são em relação ao desenvolvimento neuropsicomotor, inteligência, personalidade e fertilidade.

1. Desenvolvimento e crescimento:

Ao nascimento, em geral, neonatos XYY não apresentam anormalidades maiores, podendo haver apenas um leve aumento na ocorrência de malformações como clinodactilia, hérnia inguinal e *pectus carinatum* (2) A estatura e o peso ao nascimento são inalterados (6). Durante o primeiro ano de vida, os bebês desenvolvem-se normalmente; contudo, no início da infância, alguns meninos apresentam um crescimento acelerado, atingindo uma estatura acima do percentio 50 (6). Em adolescentes, o início da puberdade dá-se com um atraso de 6 meses em média em relação ao grupo controle; porém, o desenvolvimento dos caracteres sexuais transcorre normalmente (4).

2. Inteligência:

Estudos prospectivos revelaram que a maioria dos meninos afetados não é mentalmente retardada, embora possam apresentar um déficit de inteligência em relação ao grupo controle (10-15 pontos abaixo dos controles cromossomicamente normais) (4). Há uma grande variação de QI (entre 80 e 140), sendo que a média do QI no grupo XYY é menor que nos homens XY (2;7).

Durante a idade escolar, dificuldades de linguagem (receptiva e expressiva), aprendizagem e educação (2;6;7;8) são observadas em aproximadamente 50% destes indivíduos (6). Aproximadamente metade dos meninos XYY requer educação especial, a maioria envolvendo problemas persistentes de leitura (4). Hiperatividade e distração podem afetar o desempenho escolar, mesmo que não haja um QI inferior à média (2;7).

3. Personalidade e aspectos psicológicos:

Estudos abrangendo perfis psicológicos demonstraram que infantilismo, pouco controle emocional, aumento da impulsividade e um fraco conceito do próprio são tão característicos que homens XYY podem ser reconhecidos apenas por testes psicológicos (2). Porém, durante anos o grande interesse em relação à personalidade dos homens XYY recaiu sobre sua associação com a agressividade e distúrbios psicológicos (6). O conceito de que o cromossomo Y extra poderia levar a um fenótipo relacionado à agressividade surgiu a partir da observação da alta prevalência do cariótipo em instituições penais. Cerca de 12 pesquisas

revelaram 56 portadores de 47,XYY em 3395 criminosos ou reclusos em manicômios, o que corresponde a 2% (1). Sabe-se que estes indivíduos possuem uma menor capacidade de adaptação a ambientes estressantes (2;6). Todavia, as causas do comportamento anti-social em adultos XYY ainda são incertas (6).

A literatura não tem um consenso sobre o comportamento de indivíduos 47,XYY. Um estudo prospectivo com crianças documentou que a incidência de problemas comportamentais não foi significativa entre o grupo controle e o grupo de pacientes 47,XYY (6). Todavia, outro estudo que comparou comportamento anti-social e criminal entre 17 indivíduos XYY, 17 indivíduos XXY e 60 homens com cariótipo normal, observou uma frequência de comportamentos anti-sociais e criminais significativamente maior em pacientes 47,XYY, sendo que estes comportamentos foram atribuídos à inteligência diminuída no grupo. Nielsen e colaboradores (1973) (9) também documentaram que distúrbios comportamentais, admissão em clínicas psiquiátricas e criminalidade foram mais frequentes no grupo XYY. Portanto, ainda não foi satisfatoriamente comprovada a tendência à criminalidade e aos distúrbios psicológicos (6).

Existem ainda outras discussões à cerca do perfil psicológico dos homens 47,XYY. Atribuir as dificuldades observadas nos pacientes XYY unicamente ao cromossomo Y extra poderia não levar em consideração outros fatores algumas vezes presentes durante seu desenvolvimento como alcoolismo na família e abuso infantil (2).

Um estudo que avaliou a prevalência de anormalidades cromossômicas sexuais em crianças com esquizofrenia ou distúrbios psicóticos revelou a presença da anormalidade em 6,1% das crianças (n=66), sendo que dos 4 casos observados, um era 47,XYY (os outros 3 eram

mosaicismo 45, XO/46, XX, mosaicismo 47, XXY/46, XY e 47,XXY). Sugere-se que a perda do produto balanceado dos cromossomos sexuais predispõe os indivíduos a uma suscetibilidade genética adicional que resulta em distúrbios psicóticos infantis (7), o que inclui todos os distúrbios cromossômicos sexuais, não apenas a síndrome 47,XXY.

4. Fertilidade:

O desenvolvimento gonadal e o tamanho testicular são normais, assim como a própria histologia testicular. A espermatogênese também tem sido reportada como normal, e muitos homens XYY são pais de crianças geneticamente normais (2). Entretanto, em um estudo realizado por Grass et al (1984) (2), 37% das gestações cujos pais eram XYY resultaram em aborto, morte neonatal, prole com anormalidade cromossômica e natimortos (2). O risco de recorrência para a prole de um homem afetado é muito baixo, sendo que os filhos geralmente são normais (6).

Outras anormalidades somáticas observadas são a estatura elevada e algum grau de déficit neuromotor (tremor fino intencional e incoordenação). Estudos neurológicos detectaram menor velocidade de condução neural. Outro estudo detectou através de ressonância magnética que pacientes 47,XXY possuem volume cerebral reduzido, assim como as outras síndromes cromossômicas sexuais (10).

Dentes grandes e acne severa (até mesmo em neonatos) são observadas (2;6). Assimetria facial, glabella proeminente e orelhas mais longas que o normal são anormalidades encontradas na face. Mãos e pés apresentam-se mais compridos (5).

Um espectro de neoplasias hematológicas primárias têm sido relatadas em crianças e adultos 47,XYY, incluindo leucemias, linfomas e síndrome mielodisplásica (11;12;13). Sinostose radioulnar, criptorquidia, pênis com tamanho diminuído e hipospádias são achados ocasionais. . Associação entre a Síndrome de Prader-Willi e o cariótipo 47,XYY já foi relatada (14).

Há uma discussão sobre a existência ou não de uma síndrome XYY, pois certamente o único aspecto clínico consistente é a estatura elevada. Muita publicidade tem sido feita sobre o possível desenvolvimento de uma personalidade criminal e agressiva, sendo que o cariótipo 47,XYY tornou-se até explicação para a violência em geral que existe nas grandes cidades americanas (15). Entretanto, características criminal e agressiva foram relatadas em alguns dos casos reportados inicialmente. No momento, relatos dos estudos prospectivos têm demonstrado neonatos com habilidade mental não diferente dos grupos controles, e homens com uma diminuição leve de QI e frequência pouco aumentada no comportamento criminal (6). Embora todos estes aspectos psicológicos suportem uma visão de que os indivíduos XYY possuem uma alta frequência de comportamentos criminais, a maioria vive normalmente e não demonstra patologia importante (6).

O diagnóstico da síndrome 47,XYY é confirmado pela análise do cariótipo (5). Não existe tratamento para esta anomalia genética; contudo, indivíduos portadores de 47,XYY com

distúrbios psicológicos e do desenvolvimento podem receber apoio psicológico durante o seu desenvolvimento (1).

Etiologia

A aneuploidia é o tipo mais comum e clinicamente significativo de distúrbios dos cromossomos humanos, ocorrendo em pelo menos 3 a 4% das gestações reconhecidas. Defini-se aneuploidia como a presença de mais ou menos cromossomos do que um múltiplo exato do conjunto haplóide; a maioria dos pacientes aneuplóides apresenta trissomia, três cromossomos em vez do par normal, ou menos freqüentemente monossomia, apenas um representante do cromossomo. A trissomia e a monossomia têm conseqüências fenotípicas severas. A trissomia pode envolver qualquer cromossomo do conjunto, mas a trissomia de um cromossomo inteiro raramente é compatível com a vida. Do mesmo modo, a monossomia de um cromossomo inteiro quase sempre é letal (16).

A aneuploidia dos cromossomos sexuais é relativamente comum, e as anormalidades dos cromossomos sexuais estão entre os distúrbios genéticos humanos mais observados, com uma freqüência total de cerca de 1 em 500 nascimentos. No entanto, os fenótipos associados a estes defeitos cromossômicos são, em geral, menos intensos do que os

associados a distúrbios autossômicos comparáveis, já que a inativação do X e o conteúdo aparentemente baixo de genes do Y reduzem as conseqüências clínicas do desequilíbrio dos cromossomos sexuais (16).

As causas da aneuploidia ainda não são bem compreendidas, mas sabe-se que, qual for o mecanismo molecular subjacente, o mecanismo cromossômico mais comum é a não-disjunção meiótica, uma falha da separação de um par de cromossomos durante uma das duas divisões meióticas, em geral durante a meiose I. As conseqüências da não-disjunção durante a meiose I e II são diferentes. Caso o erro ocorra durante a primeira divisão meiótica, o gameta com 24 cromossomas contém os membros paterno e materno do par. Se a divisão envolvida for a meiose II, o gameta com o cromossomo extra contém duas cópias do cromossomo paterno ou materno (16).

A não-disjunção pode também ocorrer numa divisão mitótica após a formação do zigoto. Caso isto aconteça numa divisão por clivagem inicial, pode sobrevir mosaïcismo clinicamente significativo (16).

O cariótipo 47,XYY é uma forma de aneuploidia dos cromossomos sexuais. A origem do cromossomo Y extra em pacientes 47,XYY é paterna e resulta da não-disjunção na segunda divisão meiótica durante a gametogênese. Não-disjunção mitótica após a fertilização resulta em mosaïcismo (6).

Não há fatores claramente definidos predispondo à ocorrência de 47,XYY. No entanto, foi constatado que o fumo na adolescência está associado a um aumento na dissomia presente no esperma e uma diminuição em aspectos específicos da qualidade do sêmen (17). Estes distúrbios podem afetar a fertilidade no homem e podem também aumentar a chance de aneuploidia na prole, predispondo à ocorrência de 47,XYY. Já o efeito da idade dos pais não têm sido associada a este distúrbio cromossômico. Contudo, predisposição familiar à não-disjunção foi postulada, já que o primeiro homem documentado com XYY foi estudado porque ele teve uma filha com trissomia do 21. Também há diversos relatos de caso documentando a ocorrência de XYY e uma trissomia autossômica no mesmo paciente (6).

Patogênese

Embora existam evidências de que características tais como altura e tamanho dos dentes sejam influenciadas por um cromossomo Y extra, o efeito da dosagem genética adicional oriunda de genes ligados ao Y sobre o fenótipo de pessoas 47,XYY não está clara. Sabe-se da existência de um gene denominado amelogenina, presente na região pericêntrica do cromossomo Y, possivelmente Yq11. A amelogenina, que tem um gene correspondente localizado em Xp22.3-p22.1X (o gene AMELX), estaria relacionada ao tamanho dos dentes (18). Tal fato explicaria a ocorrência de dentes maiores em indivíduos 47,XYY, já que eles possuem um cromossomo Y extra e, por conseguinte, maior conteúdo genético para a determinação do tamanho dos dentes. Partindo do estudo do tamanho dos dentes em pessoas X0, XX, XY, XYY, XXX e outras aneuploidias, Alvesalo e de la Chapelle (1979,1981) e Alvesalo e Portin (1980) concluíram que existem fatores promotores do crescimento dentário em ambos os cromossomos Y e X. Alvesalo e Portin (1980) sugeriram que o efeito promotor do cromossomo Y sobre o crescimento dos dentes parece ser mais efetivo do que o efeito do cromossomo X (18). Há também um gene relacionado à estatura presente no cromossomo Y, o que é sugerido pela comparação de alturas de indivíduos XX, XY e XYY. O efeito do cromossomo Y sobre a estatura é provavelmente mediado por um mecanismo diferente do da ação hormonal por andrógenos, já que pacientes XY com disgenesia gonadal apresentam estatura elevada (18;19). Acredita-se que os fatores determinantes da estatura sejam idênticos aos fatores de crescimento dentários. Tal locus no cromossomo Y recebe a denominação controle de crescimento do Y ou GCY (18;19).

O papel do conteúdo genético proveniente do cromossomo Y sobre o fenótipo de pessoas 47, XYY não está completamente esclarecido (6); entretanto, as proposições acima mencionadas serviriam para explicar algumas características presentes nestes indivíduos como a estatura elevada e o tamanho aumentado dos dentes .

Outros fatores além da influência gênica como fatores físicos, sociais ou neuropsicológicos também não foram implicados com o aumento da frequência de indivíduos XYY em instituições penais. Contudo, muitos destes indivíduos apresentam um ambiente problemático durante a infância. Tem-se proposto uma menor capacidade de adaptação de indivíduos XYY ao estresse aliada a uma predisposição ambiental como responsável pelo comportamento social inaceitável (6).

Aconselhamento Pré-natal:

A maioria dos homens 47,XYY são férteis e tem a prole com o número de cromossomos normal. Porém, há um risco aumentado para o desenvolvimento de anormalidades cromossômicas na prole tão bem como aborto e morte perinatal (5).

O diagnóstico é confirmado por análise de cromossômica, revelando um cariótipo 47,XYY (5).

Usando o método de tripla-coloração na hibridização fluorescente in situ (FISH) em esperma, Blanco et al. acessaram a distribuição de cromossomos sexuais em espermatozoides de homens 47, XYY comparando com controle. A incidência de espermatozoides com dissomia 24 XY (0,3%) e 24,YY (1,01%) foi significativamente maior que no controle. Células diplóides presentes na ejaculação foram principalmente 47, XYY (60,6 a 86,7%), e células haplóides foram principalmente 24,XY (78,1%). Estes resultados sugerem que, embora o cromossomo Y extra é

supostamente eliminado durante a espermatogênese, células germinativas XYY podem completar a meiose e produzir espermatozóides dissômicos (20).

Em outro trabalho utilizando o mesmo método de análise, foram estudados a segregação dos cromossomos sexuais na meiose de indivíduos 47, XYY. O método permitiu a identificação de células hiper-haplóides (espermatozóides com 24 cromossomos) e diplóides (espermatozóides com 46 cromossomos), e sua origem meiótica. As taxas de Y dissômicos, YY diplóicos e XY diplóicos foram aumentados nos indivíduos com o cariótipo 47,XYY em comparação com o esperma do controle, considerando que a razão de XY hiper-haplóide e dissomias não foram significativamente diferentes daqueles do controle. Estes resultados suportam a hipótese que o cromossomo Y extra é perdido antes da meiose com uma proliferação vantajosa das células germinativas 46,XY. As observações do estudo também sugerem que alguns espermatócitos primários com dois cromossomos Y são capazes de progredir pela meiose e produzir células espermáticas que carregam o Y. A teoria de que três gonossomos nos espermatócitos primários com um cromossomo sexual extra, compatível com uma espermatogênese ativa, é proposta (20).

Em trabalho utilizando FISH, os resultados fundamentaram a teoria de que a perda do cromossomo Y extra ocorre durante a espermatogênese na maioria das células. Nos pacientes XYY havia um aumento significativo na frequência de células espermáticas com anormalidades nos cromossomos sexuais. Todos os três estudos utilizando a técnica da hibridização fluorescente demonstram um aumento significativo no risco de aneuploidia gonossomal em homens XYY, com o risco na ordem de 1% (21).

Assim o risco de aneuploidia é baixo, filhos de pai 47,XYY comumente tem uma constituição cromossômica normal. O risco de não disjunção em gestações subseqüentes pode ser maior do que 1% (6).

Em trabalho realizado por Lim et al. para determinar a incidência de aneuploidia em cromossomos sexuais em células espermáticas de homens com mosaicismo 47,XYY/46,XY, concluiu que pacientes com o mosaicismo podem ter um risco de produzir uma prole com uma constituição sexual hiperdiplóide. Estes pacientes devem ter seu esperma investigado através da hibridização fluorescente para determinar seu risco particular antes de passar pela inseminação intracitoplasmática (22). O mosaicismo tem um prognóstico melhor quanto ao desenvolvimento de alterações fenotípicas na criança (4).

A infertilidade masculina é freqüentemente relacionada a anormalidades cromossômicas, a mais frequente anormalidade em homens inférteis é a diploidia, originada por mutação meiótica ou por um ambiente testicular comprometido (23).

Em análise de homens inférteis com o uso do FISH, há a demonstração de um aumento significativo na freqüência de aneuploidia com os cromossomos sexuais em núcleos espermáticos de homens inférteis. Assim pode ser concluído que infertilidade é fator de risco para aneuploidia cromossômica sexual em núcleos espermáticos (24).

Assim análise com FISH dos espermatozoides pode determinar a porcentagem relativa de células anormais e determinar se a fertilização in vitro é viável (25).

Alguns autores preconizam o emprego da análise cromossômica pré-natal, principalmente em gestantes de homens sabidamente portadores da anormalidade cromossômica. É importante salientar alguns aspectos à mãe caso seu filho também seja portador (26, 22):

1. retardo mental não é esperado, mas um Q.I. com cerca de 10 a 15 pontos menos do que o normal.
2. o desenvolvimento neuromotor pode estar um pouco abaixo da média, e um tremor motor fino moderado pode estar presente.
3. a variabilidade clínica é alta e o prognóstico preciso não é possível.
4. a reprodução é normal.
5. déficit de linguagem e leitura são freqüentes; porém, são suscetíveis a aprimoramento como qualquer criança com problema de leitura.
6. são mais distraídos e tem um controle impulsivo menor.
7. um ambiente adequado auxilia no desenvolvimento, não havendo predisposição à criminalidade embora sejam mais suscetíveis (4; 26;22)

Bibliografia

01 FAGERSTROM C, HIMES P, OLSON S. Sex chromosome problems discovery through prenatal diagnosis: 47, XYY syndrome. Published by PacNorgg, The Pacific Northwest, Regional Genetics Group, 1999.

02 EMERY (eds): Principles and Practice of Medical Genetics. Cidade, Editora, Ano 1997.

03 MOTTA PA (eds): Genética em psicología. Rio de Janeiro, 3 ed, Editora Guanabara Koogan, 1993.

04 MILUNSKY A (eds): Genetic disorders of the fetus: diagnosis, prevention and treatment, 3rd ed. London, Johns Hopkins University, 1992.

05 JONES KL (eds): SMITH'S : Recognizable patterns of human malformation. 5th, Editora W.B. Saunders Company, 1997.

- 06 BEUX ML (eds): Birth Defects- Enciclopedia. USA, Dover Medical Bulding, 1990.
- 07 KUMRA S. Association of Sex Chromossome Anomalies with Childhood onset Psychotic Disorders. Internacional Journal of Psychophysiology 16:12-15,1998.
- 08 GARDNER RJM (ed): Chomossome Abnormalities and Genetic Counseling, Oxford Univers Express New York Oxford, 1989.
- 09 NIELSEN J. Childhood of Males with XYY Syndrome. Journal of Autism and Schizophrenia 3(1):5-26,1973.
- 10 WARWICK MM, BEST JJK, JOHNSTONE EC, KESTELMA SN. MRI determined barin volumes and schizotypal characteristic in subjects with sex chromossome anomalies and matched controls. International Journal of Psychophysiology 25:17-84,1997.
- 11 SANDLUND JT, RAIMOND SC. Small Noncleaved Cell Limphoma in na Adolescent with XYY Chromossome. Cancer Genet Cytogenet 94:88-90, 1997.
- 12 MANLEYR, COCHRANE J, PATTON WN. Polyploidy in Myelodysplastic Syndrome: a case report. Cancer Genet Cytogenet 106:170-172, 1998.
- 13 NOBUO O, CHIHARU S, KAMADA N. XYY Male Hematologic Malignancy. Cancer Genet Cytogenet 90:179-181, 1996.

14 ODENT S, TAQUI S, LUCAS J, FRANCEZA LM, LE MAREC B. Prader-Willi Syndrome and Poligonossal Abnormalities in males: about a Prader-Willi/47,XYY patient. *Annales de Génétique* 44:1-3, 2001.

15 The Use of Unjustified physical Force with the Intention to Injure and Damage. Gale Encyclopedia of Psychologic, 2nd Gale Group, 2001.

16 THOMPSON MW, MCLNNES RR, WILLARD HF (eds): Thompson and Thompson GENÉTICA MEDICA, 5 edição, editora Guanabara Koogan, 1993.

17 RUBES J, LOWE X, MOORE D, PERREAULT S, SLOTT S, EVENSON V, SELEVAN D, WYROBEK A. Smoking cigarettes is associated with increased sperm disomy in teenage men. *Fertility and Sterility* ; 70(4): 715-723, 1998.

18 MC KUSICK VICTOR (ed). Mendelian Inheritance in Man. A catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Johns Hopkins University Press, 11Th , volume I Baltimore e Londres, 1994.

19 STEFAN W et al. FISH deletion mapping defines a single location for the Y Chromosome stature Gene GCY. *Journal of Medical Genetics* 37(8):593-599, 2000.

20 BLANCO J, RUBIO C, SIMON C, EGOZCUE J, VIDAL F. Increased incidence of disomic sperm nuclei in a 47 XYY male assessed by fluorescent in situ hybridization (FISH). *Human Genetics*; 99(3): 413-416, 1997.

21 CHEVRET E, ROUSSEAU S, MONTEIL M, USSON Y, COZZI J, PELLETIER R. Meiotic Behaviour of sex chromosomes investigated by three-colour FISH on 35,142 sperm nuclei from two 47 XYY male. *Human Genetics*; 99(3): 407-412, 1997.

22 SHI Q, MARTIN RH. Multicolor fluorescence in situ hybridization analysis of meiotic chromosome segregation in a 47 XYY male and a review of the literature. *American Journal of Medicine Genetics*; 93(1): 40-46, 2000.

23 LIM AS, FONG Y, YU SL. Analysis of the sex chromosome constitution of sperm in men with a 47, XYY mosaic Karyotype by fluorescence in situ hybridization. *Fertility and Sterility*; 72(1): 121-123

24 EGOZCUE S, BLANCO J, VENDRELL JM, GARCIA F, VEIGA A, ARAN B. Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion. *Human Reproduction Update*; 6(1): 93-105, 2000.

25 ACAR H, KILINC M, CORA T, AKTAN M, TASKAPU H. Incidence of chromosome 8, 10, X and Y aneuploidies in sperm nucleus of infertile men detected by FISH. *Urology International*; 64(4): 202-208, 2000.

26 WANE JY, SAMURA O, ZHEN DK, COWAN JM, CARDONE V, SUMERS M. Fluorescence in-situ hybridization analysis of chromosomal constitution in spermatozoa from a mosaic 47, XYY/46, XY male. *Molecular Human Reproduction*; 6(7): 665-668, 2000.

27 XYY males: an orientation. Published by the turner center, Risskov, Denmark

28 KRUSE R, GUTTENBACH M, SCHARTMANN B. Genetics counseling in a patient with XXY/XXX/YY and klinefelter's syndrome: estimate of sex chromosome aberrations in sperm before intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and Sterility*; 69(3): 482-485, 1998.