A SÍNDROME DO "CRI DU CHAT"

Walter Pinto Junior

Tese apresentada ao Departamento de Genética Médica da Universidade Estadual de Campinas para a obtenção do Grau de Doutor.

Orientador: Prof.Dr. Bernardo Beiguelman

-1972-

À memória do meu pai, que encontrou na Medicina um meio para dedicar a sua vida aos seus semelhantes.

À minha mãe.

AGRADECIMENTOS

Seria supérfluo manifestar o meu agradecimento e difícil expressar em poucas palavras o que sinto de gratidão pelo apoio e atenção que sempre recebi do Prof. Dr. Bernardo Beiguelman. Mesmo assim, quero deixar consignado que o considero, juntamente com meus pais, responsável pelas minhas conquistas na carreira científica, e que dele recebi exemplos de lealdade, honestidade, honra, espírito crítico, dedicação e amor ao próximo.

Ao Dr. Paulo Bearzoti, cuja cultura, caráter e inteligência têm me servido de parâmetros a serem alcançados, agradeço a contínua e sincera ajuda como professor e como colega.

Tive ainda a cooperação desinteressada de numerosos colegas de profissão e de companheiros de trabalho, a quem devo deixar, também, consignado o mais sincero agradecimento. Assim, é com viva emoção que registro o meu agradecimento:

À Dra. Heleneide Rezende de Souza Nazareth, Professora Adjunta do Departamento de Morfologia da Escola Paulista de Medicina;

Ao Dr. João Antonio Vozza, Diretor do Laboratório de Análises Clínicas da Casa de Saúde de Campinas;

Ao Dr. Luiz Gastão Mangabeira Albernaz, do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital "Vera Cruz", de Campinas;

Ao Dr. Lineu Corrêa Fonseca, Chefe do Setor de Eletroencefalografia do Serviço de Neurologia e Neurocirurgia do Hospital "Vera Cruz", de Campinas;

Ao Dr. Altair José Câmera, Chefe do Serviço de Radiologia do Hospital "Vera Cruz", de Campinas;

Ao Dr. Celso Ferreira, Professor de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina;

Ao Dr. Rubens Marcondes Pereira, Chefe do Serviço de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP;

À Srta. Nilda Gomes Garcia, Bibliotecária da Biblioteca Regional de Medicina, da Organização Pan-Americana da Saúde;

À Srta. Ivone Aparecida Onisto, Secretária do Departamento de Genética Médica, da UNICAMP;

Ao Sr. Abimael Martins Costa, Acadêmico de Medicina e Técnico de Laboratório do Departamento de Genética Médica, da UNICAMP;

Ao Sr. Aurélio Martins da Costa, Técnico de Laboratório do Departamento de Genética Médica, da UNICAMP;

Ao Sr. Roldão de Oliveira, Acadêmico de Odontologia e Técnico de Laboratório do Departamento de Genética Médica, da UNICAMP;

Ao Sr. Antonio Conceição Costa, Acadêmico de Ciências Humanas e Auxiliar de Técnico do Departamento de Genética Médica, da UNICAMP.

ÍNDICE

	Página
I - INTRODUÇÃO	
I.1 - Situação da Citogenética Humana na Medicina atual	1
I.2 - Recorrência familial de anomalias determinadas por aberrações cromossômicas ...	2
I.3 - A síndrome do "cri du chat"	6
I.4 - Objetivos do trabalho	11
II - MATERIAL E MÉTODOS	
II.1 - A casuística estudada	16
II.2 - A obtenção de cariótipos	
II.2.1 - Preparo do material	20
II.2.2 - Meio de cultura empregado	22
II.2.3 - A obtenção de metáfases	25
II.2.4 - O exame das metáfases	28
II.2.5 - O registro dos cariótipos	29
II.3 - Técnica de autorradiografia	32
II.4 - A obtenção de bandas cromossômicas	34
II.5 - O exame dos dermatóglifos	35
II.6 - Exames imuno-hematológicos	36
II.7 - Tratamento estatístico das variáveis quantitativas	37
III- RESULTADOS	
III.1 - Resultados do estudo genético-clínico	
III.1.1 - As irmãs com a síndrome do "cri du chat".....	38
III.1.2 - Os outros elementos da genealogia	65
III.2 - Resultados das análises feitas na casuística publicada.	
III.2.1 - Idade dos progenitores	89
III.2.2 - Duração da gestação	93
III.2.3 - Razão de sexo	94
III.2.4 - Peso	95
III.2.5 - Estatura	97
III.2.6 - Perímetro cefálico	105
III.2.7 - Microcefalia	109
III.2.8 - Facies lunar	110
III.2.9 - Hipertelorismo	111

Página

III.2.10 - Obliquidade da fenda palpebral 111
III.2.11 - Prega epicântica 111
III.2.12 - Estrabismo 112
III.2.13 - Fundo de olho anormal 112
III.2.14 - Nariz com base achatada ou em sela 113
III.2.15 - Anomalias da mandíbula ... 113
III.2.16 - Palato alto ou em ogiva 113
III.2.17 - Orelhas malformadas 114
III.2.18 - Orelhas com implantação baixa 114
III.2.19 - Apêndice pré-auricular ... 114
III.2.20 - "Cri du chat" 114
III.2.21 - Pescoço curto 115
III.2.22 - Anomalias da coluna vertebral 115
III.2.23 - Alterações cardíacas 116
III.2.24 - Hérnias 117
III.2.25 - Criptorquidia 117
III.2.26 - Alterações dos membros superiores 117
III.2.27 - Alterações dos membros inferiores 118
III.2.28 - Desenvolvimento neuromotor retardado 118
III.2.29 - Retardamento mental 119
III.2.30 - Falta de reação ao meio ambiente 119
III.2.31 - Alterações do tono muscular 119
III.2.32 - Alterações do trofismo muscular 120
III.2.33 - Crises convulsivas 120
III.2.34 - Dificuldades de nutrição . 120
III.2.35 - Infecções pulmonares 120
III.2.36 - Alterações radiológicas do crânio 121
III.2.37 - Alterações da laringe 121
III.2.38 - Alterações radiológicas do tórax 122
III.2.39 - Alterações radiológicas da coluna vertebral 122
III.2.40 - Alterações radiológicas do aparelho excretor 122
III.2.41 - Alterações radiológicas dos membros superiores.... 123
III.2.42 - Alterações radiológicas dos membros inferiores e cintura pélvica 123
III.2.43 - Eletroencefalograma 124
III.2.44 - Dermatóglifos e pregas de flexão 124
III.2.45 - Resumo da análise da casuística publicada 126

Página

IV - DISCUSSÃO E CONCLUSÕES
IV.1 - A casuística estudada pelo autor..... 131
IV.2 - Análise das diferentes classes de síndrome do "cri du chat" estabelecidas 137
IV.3 - Caracterização clínica da síndrome do "cri du chat" 143

RESUMO 154

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 156

I - INTRODUÇÃO

I.1 - Situação da Citogenética Humana na Medicina atual

Em 1959, LEJEUNE, TURPIN & GAUTIER demonstraram, pela primeira vez, que uma aberração cromossômica era capaz de determinar uma condição patológica na espécie humana. A elucidação dada por esses pesquisadores franceses ao sério enigma da síndrome de Down (mongolismo), que preocupou a ciência médica por quase um século (LANGDON-DOWN, 1866), bem como a divulgação, a partir da década de 60, de técnicas citológicas que permitem em prazo relativamente curto, a investigação do cariótipo humano, provocaram verdadeiro impacto em diferentes campos das ciências médico-biológicas.

Assim, no mesmo ano em que LEJEUNE e seus colaboradores comunicaram a sua extraordinária descoberta, FORD et al.(1959), demonstraram, pela primeira vez, a ocorrência de cariótipo 45,X na síndrome de Turner, enquanto que JACOBS et al. (1959), traziam a público um cariótipo 47,XXY em um caso de síndrome de Klinefelter. Nos anos seguintes, NOWELL & HUNGERFORD (1960) demonstravam o cromossomo "Philadelphia" na leucemia mielóide crônica, e BOTTURA et al. (1961), seguidos de GERMAN et al. (1961), mostravam que, também na macroglobulinemia de Waldenström, podiam ser encontradas alterações do cariótipo normal.

Por outro lado, diferentes alterações da composição cromossômica foram responsabilizadas por numerosas condições patológicas, algumas das quais, inclusive, só passaram a receber definição clínica, após o estudo cariotípico, seja através de análises cromossômicas do sangue periférico, seja em material obtido por punção esternal ou em biópsias de pele. Dentre essas últimas condições anômalas, merecem ser mencionadas, pela ordem em que foram publicados os primeiros trabalhos, a síndrome da "superfêmea" (JACOBS et al., 1959); a síndrome de Patau (PATAU et al., 1960); a síndrome de Edwards (EDWARDS et al., 1960; SMITH et al., 1960; PATAU et

al., 1961); homens poli-Y (SANDBERG et al., 1961); a síndrome do "cri du chat" (LEJEUNE et al., 1963) e a síndrome de Wolf (WOLF et al., 1965).

A divulgação, cada vez mais ampla, das técnicas de análise de cariótipo, permitiu, ainda a descoberta de numerosas variações aberrantes e excepcionais do cariótipo humano e o seu relacionamento com os quadros clínicos a elas associados.

Evidentemente, o número extraordinariamente grande de investigações acumuladas a partir da década de 60, torna bastante difícil, além do que, foge ao espírito do presente trabalho, relacionar todas as diferentes aberrações já descritas, seja envolvendo os autossomos, seja envolvendo os cromossomos sexuais, ou ambos simultâneamente. Contudo, ao leitor interessado nesse problema, trarão valiosos subsídios a respeito, as obras de BEIGUELMAN (1967), BECKER (1968 , 1969), FEDERMAN (1968), GARDNER (1969), LEVINE (1971), inter alia.

A idéia, embora pálida, de algumas das conquistas da Citogenética Humana, parece ser suficiente, porém, para tornar supérfluo acentuar a relevante posição adquirida por ela dentro do campo médico, provocando a introdução, em diferentes especialidades, do exame citogenético como prova obrigatória para a confirmação ou elucidação de diagnóstico de numerosas condições patológicas.

I.2 - Recorrência familial de anomalias determinadas por aberrações cromossômicas

Antes de abordar o presente tópico, recomenda-se ao leitor não familiarizado com a notação das aberrações cromossômicas em Citogenética Humana, uma vista de olhos ao ítem II.2.5, já que a referida notação é ainda pouco vulgarizada, mesmo entre geneticistas não especializados nessa área.

A maioria dos casos clínicos determinados por aberrações cromossômicas é consequência de alterações que

ocorrem durante a gametogênese materna ou paterna, ou pós-zigoticamente.

A principal consequência de as aberrações cromossômicas ocorrerem pós-zigoticamente ou durante a gametogênese materna ou paterna é que as condições patológicas delas decorrentes passam a constituir casos esporádicos. Aliás, antes da introdução de exames citogenéticos, tais situações constituiam um verdadeiro paradoxo genético. Assim, os estudos gemelares a respeito do mongolismo mostravam uma altíssima taxa de concordância entre os monozigóticos, enquanto que entre os dizigóticos a concordância era pequena e em tôrno de 4% (ALLEN & KALMAN, 1957). Apesar disso, a recorrência familial de mongolismo só era observada em raras situações e de modo irregular, ou quando se tratava de mãe mongolóide com prole.

Embora, como já foi assinalado, dentre as anomalias decorrentes de aberração cromossômica, a maioria seja composta por casos esporádicos, uma fração delas pode constituir casos familiais, seja por recorrência na linha vertical, seja por recorrência, apenas, na linha colateral. A síndrome de Down oferece magníficos exemplos das duas situações, porque em tal condição patológica a sobrevivência dos doentes é relativamente alta, a fertilidade (pelo menos a das mulheres afetadas) não parece ser alterada, e porque a determinação dessa síndrome pode ocorrer seja em consequência de uma aneuploidia, seja em consequência de fusão cêntrica de cromossomos.

Assim, uma mulher mongolóide em consequência de cariótipo 47,XX,21+ tem a possibilidade de produzir dois tipos de óvulos, teoricamente equiprováveis, um com 23 cromossomos, e outro anormal, com 24 cromossomos sendo dois de número 21. A probabilidade de ocorrência de normais e mongolóides entre os filhos de tais mulheres fecundadas por homens normais será, pois, igual a 1:1. De fato, é isso o que se verifica nos dados colhidos na literatura pertinente(LONG et al., 1949; REHN & THOMAS, 1957; HANHART, 1960; inter alia)

que simulam uma transmissão autossômica dominante dessa condição patológica já que ela se faz sem salto de gerações e afeta igualmente os dois sexos, com a mesma probabilidade.

Para ilustrar a ocorrência do mongolismo na linha colateral, consideramos, agora, o caso de uma mulher ou um homem com mosaicismo do tipo 46,XX/47,XX,21+ ou 46,XY/47,XY,21+. Tais indivíduos podem ser clinicamente normais, ou segundo a terminologia genética, fenotipicamente normais, a exemplo de numerosos outros descritos na literatura específica (BLANK et al., 1962; SMITH et al., 1962; VERRESEN et al., 1964; inter alia). Dependendo da extensão da área de mosaicismo nas gônadas desses indivíduos, eles podem formar gametas com 23 e com 24 cromossomos. Se fecundados por um gameta normal, haverá a ocorrência de crianças normais ou portadoras da síndrome de Down. A probabilidade de um ou outro evento é diretamente proporcional a frequência com que ocorrerem as células com o cromossomo 21 em excesso, ou seja, é proporcional a extensão do mosaicismo nas gônadas. Em tais casos, porém, o risco mais alto de originar uma criança mongolóide será de 50%.

Para ilustrar outra situação capaz de produzir recorrência familial de condições patológicas decorrentes de aberrações cromossômicas na linha colateral, tomemos para exemplificar, mais uma vez, a síndrome de Down. Assim, consideremos uma mulher que tenha um cariótipo mostrando fusão cêntrica entre um cromossomo 21 e um cromossomo 14, isto é, uma translocação de praticamente todo o cromossomo 21 sobre praticamente todo o cromossomo 14. Tal mulher terá 45 cromossomos, sendo três deles desprovidos de parceiro homólogo, ou seja, um 14, um 21, e um outro que é semelhante aos cromossomos do grupo C. Apesar de ter 45 cromossomos em seu cariótipo, ela será normal, porque possui praticamente todo, ou todo o material genético de todos os cromossomos. Seu cariótipo é numericamente menor do que o normal, mas funcionalmente ele é normal. Tal translocação será dita equilibrada.

Se essa mulher vier a ter filhos, eles poderão ser normais por resultarem da união de um espermatozóide nor

mal com um óvulo também normal ou com um óvulo provido de 22 cromossomos, um dos quais originado através da translocação 21/14. Nesse último caso a criança terá 45 cromossomos, como a sua mãe.

Entretanto, existe o risco, aliás muito alto, de tal mulher produzir óvulos com 23 cromossomos, sendo um destes resultante da translocação 21/14. Se um óvulo deste tipo for fecundado por um espermatozóide normal, a criança apresentará a síndrome de Down porque terá dois cromossomos 21 normais, além de praticamente todo um terceiro cromossomo 21 ligado ao cromossomo 14. Ela terá a síndrome de Down , apesar do número cromossômico normal (46), em virtude do excesso de material do cromossomo 21.

A recorrência familial de mongolismo resultante da situação descrita acima já é conhecida desde 1960 (PENROSE & DELHANTY, 1960, 1961; CARTER et al., 1960) e foi abundantemente confirmada, posteriormente, em numerosas situações (FORSSMAN & LEHMAN, 1962; WARKANY et al., 1964, inter alia) nas quais foi possível seguir várias gerações que incluiam mulheres com cariótipo 45,XX,D-,G-,t(Dq Gq)+.

No heredograma da Fig. 1, é fácil reconhecer, que a mãe (II-2), portadora de translocação equilibrada, deu origem a dois filhos com excesso de material do cromossomo 21 (III-1 e III-3) e portanto, com a síndrome de Down.

Para finalizar o presente tópico, pode-se dizer, em resumo, que as condições patológicas decorrentes de aberrações cromossômicas constituem, geralmente, casos esporádicos, mas podem mostrar recorrência familial se:

a) o pai ou a mãe apresentarem mosaicismo;
b) o pai ou a mãe apresentarem uma translocação cromossômica equilibrada;
c) a condição anômala permitir a sobrevivência até a idade reprodutiva e não afetar a fertilidade do indivíduo portador da aberração cromossômica.

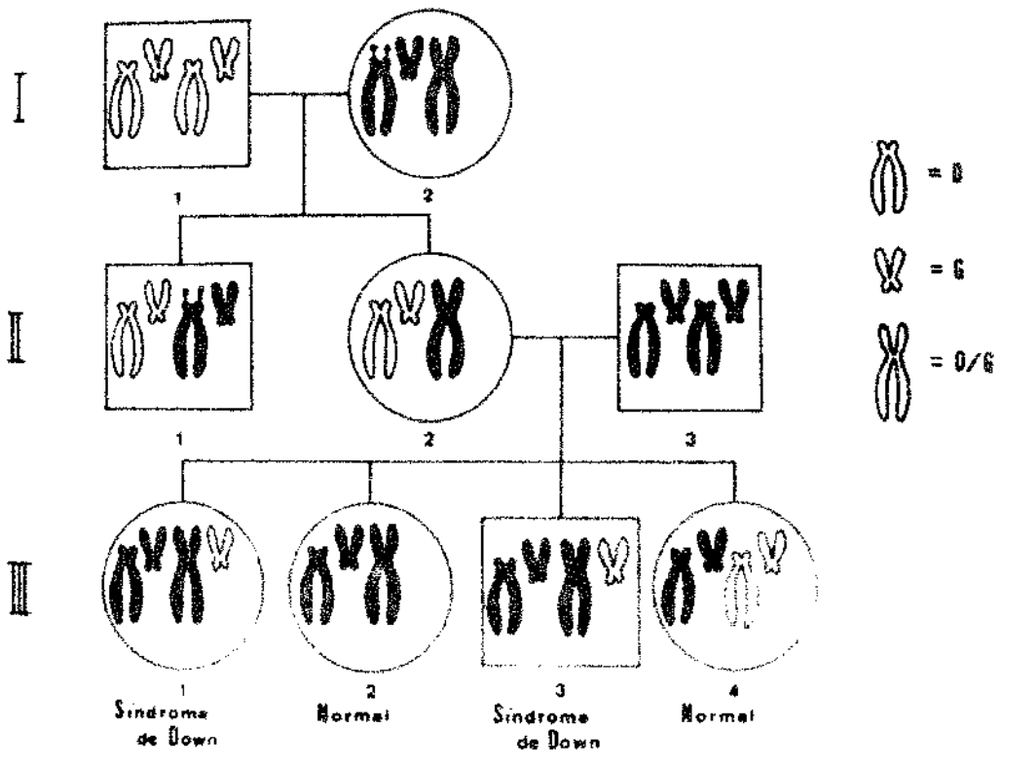


Fig. 1 - Heredograma de uma genealogia com translocação cromossômica B/G seguida através de 3 gerações (adaptado de PENROSE & DELHANTY, 1961).

I.3 - A síndrome do "cri du chat"

Antes de apresentar os objetivos do presente trabalho, parecem pertinentes algumas informações a respeito da anomalia cromossômica responsabilizada pela determinação da síndrome do "cri du chat", as quais permitirão, inclusive, situar melhor aqueles objetivos.

A partir do trabalho de LEJEUNE et al. (1963), mais de uma centena de casos com essa síndrome foram descritos e, depois do de GERMAN et al. (1964) muitos foram caracterizados como decorrentes de deficiência no braço menor do cromossomo número 5.

Ao investigar o cariótipo dos progenitores de ca-

sos com essa síndrome, vários autores tiveram como objetivo averiguar a possibilidade de ter sido a deficiência do cromossomo número 5, uma consequência de translocação equilibrada existente no cariótipo de um dos progenitores.

Aliás, é importante assinalar que em relação a um dos casos de síndrome do "cri du chat" descritos no primeiro trabalho a respeito (caso 3 de LEJEUNE et al., 1963), demonstrou-se, posteriormente (LEJEUNE et al., 1965) que a mãe, bem como a tia e o avô maternos da paciente possuiam o braço menor do cromossomo número 5, translocado sobre o braço maior de um cromossomo do grupo D(13-15).

A investigação do cariótipo dos progenitores de casos com síndrome do "cri du chat" permitiu verificar que, dentre os 111 casos investigados, em 44 deles, nem o pai, nem a mãe mostraram cariótipo anormal (LEJEUNE et al., 1963; ALMEIDA et al., 1964; GROUCHY et al., 1964; MacINTYRE et al., 1964; BETTECKEN et al., 1965; DYGGVE & MIKKELSEN, 1965; HIJMANS & SHEARIN, 1965; HUSTINX & WIJFFELS, 1965; McCRACKEN & GORDON, 1965; RICCI, 1965; VISSIAN et al., 1965; KAJII et al., 1966; LENDVAI et al., 1966; MILUNSKY & CHITHAM, 1966; NEUHAUSER & LOTHER, 1966; PITT et al., 1966; REICHELT et al., 1966; SILBER et al., 1966; SCHLEGEL et al., 1967; SCHMID & VISCHER, 1967; MÉNIBUS & HEMET, 1967; SCHROEDER et al.,1967; STAHL et al., 1967; BACH et al., 1968; WARD et al., 1968; LADEKARL, 1968; SMITH et al., 1968; MENNICKEN et al., 1968; DALLAIRE et al., 1969; SACHSSE et al., 1969; CARAKUSHANSKY et al., 1970; JANNUZZI & VIANELLO, 1970; KOCH et al., 1970; LEBEDEV et al., 1970; ESPOSITO et al., 1970; BREG et al., 1970).

Referindo translocação equilibrada em um dos progenitores, foram assinaladas soldaduras de parte do braço menor do cromossomo número 5 em outros cromossomos, a saber:

1) braço menor de um cromossomo D: 46,XX,t(5p-; Dp+)mat (KOULISCHER & QUERSIN, 1965);

2) braço menor de um cromossomo G: 46,XY,t(5p-; Gp+)pat(GROUCHY et al., 1965);

3) braço maior de um provável cromossomo C: 46,XX,t(5p-;?Cq+) mat (LAURENT et al., 1966);

4) não identificado: 46,XX,t(5p-; ?)mat (DE CAPOA et al.,1967)

5) braço maior de um cromossomo D: 46,XY,t(5p-; Dq+)pat (DE CAPOA et al., 1967);

6) não identificado: 46,XX,t(5p-; ?)mat (SCHROEDER et al ., 1967);

7) um dos braços de um cromossomo 3: 46,XX,t(3?; 5p-) mat MENNICKEN et al., 1968);

8) braço menor de um cromossomo G: 46,XX,t(5p-; Gp+) mat (NOEL et al., 1968);

9) braço maior de um cromossomo 4: 46,XX,t(4q+; 5p-)mat(GROTSKY et al., 1971).

Os trabalhos imediatamente acima referidos, acrescidos dos de LEJEUNE et al. (1965) incluem todos os 17 casos de síndrome do "cri du chat" decorrentes de translocação equilibrada em um dos progenitores, que foram descritos até o presente.

Outros tipos com quadro clínico da síndrome do "cri du chat", envolvendo translocação de partes de cromossomos ou de cromossomos quase inteiros sobre o cromossomo número 5, com perda de parte de seu braço menor, mas cujos pais apresentavam cariótipo normal, também foram descritos. Assim, têm-se casos com:

1) cariótipo 45,XX, com translocação de um cromossomo 14 sobre o braço menor de um cromossomo 5 (WOLF et al., 1966) , ou seja, 45,XX,5-,14-,t(5q14q)+;

2) cariótipo 45,XY, com translocação de um cromossomo D sobre o braço menor de um cromossomo 5 (CAPOTORTI & FERRANTE , 1966), ou seja 45,XY,5-,D-,t(5qDq)+;

3) cariótipo 45,XX, com translocação de um cromossomo do grupo G sobre o braço menor de um cromossomo 5 (MENNICKEN et al., 1968), ou seja, 45,XX,5-,G-,t(5qGq)+;

4) cariótipo 45,XY, com translocação de um cromossomo 15 sobre o braço menor de um cromossomo 5 (JACKSON & BARR , 1970), ou seja,45,XY,5-,15-,t(5q15q)+;

5) cariótipo 46,XX que mostrava um cromossomo 5 com deficiência do braço menor e o braço longo maior que o normal,bem como um pequeno cromossomo em anel, supostamente do grupo C, e um cromossomo D com o seu braço longo maior que o normal (CATTI & SCHMID, 1971), ou seja, 46,XX,5(p-q+),Cr, Dq+.

Além desses tipos, foram ainda descritos casos de síndrome do "cri du chat" com mosaicismo, isto é, com células apresentando cariótipo normal e células mostrando um cromossomo 5 com deficiência do braço menor (ZELLWEGER,1966; ANTICH et al., 1968; NEUHAUSER et al., 1968; SCHWARTZ et al. 1968; SACHSSE et al., 1969).

Nesse ponto, parece interessante ressaltar o caso de mosaicismo descrito por ENGEL et al. (1966), no qual , a maioria das células mostrou 46 cromossomos, com deficiência do braço menor de um cromossomo 5,bem como, um cromossomo em anel do grupo G. Cerca de 7% das células analisadas apresentavam 45 cromossomos e 4% do total analisado mostrava ausência de um cromossomo do grupo G.

Outro caso interessante de síndrome do "cri du chat" é devido a PHILIP et al. (1970), os quais, analisando 150 metáfases maternas em leucócitos do sangue periférico, assinalaram deficiência do braço menor do cromossomo 5 em cerca de 6% das células analisadas.

Devem ainda ser lembrados dois casos descritos por RHODE & TOMPKINS (1965) e por STEELE et al. (1967). Em tais casos, a análise do cariótipo mostrou um cromossomo 5 em anel, sendo que, no segundo caso descrito, 258 dentre as 270 células analisadas mostravam a presença daquele cromossomo anômalo.

Outros 36 casos foram apresentados por diferentes autores que, entretanto, por diversos motivos, não estudaram o cariótipo dos pais (LEJEUNE et al., 1963; CAVALIERI

et al., 1964; DUMARS et al., 1964; LEJEUNE et al., 1964; PUNNETTet al., 1964; BERG et al., 1965; BERGMAN et al., 1966; GENEST et al., 1966; URANO et al., 1965; HOBOLT & MIKKELSEN , 1966; SCHNEEGANS et al., 1966; STOECKENIUS, 1966; LICHTENBERGER & MORINEAUD, 1967; ITOH & GOTOH, 1967;VASSELLA et al. , 1967; BUFFONI et al., 1967; LEGROS, 1967; CALDARINI & RUSSO, 1967; EGAN & McNICHOLL, 1968; GORDON & COOKE, 1968; MENNICKEN et al., 1968; VISCARDI, 1968; WEINKOVE et al., 1969; FIEHRING et al., 1969; SERGOVICH et al., 1969; CUNNIGHAM & PETERS,1969; ŽIŽKA, 1969; BREG et al., 1970)

Outros casos, alegados como sendo de síndrome do "cri du chat", merecem, segundo o autor, algumas restrições que os impedem de ser enquadrados nessa síndrome. Assim, é difícil aceitar como sendo mosaicismo o caso do sexo masculino estudado por TURNER et al. (1966), já que a deficiência do braço menor do cromossomo 5 não é evidente. Além disso, esses autores não fizeram o estudo autorradiográfico dos cromossomos que confirmasse a sua hipótese diagnóstica.

Também os casos de síndrome do "cri du chat" descritos por IKEUCHI et al. (1965), McGAVIN et al. (1967) e GIORGI et al. (1970) parecem duvidosos, pois nos cariótipos apresentados por esses autores, os cromossomos do grupo B sugerem normalidade. Aliás, a única alteração detectada por McGAVIN et al. (1967) foi a presença de satélites em um cromossomo do grupo E. Entretanto, essa alteração cromossômica também foi observada no pai desse caso, o qual, contudo, era clinicamente normal.

Ainda IKEUCHI et al.(1967), apresentaram outro caso de difícil análise, cujo cariótipo era 45,XX,G-. A atribuição de uma translocação do tipo 45,XX,5-,G-,t(5qGq)+ feita por tais autores, sem provas autorradiográficas, parece muito arrojada.

Quanto ao caso do sexo masculino descrito por OLIVE et al. (1968), o autor do presente trabalho julga que o quadro clínico por eles apresentado é compatível com a síndrome de Wolf (46,XY,4p-). Além disso, OLIVE et al. (1968) não realizaram estudos autorradiográficos para comprovar que a de

ficiência era do cromossomo 5. Tais autores interpretaram o cariótipo do caso em apreço, baseados na descrição clínica de um paciente estudado por GIORGI et al. (1965). Entretanto, posteriormente, GIORGI (1970) reanalisando os dados clínicos do paciente estudado por ele e seus colaboradores (GIORGI et al., 1965) concluiu pelo diagnóstico de síndrome de Wolf.

No referente ao caso 3, descrito por GORDON & COOKE (1968), a eventual deleção do braço menor do cromossomo 5, se existente, foi diminuta. Tanto assim que esses autores tiveram que realizar uma análise estatística das medidas cromossômicas para concluir a favor da deficiência. De qualquer modo, eles não apresentaram estudos autorradiográficos a respeito do problema.

O diagnóstico de síndrome do "cri du chat" parece muito discutível, também em relação aos casos estudados por NAIR (1965), BOON & SENG (1968), DUILLO et al. (1969) já que, o primeiro nem menciona a análise de cariótipo do caso, os segundos apresentam metáfases que não convencem da existência da deficiência do braço menor de um cromossomo 5 e os últimos confessam a sua dúvida a respeito do diagnóstico, inclusive no título do trabalho (Un caso discusso de sindrome del "cri du chat").

Finalmente, é digno de nota mencionar que o segundo caso descrito no trabalho de STAHL et al. (1967) tem todas as características de ser o mesmo caso estudado por VISSIAN et al. (1969), tendo-se em vista as seguintes coincidências: mesma naturalidade; mesmo sexo (feminino); mesma época de nascimento; mesmo peso ao nascer (1500 g); progenitores de mesma idade por ocasião do nascimento da criança; mesma história gestacional e história de dois abortos prévios ao nascimento do caso. Além disso, há uma concordância em relação à presença de prega simiesca; atrofia cerebral difusa comprovada por pneumoencefalografia gasosa e verificação de cariótipo normal no pai e na mãe do caso.

I.4 - Objetivos do trabalho

A oportunidade que o autor teve ao descobrir que

a recorrência da síndrome do "cri du chat", por ele diagnosticada em uma genealogia, era consequência de um tipo de translocação ainda não descrito na literatura pertinente, motivou-o, inicialmente, apenas à comunicação desse fato inédito.

Entretanto, a revisão bibliográfica de todos os casos de síndrome do "cri du chat" publicados até o presente, levaram-no a acrescentar ao seu objetivo inicial alguns outros que considera de importância crucial para o melhor entendimento dessa condição patológica.

Em resumo, os objetivos do presente trabalho podem ser assim especificados:

1) apresentação da casuística estudada pelo autor e demonstração da anomalia cromossômica inédita, com base nas técnicas mais recentes de identificação de cromossomos;

2) comparação clínica dos casos com deficiência 5p- cuja mãe ou o pai apresentam translocação equilibrada, com aqueles em que tal situação não existe ou não foi comprovada nos pais, e confronto dos pacientes estudados pelo autor com os resultados das análises dos dados da literatura específica;

3) caracterização clínica da síndrome do "cri du chat".

A intenção do autor no objetivo descrito no ítem 2, não se prendeu apenas a um problema de ordem acadêmica. De fato, quando comparamos os casos de síndrome do "cri du chat" com deficiência 5p- cujos progenitores têm cariótipo normal, com aqueles resultantes de translocação equilibrada, deve-se ter em mente que os primeiros têm apenas deficiência (intercalar), enquanto que os segundos devem ter, além da deficiência, uma duplicação de material genético de outro cromossomo.

Assim, considerando que as deficiências da parte terminal dos cromossomos (telômero) são inviáveis, os casos de síndrome do "cri du chat" oriundos de progenitores mostrando cariótipo normal seriam decorrentes de deficiência intercа

lar no braço menor de um cromossomo 5, seja durante a gameto-gênese, seja pós-zigoticamente, como mostra,esquematicamente, a Fig. 2.

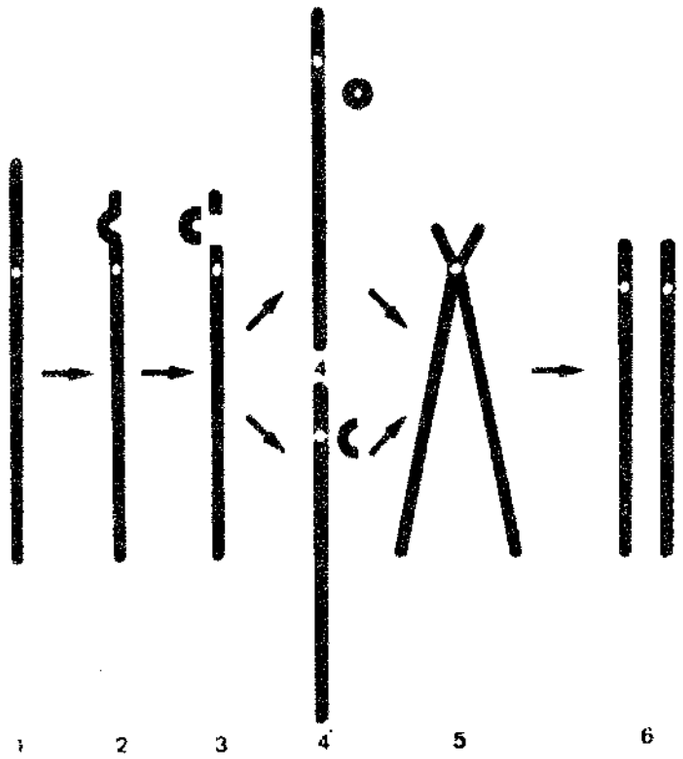


Fig.2 - Esquema de deficiência intercalar em um cromossomo 5.

1-3: cromossomo interfásico sofrendo duas rupturas no braço menor;
4-4': ressoldagem da fração cromossômica com telomêro à fração do cromossomo provida de centrômero e perda de uma fração acêntrica em anel (4) ou aberta (4');
5: cromossomo metafásico com deficiência p-.
6: cromossomos anafásicos com deficiência p-.

Nas situações em que um dos progenitores apresenta translocação equilibrada envolvendo o braço menor de um cromossomo 5 e outro cromossomo, o esquema mais fácil a ser admitido é o esquema da Fig. 3. De acordo com essa figura, verifica-se que o braço menor sofre apenas uma ruptura, à qual se solda um pedaço terminal de outro cromossomo.

Dessa situação resultará que um progenitor com

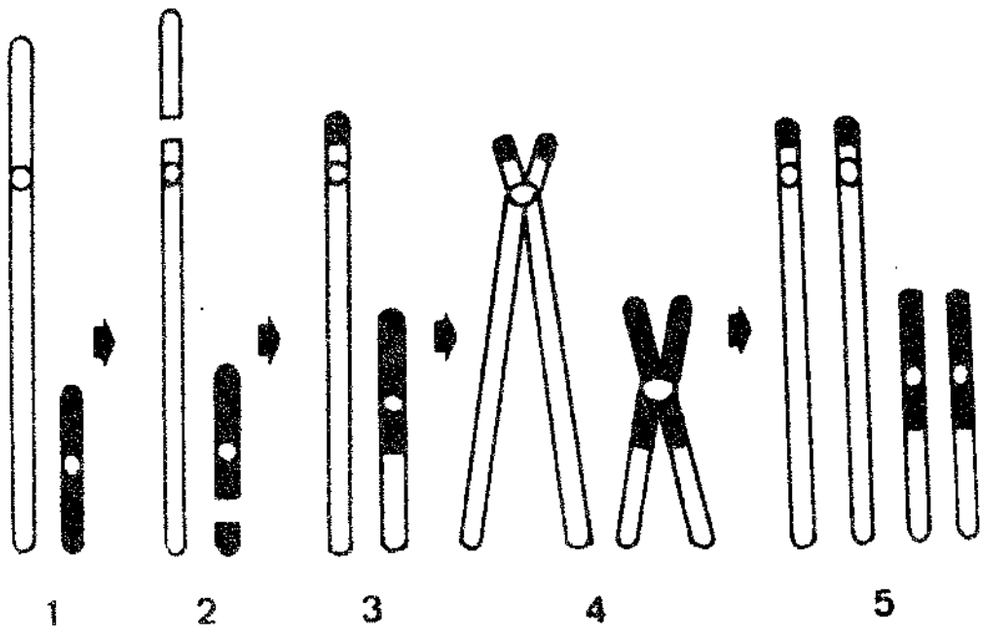


Fig. 3 - Esquema mostrando translocação equilibrada entre um cromossomo 5 (em branco) e outro qualquer (em preto), 1: cromossomos interfásicos antes da duplicação, 2: ruptura proximal do braço menor do cromossomo 5 e distal no braço maior do outro cromossomo, 3: translocação recíproca equilibrada, 4: cromossomos metafásicos, 5: cromossomos anafásicos.

tal tipo de translocação poderá, durante a gametogênese, produzir 4 tipos de gametas, como mostra a Fig. 4, e assim, originar casos de síndrome do "cri du chat" com duplicação de material de outro cromossomo, além da deficiência do cromossomo 5.

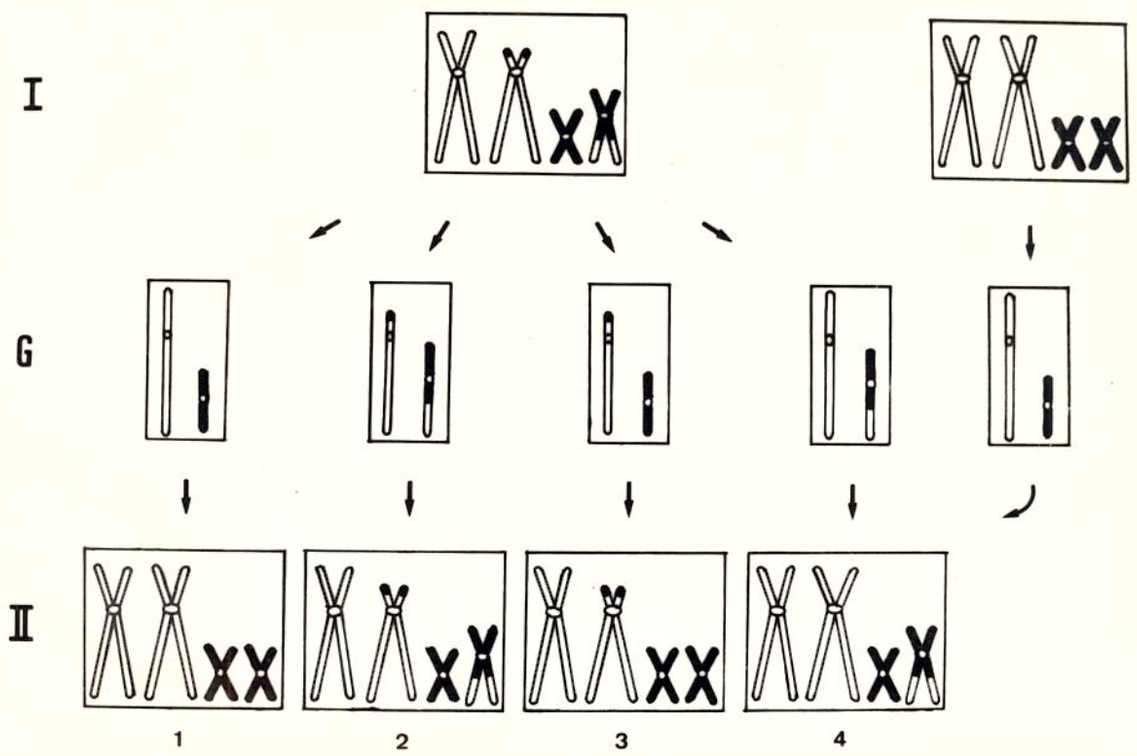


Fig. 4 - Esquema mostrando progenitor com translocação equilibrada e possibilidades de arranjos cromossômicos em sua prole. I - casal composto por um cônjuge com cariótipo normal e por outro com translocação equilibrada envolvendo um cromossomo 5 e um outro cromossomo qualquer; G - tipos de gametas produzidos pelos cônjuges; II - combinações cromossômicas possíveis na geração filial: 1 - normal; 2 - normal, mas com translocação equilibrada; 3 - síndrome do "cri du chat"; 4 - recíproca do "cri du chat" (trissomia incompleta do braço menor do cromossomo 5).

Como se vê, existe muita pertinência na proposição de averiguar as eventuais diferenças clínicas entre os casos com deficiência 5p- cujos pais são normais, e aqueles cuja mãe ou pai apresenta translocação equilibrada.

II - MATERIAL E MÉTODOS

II.1 - A casuística estudada

Antes de iniciar a apresentação deste tópico, é mister que se prestem alguns esclarecimentos.

O primeiro deles diz respeito ao próprio título dado a este ítem. Em Clínica Médica, o termo caso é usualmente empregado em sinonímia com o de paciente. Em Genética Clínica, porém, a denominação casuística adquire uma dimensão maior ao incluir sob o nome de casos os consanguíneos em linha reta e colateral do paciente. Nessa especialidade, o estudo do paciente transcende a investigação individual para buscar a elucidação do continuum interhumanum morbus através do exame clínico e laboratorial de ancestrais, descendentes e colaterais do mesmo.

Uma outra observação diz respeito à tradução dos resultados de tal aproche metodológico sob a forma de um heredograma ou carta genealógica que, obviamente, é mais do que uma simples história familial, pois passa a ser uma representação diagramática daquilo que se poderia denominar de história genealógica. Embora, genealogia signifique estudo da família, tal termo adquiriu outra conotação, para significar o estudo de famílias ligadas entre si por laços de consanguinidade.

A técnica de construção de heredogramas a partir de histórias genealógicas pode ser encontrada, em detalhes, na literatura especializada (BEIGUELMAN, 1968). Considerando, porém, que em várias especialidades clínicas, mormente em nosso meio, ela é pouco utilizada, apesar de seu valor prático notável, algumas observações, pelo menos a respeito da simbologia empregada na Fig. 5, parecem úteis.

Assim, os indivíduos do sexo masculino são representados por um quadrado, enquanto os do sexo feminino são representados por círculos. Um símbolo cheio indica que o indivíduo apresenta a anomalia em estudo, o contrário sendo

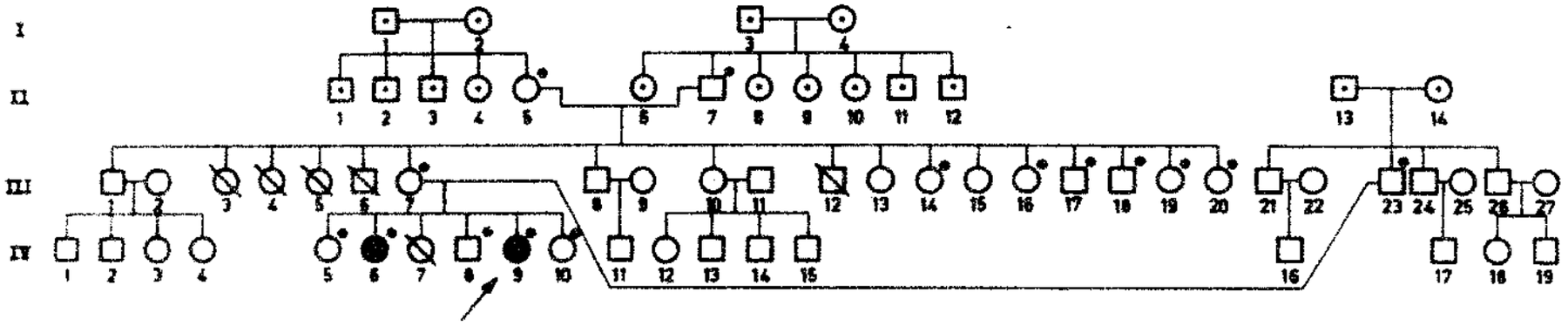


Fig. 5 - Heredograma da genealogia estudada.

indicado pelos símbolos claros.

O indivíduo que serviu para averiguar a genealogia é denominado propósito, se do sexo masculino, ou propósita, se do sexo feminino e indicado no heredograma por uma seta.

Os casais são ligados entre si por uma linha horizontal, a linha matrimonial, ou por duas paralelas, se houver consanguinidade entre os cônjuges. Em heredogramas representando genealogias extensas, como a do presente trabalho, certas linhas matrimoniais podem, a fim de melhor evidenciar as relações de parentesco dentro do conjunto de famílias, serem representadas por uma linha quebrada.

As irmandades são representadas por símbolos ligados através de segmentos verticais a uma linha horizontal, a linha de irmandade, distribuídos por ordem de idade decrescente no sentido da esquerda para a direita. A linha da irmandade é, por sua vez, ligada à linha matrimonial dos progenitores através de uma vertical.

A indicação de situações particulares a respeito de problemas específicos envolvidos no estudo de genealogias é feita através de símbolos aleatórios, os quais, contudo, devem, como na Fig. 5, serem explicados em legenda.

A numeração das gerações por algarismos romanos, e a dos indivíduos nelas incluídos, por algarismos arábicos, torna fácil a sua indicação para localizá-los no heredograma. Assim, por exemplo, se a referência é feita ao indivíduo IV-6, reconhecer-se-á, imediatamente, que se trata do sexto indivíduo da quarta geração. A referência a um indivíduo III-7 indicará, de imediato, tratar-se, do sétimo indivíduo contado da esquerda para a direita, da terceira geração mencionada na genealogia. E assim por diante.

Na genealogia estudada no presente trabalho e representada pelo heredograma da Fig.5, foram estudados os seguintes elementos:

M.H.P. (IV-9) - brasileira, branca, 3 anos, propósita da genealogia;

W.H.P. (IV-5) - brasileira, branca, 11 anos, irmã da propósita;

L.H.P. (IV-6) - brasileira, branca, 10 anos, irmã da propósita;

M.H.P.Fº (IV-8) - brasileiro, branco, 6 anos, irmão da propósita;

V.H.P. (IV-10) - brasileira, branca, recém-nascida, irmã da propósita;

D.L.P. (III-7) - brasileira, branca, 32 anos, mãe da propósita;

M.H.P. (III-23) - brasileiro, branco, 38 anos, pai da propósita;

N.L. (III-14) - brasileira, branca, 15 anos, tia da propósita;

C.L. (III-16) - brasileira, branca, 10 anos, tia da propósita;

Au.L. (III-17) - brasileiro, branco, 9 anos, tio da propósita;

M.L. (III-18) - brasileiro, branco, 7 anos, tio da propósita;

R.L. (III-19) - brasileira, branca, 5 anos, tia da propósita;

Am.L. (III-20) - brasileira, branca, 4 anos, tia da propósita;

A.L. (II-5) - brasileira, branca, 60 anos, avô da propósita;

P.L. (II-7) - brasileiro, branco, 54 anos, avô da propósita.

Todos esses elementos foram submetidos a exame físico, análise dermatoglífica, exame citogenético, exame imuno-hematológico e laboratorial de rotina. A propósita(IV-9) e sua irmã (IV-6) ainda foram submetidas a provas adicionais de erros inatos do metabolismo, eletroencefalografia, eletrocardiografia e exames radiográficos. Provas autorradiográficas foram feitas na mãe (III-7) e em uma das irmãs da propósita (IV-5). No elemento III-7 fez-se ainda, um estudo adicional dos cromossomos, empregando a técnica de bandeamento.

No concernente à casuística tomada de outros autores a respeito dos casos com deficiência 5p- cujos pais são normais; cujo pai ou a mãe apresentam translocação equilibrada; com apenas um ou nenhum dos progenitores investigados ao nível citogenético ou com a mãe apresentando mosaicismo; com o quadro clínico da síndrome, mas apresentando outras aberrações, além da deficiência 5p-, as referências bibliográficas já foram apresentadas no tópico I.3 do presente trabalho. As considerações a respeito do método de trabalho dos autores que estudaram esses casos serão, entretanto, analisadas no capítulo III.

As medidas de estatura e de perímetro cefálico de recém-nascidos normais, para serem comparadas às de casos com síndrome do "cri du chat", foram tomadas pelo autor em 100 crianças caucasóides (50 de cada sexo), da Maternidade da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, as quais foram examinadas e consideradas normais.

II.2 - A obtenção de cariótipos

Os cariótipos foram obtidos através de culturas de curta duração de leucócitos do sangue periférico, segundo a técnica usada rotineiramente no Departamento de Genética Médica da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Tendo em vista que essa técnica difere, em alguns detalhes, daquelas que são empregadas, geralmente, em laboratórios de Citogenética Humana, parece pertinente fazer, aqui, a sua descrição detalhada.

II.2.1 - Preparo do material

As seringas de vidro são fervidas durante 15 minutos em água comum, lavadas com água bidestilada e secas a 40°C antes de serem heparinizadas com Liquemine (Roche). Após a secagem do filme de heparina, adaptam-se agulhas (25/8) às seringas, montando-se o conjunto em tubos de ensaio com or-

la, medindo 32x120mm. A parte superior das seringas é envolvida com papel de alumínio antes de serem esterilizadas em forno a 180°C durante uma hora.

Os tubos de ensaio, os frascos tipo vidro de xarope com capacidade de 100 ml e as rolhas de borracha neutra , são mantidos em detergente alcalino sem emulsão oleosa, durante 4 horas, escovados cuidadosamente e lavados com água corrente abundante, bem como, água destilada antes de serem postos a secar a 40°C.

Os tubos de ensaio são siliconizados com uma solução de silicone a 2% em toluol e voltam para a estufa de secagem. Após vedá-los com uma capa de papel de alumínio, a sua esterilização é feita dentro de caixas de alumínio, do tipo das usadas como merendeiras, em forno a 180°C, durante 2 horas.

Os papéis de alumínio,que são utilizados para a vedação de tubos de ensaio,são cortados em quadrados medindo 5 cm de lado, e esterilizados em forno a 180°C durante 2 horas, dentro de placas de Petri. O mesmo tempo de esterilização é dispensado aos frascos tipo vidro de xarope.

As rolhas de borracha são arranjadas em placas de Petri envolvidas em papel Kraft e são esterilizadas durante uma hora em autoclave a 1,5 atmosferas de pressão e a 125°C.

Os tubos de vidro utilizados para a preparação de pipetas Pasteur são mantidos durante 4 horas em uma solução sulfo-nítrica (20:1 v/v), submetidos a lavagem automática com água corrente, durante 3 horas, lavagem em água bidestilada e secas a 40°C. Depois de siliconizados e novamente secos, procede-se a vedação de suas extremidades com algodão hidrófilo e faz-se a sua esterilização em caixas cilíndricas metálicas, em forno a 180°C durante 2 horas. O estiramento desses tubos para a feitura de pipetas Pasteur poderá ser realizado a qualquer momento. Por outro lado, as chupetas empregadas durante o uso das pipetas Pasteur, não requerem esterilização.

O conjunto empregado na filtração e esterilização

de soluções é constituído pelos seguintes componentes:

a) filtro Seitz munido de placa filtrante e esterilizante, com a sua parte superior ligada a um tubo de látex;

b) frasco de Kitasato, com a solução a ser filtrada, provido de rolha de borracha munida de um orifício, através do qual passa um tubo de vidro dobrado em T, que quase atinge o fundo do frasco e cuja extremidade superior é ligada ao tubo de látex em conexão com o filtro Seitz. A abertura lateral do frasco de Kitasato é ligada por intermédio de um outro tubo de látex a um compressor;

c) frasco de Mariotti, ligado por intermédio de um tubo de látex munido de um interruptor a uma campânula de vidro.

Com exceção do filtro Seitz, que é lavado com sabão, palha de aço fina, bastante água corrente e água bidestilada, todos os outros componentes do sistema filtrante são lavados do mesmo modo que os frascos tipo vidro de xarope. Cada conjunto, depois de seco, envolvido em papel Kraft e levado à esterilização em autoclave a 1,5 atmosferas de pressão e 125°C, durante uma hora. Antes da autoclavagem deve-se ter o cuidado de vedar todas as aberturas dos componentes do sistema filtrante com papel de alumínio, bem como de umedecer a placa de asbesto do filtro Seitz, com água bidestilada.

II.2.2 - Meio de cultura empregado

A maioria dos laboratórios de Citogenética Humana emprega em sua rotina meios de cultura preparados, basicamente, a partir de produtos comerciais importados, prontos para diluir, como é o caso do TC-199, distribuído pela DIFCO. No Departamento de Genética Médica da UNICAMP, contudo, o meio de cultura utilizado com grande vantagem técnica e econômica, tem a seguinte composição em um volume de 250 ml:

Solução salina de Hanks com hidrolisado de lactalbumina 150ml
Soro fetal bovino, inativado e esterilizado 50ml
Fluído ascítico filtrado e esterilizado 50ml

Fitohemaglutinina ..... 1 mg
Penicilina sódica ..... 25000 U.I.
Estreptomicina ..... 25 mg

A solução salina de Hanks enriquecida com hidrolisado de lactalbumina é preparada a partir de soluções estoques em água tridestilada, as quais são filtradas e esterilizadas antes de serem guardadas em congelador. Elas têm a composição descrita em seguida:

Solução A

NaCl	80,0 g
KCl	4,0 g
$Na_2HPO_4.12\ H_2O$	1,2 g
KH_2PO_4	0,6 g
H_2O tridestilada q.s.p.	1000 ml

Solução B

$CaCl_2$	1,4 g
$MgSO_4.7H_2O$	2,0 g
H_2O tridestilada q.s.p.	1000 ml

Solução C

$NaHCO_3$	5,6 g
H_2O tridestilada q.s.p.	100 ml

Solução D

Dextrose	10,0 g
H_2O tridestilada q.s.p.	100 ml

Indicador de pH

Fenol vermelho	0,5 g
NaOH 0,1 N	14 ml
H_2O tridestilada q.s.p.	100 ml

Para preparar um litro da solução fisiológica de Hanks enriquecida com hidrolisado de lactalbumina, usam-se as seguintes proporções

Solução A	100 ml
Solução B	100 ml
Solução C	6,25 ml

Solução D ..... 10 ml
Indicador de pH ..... 2 ml
Hidrolisado de lactalbumina .... 5 g
H_2O tridestilada q.s.p. ..... 1000 ml

O soro fetal bovino utilizado é uma mistura de vários soros fetais. O sangue dos fetos é colhido em matadouros, no local do abate, em tubos de ensaio medindo 32x170mm. A colheita é feita por introdução de uma agulha 35/17, ligada a um tubo de polietileno, na jugular dissecada de fetos que são colocados de cabeça para baixo.

Após a colheita de sangue, os tubos são vedados com papel de alumínio e transportados para o laboratório, onde após a coagulação, são centrifugados a 2.500 r.p.m. durante 20 minutos.

Os soros de diferentes fetos são misturados e passados por filtro Seitz munido de placa filtrante e esterilizante, com pressão positiva controlada de tal modo a permitir a passagem de somente 80 a 100 gôtas por minuto. De qualquer forma, sempre se examina a placa de asbesto do filtro, após a filtração, a fim de verificar se houve uma ruptura eventual.

Depois de distribuir o soro em volumes de 50ml em frascos tipo vidro de xarope com capacidade de 100 ml, estes são flambados, vedados com rolha de borracha neutra, protegidos com papel de alumínio e postos em banho-maria a 56°C durante uma hora para que se processe a inativação do soro. Depois de resfriados os frascos são armazenados em congelador a -15°C.

O fluído ascítico é obtido por punção abdominal de portadores de ascite que são internados nas Enfermarias de Clínica Médica e de Cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

A fitohemaglutinina mais frequentemente utilizada, em vista dos bons resultados que apresenta, é a Phytohaemagglutinin produzida pela Wellcome Research Laboratories, Beckenham, Inglaterra, a qual sempre foi cedida graciosamen-

te ao Departamento de Genética Médica da Universidade Estadual de Campinas, por essa indústria química e farmacêutica.

Após passar o meio de cultura através de um filtro Seitz munido de placa filtrante e esterilizante, distribuem-se volumes de 6 ml do mesmo, em frascos tipo vidro de xarope com capacidade de 100 ml, os quais são fechados com rolha de borracha neutra. Antes e depois dessa operação, tanto a abertura dos frascos, quanto as rolhas são flambadas e, para maior proteção, essas últimas são cobertas com papel de alumínio.

Três alíquotas do meio de cultura são mantidas durante dois dias em estufa bacteriológica a 37°C, a fim de se proceder um teste de esterilidade, enquanto que os outros frascos são guardados em geladeira, prontos para serem usados.

II.2.3 - A obtenção de metáfases

A obtenção de metáfases é conseguida através do roteiro descrito abaixo.

1. Com uma seringa heparinizada e esterilizada, colhem-se 5 ml de sangue venoso. Não é necessário que o compartimento em que é feita a colheita seja asséptico. Basta, apenas, que se tomem os seguintes cuidados:

a) promover a assepsia da área do corpo em que é feita a sangria, com álcool iodado (0,5 mg de iodo em 100 ml de álcool 95°) ou, simplesmente, com álcool a 70%;

b) transportar as seringas para o local da colheita do sangue, acondicionadas em tubos de ensaio com orla, medindo 32x120 mm, onde elas são mantidas suspensas pela parte superior. Antes da colheita, e com a seringa dentro do tubo, o operador verifica se o êmbolo da mesma tem livre curso, realizando essa operação com o tubo na posição horizontal, ou levemente inclinado para baixo, a fim de evitar maior contaminação;

c) após a colheita do sangue, voltar a seringa imediatamen-

te para o tubo de ensaio, fixando o seu êmbolo na orla do tubo, com o auxílio de um esparadrapo.

2. Para assegurar a não coagulação do sangue, gira-se, lentamente e por diversas vezes, o tubo contendo a seringa, a fim de que a diluição do filme seco de heparina das paredes da seringa fique assegurada. Nessas condições o sangue pode ser mantido à temperatura ambiente por várias horas, sem qualquer dano apreciável, antes de ser transportado ao laboratório.

3. No laboratório, dentro de uma câmara asséptica, opera-se do seguinte modo:

a) destaca-se o esparadrapo que fixa a seringa ao tubo na qual está contida;

b) retira-se a seringa e faz-se a limpeza da agulha por intermédio de um chumaço de algodão embebido em álcool;

c) transfere-se o sangue da seringa para um tubo de ensaio estéril medindo 12x100 mm fechado com uma capa de papel de alumínio, após flambá-la na chama de um bico de Bunsen, perfurando-se-a com a agulha da seringa;

d) sobrepõe-se à capa de alumínio perfurada, a face de outra, previamente flambada, a fim de que o tubo permaneça vedado.

4. Fora da câmara asséptica, centrifuga-se o tubo em baixa rotação (300 r.p.m.) durante 5 minutos, a fim de provocar a sedimentação das hemácias.

5. Novamente na câmara asséptica, aspira-se o plasma sobrenadante, bem como o creme leucocitário eventualmente depositado sobre as hemácias, com o auxílio de uma pipeta do tipo Pasteur, esterilizada e munida de uma chupeta. Antes da aspiração, a pipeta é flambada na chama de um bico de Bunsen, após ter sido passado sobre ela um chumaço de algodão embebido em álcool.

6. Durante a fase número 5, um outro operador, dentro da câmara asséptica, retira a capa de papel de alumínio de um tubo de ensaio esterilizado e flamba a sua abertura na cha

ma de um bico de Bunsen.

7. Na proximidade e atrás da chama de um bico de Bunsen faz-se a transferência do material aspirado para o tubo de ensaio, que, durante essa fase, é mantido o mais inclinadamente possível pelo segundo operador.

8. Enquanto um dos operadores ressuspende o plasma no interior do tubo de ensaio, com o auxílio da pipeta Pasteur, o outro flamba, na chama de um bico de Bunsen, a abertura de dois frascos do tipo vidro de xarope contendo 6 ml de meio de cultura. Em tais frascos serão inoculados partes iguais do plasma rico em leucócitos.

9. Após flambar e arrolhar os frascos, eles são incubados em estufa bacteriológica a 37°C, onde são mantidos durante 72 horas deitados ao longo da sua parede maior.

10. Findo o período de 72 horas de incubação, acrescenta-se a cada frasco 2 gotas de uma solução de colquicina (Colchicine Houdé, em solução de 0,2 mg por ml) com o auxílio de seringa munida de agulha 10/5, ou seja 0,008mg de colquicina por frasco. Após essa operação a incubação continua por mais 6 horas.

11. O material dos frascos é transferido para tubos cônicos graduados e centrifugado durante 5 minutos a800 r.p.m.. Com exceção de 1 ml do sobrenadante, que fica sobre o sedimento dos tubos cônicos, o restante é desprezado.

12. A hipotonia é provocada acrescentando, lentamente, a cada um dos tubos cônicos graduados, 4 ml de água destilada a 37°C e mantendo os mesmos durante 25 minutos em estufa bacteriológica a 37°C.

13. Após a hipotonia, os tubos são centrifugados durante 5 minutos, a 800 r.p.m., procedendo-se, em seguida a retirada de todo o sobrenadante.

14. A cada um dos tubos acrescenta-se 4 ml de fixador, preparado no momento de uso e constituído por uma solução de 3 partes de metanol para uma de ácido acético glacial. Nesse fixador, ressuspende-se o sedimento, lentamen-

te, com o auxílio de uma pipeta Pasteur.

15. Os tubos com o sedimento em fixador devem ficar mantidos em geladeira durante um tempo mínimo de uma hora, após o qual são novamente ressuspensos e centrifugados a 800 r.p.m. durante 5 minutos, desprezando-se o sobrenadante.

16. Ressuspende-se o sedimento em 0,5 ml de fixador novo e procede-se a distribuição desse material em lâminas geladas e úmidas (3 a 4 gotas por lâmina), as quais são passadas sobre a chama de uma lâmpada de álcool, a fim de que se processe a fixação.

17. As lâminas são mantidas em cuba com solução de HCl N a 60°C durante 5 minutos a fim de provocar hidrólise, a qual é interrompida ao fim desse tempo, mergulhando a cuba em água gelada por alguns minutos.

18. Após o banho gelado, as lâminas são lavadas durante 10 minutos em água corrente.

19. A coloração é feita com a solução azur-eosi-na-azul de metileno de Giemsa (cerca de 10 gotas em cada lâmina coberta por um filme de água) durante 10 minutos, após os quais procede-se uma rápida lavagem das lâminas em água corrente, secagem ao ar e montagem em bálsamo.

II.2.4 - O exame das metáfases

A procura de metáfases para serem examinadas é feita com objetiva e ocular 10x, mas o exame das metáfases consideradas boas para contagem e análise dos cromossomos, isto é, sem sobreposição dos mesmos, é feita sob objetiva de imersão. Nas análises de rotina, escolhem-se para tal fim 20 metáfases para estudo, que são suficientes, caso o estudo cromossômico indicar normalidade em todas as metáfases, ou se a aberração eventualmente observada for constante em todas as células e está de acordo com o exame clínico. Dentre as metáfases escolhidas para estudo, 10 são fotografadas, com o auxílio de uma câmara fotográfica Asahi Pentax

adaptada ao microscópio, munida de um filme de 35 mm de alto contraste (Kodak High Contrast Copy Film).

Se no estudo das 20 metáfases iniciais não se observar uma uniformidade de resultados, duplica-se o tamanho amostral, a fim de pesquisar a existência de mosaicismo.

O revelador utilizado, durante 6-7 minutos, a 18°C, é o revelador D 19 B da Kodak (2,2 g de metol ou elon; 72,0 g de sulfito de sódio anidro; 8,8 g de hidroquinona ; 48,0 g de carbonato de sódio anidro; 4,0 g de brometo de potássio; água destilada q.s.p. 1 litro, fervida durante 5 minutos e resfriada entre 40 e 45°C, para dissolução dos componentes na ordem direta).

Após passar por um interruptor de ácido acético a 2% em água , o filme é fixado em uma solução de 200 g de hipossulfito de sódio, 20 g de metabissulfito de sódio e água q.s.p. 1000 ml.

As ampliações são feitas em papel Kodak F-3 em tamanho 12x18.

II.2.5 - O registro dos cariótipos

Para registrar os achados nos exames de metáfases ou para representar os cariótipos normais e com aberrações numéricas ou estruturais, a notação adotada no presente trabalho foi a preconizada pela CONFERÊNCIA DE CHICAGO (1966).

A representação de um cariótipo normal é feita escrevendo-se o número cromossômico normal da espécie humana, seguido de uma vírgula e das letras que designam os cromossomos sexuais. Assim, 46,XY indica um cariótipo masculino normal, enquanto que 46,XX representa um cariótipo normal feminino.

Se o cariótipo mostrar aumento ou diminuição de autossomos, assinala-se adiante dos cromossomos sexuais , o número do autossomo seguido do sinal + ou -, conforme se trata de excesso ou de falta. Assim, um cariótipo com 45

autossomos, sendo três de número 21, e um par de cromosso - mos X, será representado por 47,XX,21+.

Quando não é possível designar o número do cro - mossomo em excesso ou em falta, mas apenas o grupo ao qual pertence, assinala-se, ao invés de um número, a letra que representa o grupo cromossômico, seguida do sinal + ou - , conforme o caso. Se persistir dúvida em relação ao próprio grupo cromossômico, antepõe-se à letra representativa do grupo, um ponto de interrogação. Assim, dependendo do grau de certeza, um cariótipo feminino com trissomia de um cro - mossomo do grupo E seria representado por 47,XX,18+, ou 47,XX,E+, ou ainda 47,XX,?E+.

Os casos de mosaicismo têm os cariótipos das di- ferentes linhagens celulares representadas em sequência e separadas por um sinal de barra, como por exemplo, 46,XX/47, XX,21+.

A representação do aumento ou diminuição de um braço cromossômico é feita assinalando-se, após designar o número de cromossomos metafásicos e os cromossomos sexuais, o número ou a letra do grupo ao qual o cromossomo anormal pertence, seguido da notação p ou q, conforme o braço cro - mossômico seja o superior (p) ou o inferior (q), e do sinal + ou -, conforme se trate de aumento (+) ou de diminuição (-). Nessas condições, a notação 46,XY,21q- significa que em um cariótipo masculino o cromossomo número 21 tem uma de ficiência do braço inferior. Ao contrário, 46,XY,21q+ indi cará que em tal cariótipo, o cromossomo número 21 tem o bra ço inferior aumentado. No caso da expressão 46,XX,Bp-, ler -se-á que um cariótipo feminino mostra deficiência do bra- ço menor de um cromossomo do grupo B.

Nos casos de cromossomos metacêntricos, como os de número 1, 3, 19 e 20 intercalar-se-á, para designar au - mento ou diminuição de um dos braços, um ponto de interroga ção entre a expressão do número cromossômico e o sinal + ou -, ao invés das letras p e q, como por exemplo, em 46,XY,3?+ ou 46,XX,19?+.

ou 46,XX,19?+.

Se um dos cromossomos for em anel, ele será assinalado, após a designção do cariótipo, seguido da letra r , inicial da palavra inglesa ring, que significa anel. Assim, 46,XX,Br indica que em um cariótipo feminino um cromossomo B é anular.

Quando se quer indicar a existência de translocação recíproca entre os cromossomos, emprega-se, após assinalar a constituição cariotípica, a letra t, seguida da descrição entre parêntesis das alterações em cada cromossomo separadas por ponto e vírgula. No caso, por exemplo, da expressão 46,XX,t(Bp-;Gq+) leríamos que o cariótipo é feminino e que apresenta a translocação recíproca entre um pedaço do braço superior de um cromossomo do grupo B e um fragmento do braço inferior de outro do grupo G, resultando na diminuição de tamanho do primeiro e aumento do tamanho do segundo.

Se um filho de mãe 46,XX,t(Bp-;Gq+) herdar o cromossomo Bp-, mas não o Gq+, o seu cariótipo é designado por 46,XX,Bp-mat. No caso, porém, de tal deficiência ter sido herdada do pai, escreve-se 46,XY,Bp- pat. Nesses casos, é óbvio que mat e pat são as abreviações de materno e paterno.

Em casos em que praticamente todo um cromossomo fica translocado sobre outro, ocorrendo a assim chamada fusão de centrômeros, os fenômenos observados são expressos pela designação dos cromossomos individualizados que estão faltando no cariótipo e descrição entre parêntesis da translocação existente. Assim, um cariótipo feminino que mostre translocação de um cromossomo do grupo G sobre um do grupo D é descrito como 45,XX,D-G-t(DqGq)+ onde D- e G- indicam a falta de um cromossomo individualizado em cada um desses grupos e (DqGq)+ indica que houve translocação dos braços maiores de um cromossomo G sobre os braços maiores de um cromossomo do grupo D. Um filho de uma mulher com tal cariótipo, que tenha recebido um conjunto cromossômico normal do pai e, por parte da mãe, um conjunto contendo dois cromossomos do grupo D e dois do grupo G, além da translocação D/G, tem seu

cariótipo expresso por 46,XY,D-,t(DqGq)+ mat.

II.3 - Técnica de autorradiografia

A técnica de autorradiografia foi introduzida por MORISHIMA et al. (1962), GERMAN (1962) e GILBERT et al. (1962) entre aquelas destinadas à identificação de cromossomos. As explicações dos passos seguidos na identificação autorradiográfica dos cromossomos podem ser dadas a partir do ítem 9 descrito na secção II.2.3.

1. Seis horas antes de se proceder a hipotonia inocula-se timidina tritiada com atividade específica de 5 Ci/mM nos frascos de cultura, de sorte que a concentração final seja de 0,05 uCi/ml.

2. Duas horas depois inocula-se 0,008 mg de colquicina e espera-se o tempo para proceder a hipotonia e a fixação como já descrita anteriormente.

3. A distribuição do material é feita da mesma forma como foi descrito no ítem 16 da secção II.2.3, com exceção do fato de serem as lâminas novas, limpas e gelatinadas. Essas lâminas são preparadas por imersão em uma solução de 5,0 g de gelatina P.A., 0,5 g de alúmen de cromo em um litro de água destilada e secagem em ambiente livre de pó.

4. A coloração das lâminas é feita durante duas horas em orceína acética a 2%, filtrada no momento de usar (2 g de orceína acética dissolvida em 65 ml de ácido acético e 35 ml de água destilada no momento de ferver, mantendo-se a solução em ebulição durante 2 minutos).

5. A diferenciação é feita através da passagem rápida em álcool a 70% e a secagem é feita ao ar.

6. Fotografam-se no mínimo 40 metáfases localizadas no terço médio da lâmina, cujos cromossomos não estejam muito condensados, anotando-se a sua posição . Nunca é demais lembrar a necessidade de cuidados especiais para não

riscar as preparações durante o exame microscópico do mate - rial.

7. Depois de remover o óleo de imersão das lâmi - nas com xilol, elas são hidratadas após passagem em uma série de álcoois, e secas ao ar.

8. As lâminas são levadas a uma câmara escura , iluminada apenas com luz vermelha na qual, se preparou, em banho-maria, a 50°C, durante uma hora, a emulsão K_5 da Ilford Limited (England) a 50% em água bidestilada. Essa emulsão é homogeneizada uma ou duas vezes, lentamente, durante a sua preparação com auxílio de um bastão de vidro.

Antes de imergir as lâminas nessa emulsão é conveniente verificar se ela está homogênea. Isso é feito mergulhando uma lâmina limpa qualquer e deixando a emulsão escorrer com a lâmina suspensa verticalmente. Se a emulsão estiver homogênea, as lâminas devem ser mergulhadas rapidamente e mantidas suspensas verticalmente até secagem ao ar, após remoção da emulsão da face posterior da lâmina com o auxílio de papel absorvente. É importante repetir esta operação com três lâminas contendo metáfases não fotografadas. Caso a emulsão não esteja homogênea, deve-se agitá-la novamente com um bastão de vidro. Depois dessa operação a emulsão preparada pode ser guardada, para uso posterior, em geladeira dentro de um frasco de vidro recoberto com papel de alumínio revestido com papel preto.

9. Após a sua secagem, as lâminas revestidas com a emulsão são acondicionadas em caixas de plástico bem fechadas (a fim de evitar iluminação), contendo em seu interior sílica-gel para absorver umidade, e mantidas em geladeira a 3°C durante cerca de sete dias. É importante deixar em caixa separada, as lâminas revestidas com a emulsão (lâminas controle) cujas metáfases não foram fotografadas.

10. As lâminas controle são submetidas a um teste a fim de verificar se o tempo de exposição em geladeira foi suficiente. Para isso, procede-se a sua revelação durante 4 minutos a 18°C em revelador D 19 B da Kodak. A fixação

após 3 lavagens em água destilada numa mesma cuba, é feita durante 10 minutos em fixador não acetilado (solução A: 1 kg de hipossulfito de sódio em 1 litro de água destilada; solução B: 10 g de sulfito de sódio em 100 ml de água destilada).

Após a fixação, as lâminas são lavadas em passagens rápidas por 4 cubas contendo água destilada. Se depois do exame das lâminas ao microscópio, o tempo de exposição for considerado suficiente, procede-se da mesma forma em relação às lâminas cujas metáfases foram fotografadas. Caso contrário, elas devem ser mantidas mais alguns dias em geladeira.

11. A coloração das lâminas é feita segundo a técnica de GUDE et al. (1955), ou seja:

a) Deixam-se as lâminas durante 3 minutos em tampão pH 5,75 de McILVAINE (cf. GUDE et al., 1955) (8,5 ml de ácido cítrico M/10, 11,5 ml de fosfato dissódico M/5 e água destilada 500 ml).

b) As lâminas são mantidas durante outros 3 minutos em álcool metílico a 50% em água destilada.

c) As lâminas são mergulhadas em álcool metílico absoluto durante 1 minuto e secas ao ar, após o que são mergulhadas durante 30 a 40 minutos em corante de Giemsa preparado do seguinte modo, no momento de uso:

Álcool metílico absoluto ..... 3 ml
Tampão pH 5,75 de McILVAINE..... 20 ml
Giemsa filtrado no momento de uso 5 ml
Água q.s.p. ..... 100 ml

12. Depois de lavadas e secas as lâminas são montadas em bálsamo e refotografadas para comparação.

II.4 - A obtenção de bandas cromossômicas

A técnica utilizada para a obtenção do bandeamento cromossômico foi uma modificação daquela apresentada por SCHERES (1972) e constituiu dos seguintes passos:

1. As lâminas preparadas de acordo com a descrição feita no tópico II.2.3 até a fase do processamento da fixação (16º ítem), foram secas ao ar e tratadas, durante 4 minutos, com tripsina BDH 0,1% diluída em tampão de fosfato com pH 6,8.
2. A coloração foi feita com azur-eosina-azul de metileno de Giemsa (cerca de 10 gotas por lâmina, coberta por um filme de solução tampão de fosfato com pH 6,8) durante 4 minutos, seguida de uma lavagem rápida em água bidestilada e secagem ao ar.
3. Após montagem em bálsamo, as metáfases foram examinadas e fotografadas com microscopia de fase, a fim de que os pontos ou faixas de bandeamento ficassem mais realçados.

II.5 - Exame dos dermatóglifos

O exame dos dermatóglifos foi feito nas impressões digitais, palmares e plantares, adotando-se, na classificação dos padrões, a terminologia e as notações preconizadas em Genética Clínica (PENROSE, 1968).

Todas as impressões foram obtidas utilizando-se papel e tinta especial produzidos comercialmente por Faurot Incorporation (New York, N.Y., U.S.A.).

Nas impressões digitais, tanto os arcos planos, quanto os arcos em tenda e os arcos bifurcados sem trirrádio, foram incluídos entre os arcos (A), isto é, padrões dermatoglíficos com um sistema de linhas recurvadas. Os arcos bifurcados com trirrádio, que são classificados nos serviços de identificação como arcos, foram aqui considerados como presilhas.

As presilhas, isto é, os padrões constituídos por um sistema de linhas que em determinada altura faz uma vol-

ta de 180 graus, foram classificadas, segundo a abertura da laçada, em ulnares (U) e radiais (R) e incluiram os subtipos designados por presilha típica, presilha invadida, presilha ganchosa e arco bifurcado com trirrádio.

Entre os verticilos (W) foram considerados todos os padrões com dois trirrádios incluindo-se assim, entre eles, as presilhas duplas.

O registro das fórmulas dactiloscópicas também obedeceu as convenções adotadas em Genética Clínica, isto é, usar a mesma notação para todos os dedos, inclusive os polegares.

A representação dos padrões digitais foi feita traçando-se as linhas diretrizes a partir dos trirrádios. No caso de arcos planos e bifurcados sem trirrádio traçou-se apenas uma linha representativa do sistema.

Nas impressões palmares e plantares foram assinalados os trirrádios da área palmar e plantar, bem como as linhas diretrizes principais e os esquemas dos padrões dermatoglíficos encontrados. O índice palmar para estimar o grau de transversalidade das linhas dermatoglíficas da palma foi calculado com base nas linhas principais A e D.

II.6 - Exames imunohematológicos

Os exames imunohematológicos para a pesquisa de eventuais fenômenos de ligação genética, bem como de investigação de paternidade incluiram o estudo dos grupos sanguíneos dos sistemas ABO(H), Rh, MNSs, com soros de Chas. Pfizer & Co., Inc. USA, da Johnson & Johnson do Brasil e da Dade Division (American Hospital Supply Corporation, Miami, USA).

A investigação das substâncias grupo-específicas ABH, foram feitas tanto em hemácias quanto na saliva. Para isso, as hemácias de todos os casos foram lavadas em salina e suspensas a 10% para provas em lâmina e a 3% para provas em tubo e testadas contra 4 soros (Anti-A, Anti-A_1, Anti-B, Anti-AB).

Na saliva, fervida durante 10 minutos em banho-maria e centrifugada, pesquisou-se a presença de substâncias grupo-específicas no sobrenadante, usando-se hemácias padrão A_2, B e O, com Anti-A, Anti-B e extrato de Ulex europaeus, segundo a técnica descrita por RACE & SANGER (1962).

A prova inversa, para pesquisa de anticorpos no soro, foi feita com hemácias-padrão obtidas a partir da mistura dos eritrócitos de seis indivíduos A, seis indivíduos B e seis indivíduos O, e a pesquisa dos antígenos dos sistemas Rh foi realizada com o auxílio de sete soros (Anti-D, Anti-C, anti-c, anti-E, anti-e, anti-CD, anti-CDE), e prova indireta de Coombs.

Os grupos sanguíneos do sistema MNSs foram pesquisados empregando-se apenas dois soros (anti-M, anti-N).

II.7 - Tratamento estatístico das variáveis quantitativas

O tratamento estatístico das variáveis quantitativas foi o preconizado na literatura específica, da qual o compêndio de SNEDECOR (1956) é uma das obras mais importantes. Nesse tratamento, a seguinte notação foi utilizada:

n = tamanho amostral

Σx = somatório dos valores da variável

$\bar{x} = \Sigma x / n$ = média

Σx^2 = somatório dos quadrados das variáveis

$S.Q. = \Sigma x^2 - (\Sigma x)^2 / n$ = soma dos quadrados mínimos

$s^2(x) = S.Q./n-1$ = quadrado médio

$s(x) = \sqrt{S.Q./n-1}$ = desvio padrão

$s(\bar{x}) = \sqrt{S.Q./n(n-1)}$ = erro da média

O teste t de Student foi aplicado de acordo com as recomendações estabelecidas em SNEDECOR (1956) e o intervalo de confiança de 95% de probabilidade das variáveis foi calculado a partir de $\bar{x} \pm s(x)t$.

III - RESULTADOS

O presente capítulo foi dividido em duas partes a fim de se melhor alcançar os objetivos deste trabalho. Na primeira parte foram descritos os resultados do estudo genético-clínico realizado na genealogia estudada pelo autor e apresentada no heredograma da Fig. 5.

A segunda parte foi dedicada à apresentação dos resultados das análises feitas na casuística publicada na literatura pertinente.

III.1 - RESULTADOS DO ESTUDO GENÉTICO-CLÍNICO

III.1.1 - As irmãs com a síndrome do "cri du chat"

M.H.P. (elemento IV-9 do heredograma da Fig. 5) , brasileira, branca,nascida em Campinas, SP, aos 18 de janeiro de 1968, foi encaminhada em abril de 1971 ao Ambulatório de Genética Clínica do Departamento de Genética Médica da UNICAMP, pelo Ambulatório de Neuropediatria do Departamento de Neurologia da mesma Universidade, em virtude de apresentar retardamento neuro-motor acentuado e ter uma irmã exibindo condição patológica semelhante. A Fig. 6 mostra o aspecto da criança na época que foi encaminhada ao Ambulatório de Genética Clínica da UNICAMP.

Anamnese

Através da anamnese da mãe foram obtidas as seguintes informações a respeito do caso:

História gestacional - Gravidez de 9 meses, com movimentos fetais que surgiram aos 3,5 meses e negação de perda sanguínea durante a gestação, de agressão por processo febril, de contato com paciente com moléstias infecto-contagiosas, de exposição a raios-X e de ingestão de qualquer medicamento.

Parto - O parto foi normal, cefálico, com duração de três horas, a partir do momento em que a mãe começou a sentir as contrações uterinas. A ruptura da bolsa amniótica foi opor

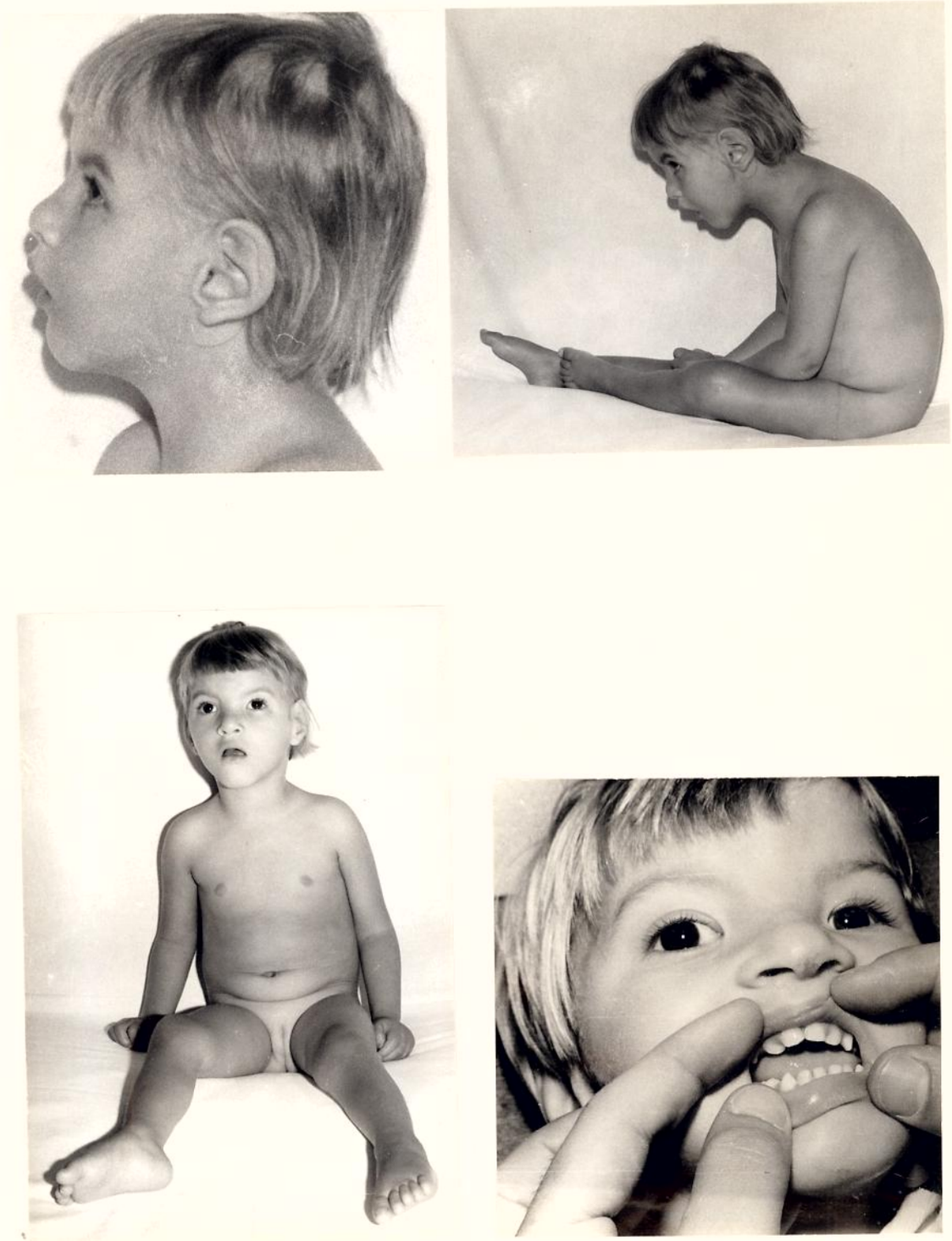


Fig. 6 - Fotos da propósita IV-9 do heredograma da Fig. 5 (M.H.P.), evidenciando hipertelorismo, pregas epicânticas, platirrinia e aspecto grosseiro do pavilhão das orelhas.

tuna.

Período neo-natal - A recém-nascida chorou de imediato e não apresentou cianose. Entretanto, permaneceu 24 horas na incubadora, com oxigenação, em consequência do baixo peso ao nascer (1.200 g). Continuou no berçário por 15 dias, ao fim dos quais pesou 1.800 gramas. A mãe negou ter a recém-nascida apresentado icterícia ou convulsões durante o tempo em que esteve no berçário, mas alegou a ocorrência de episódio febril, decorrente de problemas pulmonares. Fora da maternidade, e ainda dentro do primeiro mês, referiu que , tanto ela, quanto a criança tiveram varicela, diagnosticada por médico.

Evolução - A evolução da criança revelou retardamento. Assim, sorriu aos 4 meses, sentou com apoio aos 24, e sem apoio aos 36 meses. Além disso, com essa idade ainda não conseguia manter-se em pé, mesmo que apoiada. Começou a emitir ruídos articulados por volta dos 24 meses e só com 31 meses conseguiu balbuciar algumas palavras. As fontanelas fecharam-se aos 18 meses e o primeiro dente apareceu em torno dos 15 meses. Aos três anos de idade ainda urinava e defecava na roupa, mas era sociável, não estranhando pessoas ou lugares, possuindo bom humor, dormindo normalmente e por vezes, brincando com bonecas.

A criança não teve episódios de diarréia ou outras infecções que fossem dignas de nota, nem convulsões.

A mãe referiu ainda que a criança foi vacinada no Posto de Saúde com as seguintes vacinas: DPT (3 doses) , Sabin (6 doses) e anti-variólica, com pega e cicatriz residual.

História familial - A história obtida através da mãe e, independentemente, através da avó materna da propósita, permitiu o levantamento da genealogia apresentada na Fig. 5.

Exame físico

Durante o exame físico geral, percebeu-se microcefalia, hipertelorismo e um choro anormal, de timbre agudo. Na ocasião em que foi examinada (3 anos) não apresen

tou lesão de pele e de anexos ou alterações ganglionares . Pesou 9.500 gramas, mediu 84 cm de estatura e apresentou pressão arterial máxima de 80 mm de Hg e mínima de 50 mm de Hg em ambos os braços. A freqüência de batimentos da artéria radial, tomada ao nível do pulso, foi de 108 por minuto e a temperatura axilar foi de 36,8°C.

Crânio - A paciente apresentou perímetro cefálico de 41 cm, confirmando microcefalia, distância ântero-posterior de 28 cm e bi-auricular de 24 cm. A percussão do crânio foi normal, com bregma fechado, não mostrando áreas de aplasia do couro cabeludo. Teve-se a impressão que a glabela era proeminente.

Olhos - As distâncias interpupilar de 54 mm, intercantal interna de 29 mm e intercantal externa de 77 mm, servem para ressaltar o hipertelorismo da paciente que mostrou, ainda , fenda palpebral anti-mongolóide e prega epicântica bilateral.

Nariz - O nariz, sem desvios da pirâmide e com as coanas livres, mostrou base achatada e em forma de sela.

Boca e cavum - Palato levemente alto, dentes em bom estado e amígdalas normotróficas, sem sinais de inflamação. Não apresentou micro ou retrognatia evidente.

Orelhas - Orelhas com pavilhão grosseiro, mas de implantação normal, com tímpanos íntegros e sem corrimentos ou excesso de cerume.

Pescoço - Ausência de abaulamentos ou retrações no pescoço e tireóide de tamanho e consistência normal, sem nódulos. À ausculta, por várias vezes, percebeu-se um som semelhante ao do miado do gato.

Coluna vertebral - A coluna vertebral revelou-se sem desvios do eixo normal ou outras anomalias.

Tórax - O perímetro do tórax foi de 46 cm e à inspeção, palpação, percussão e ausculta não revelou qualquer anomalia . A frequência respiratória foi de 24 incursões por minuto.

Precórdio - A inspeção, palpação e ausculta do precórdio não

revelou anomalias. A frequência cardíaca foi de 106 batimentos por minuto.

Abdome - O abdome mostrou-se plano, flácido, com ruídos hidro-aéreos presentes e normais, e colons palpáveis e normais. O fígado apresentou-se a 1 cm da borda costal sob a linha hemiclavicular direita, indolor, sem nódulos e de consistência normal. O baço foi percutível, sendo palpável uma pequena ponta do mesmo. Não foi verificada a existência de hérnias ou de qualquer outra alteração.

Períneo - Genitais e ânus sem alterações.

Membros superiores - Simétricos, hipotróficos apresentando clinodactilia bilateral do dedo mínimo. Não se notou sindactilia, zigodactilia ou outras alterações anatômicas. As artérias tinham consistência normal, tendo sido palpadas a radial e a cubital de ambos os lados, as quais se mostraram simétricas.

Membros inferiores - Apresentaram-se simétricos, musculatura hipotrófica, sendo as artérias femoral, poplítea, tibial anterior e pediosa pela palpação de consistência normal e simétricas.

Exame neurológico

Reação ao ambiente - Mostrou pouco interesse pelo ambiente, sugerindo tratar-se de criança retardada. Reagia a estímulos visuais e auditivos, acompanhando com os olhos o movimento das pessoas e respondendo com mímicas a algumas perguntas banais. Assim, fazia certos gestos afirmativos ou negativos com a cabeça, demonstrando um certo grau de comunicação.

Colaboração - Chorando durante o exame, não executava ordens, sendo necessário disfarçar o exame a fim de apreciar a sua capacidade de comunicação.

Atitude - Mexia os quatro membros ativamente, embora sem finalidade.

Tono - Hipotonia moderada.

Equilíbrio - Só pôde ser analisado por meio de uma prova ,

qual seja a de ficar sentada sem apoio, do que foi capaz , pois, em pé , nem apoiada ela era capaz de se manter. Obviamente, as manobras de posição militar e de marcha não puderam ser realizadas.

Linguagem - Segundo a mãe, falava cinco palavras: "NÃO","PAPA", "ABA"(água), "LEITE", "TARDE"(boa tarde), as quais, no entanto, não foram empregadas pela paciente durante o exame.

Movimentação voluntária - A movimentação voluntária ativa e por estimulação mostrou-se presente e simétrica.

Força muscular - Embora de avaliação difícil, a força muscular mostrou-se diminuida globalmente. Essa verificação foi feita através da oposição da paciente à retirada de objetos que anteriormente lhe haviam sido dados para segurar.

Provas do rechaço - Quer nos membros superiores, quer nos inferiores as provas do rechaço mostraram-se simétricas, excluindo déficit focal.

Coordenação - A coordenação motora só pôde ser analisada através de duas provas, a de pegar objetos com as mãos e a de retirada de objetos colocados sobre a face, as quais a paciente respondeu normalmente. Não houve possibilidades de serem aplicadas outras provas tais como index-nariz,tronco-membro, calcanhar-tíbia e diadococinesia.

Preensão - Os movimentos de preensão foram do tipo pinça.

Praxia - Não houve condições de examinar a praxia.

Movimentação involuntária- Nenhuma hipercinesia foi observada.

Reflexos:

Aquileu - Presentes e simétricos (+).

Patelares - Presentes e simétricos (+).

Adutores da coxa - não obtidos.

Biciptais - Presentes e simétricos (+).

Triciptais - Presentes e simétricos (+).

Estilorradiais - Presentes e simétricos (+).

Nasopalpebral - Presente e simétrico (+).

Mentoneiro - Presente (+).

Oro-orbicular - Presente (+).

Cutâneo-abdominais - Presentes e simétricos (+).

Cutâneo-plantares - Em extensão.

Moro - Não obtido.

Sucção - Não obtido. Contudo, nota-se nítida tendência oral pondo qualquer objeto na boca.

Mendel-Bechterew - Presente.

Rossolimo - Presente.

Hofmann - Não obtido.

Nervos Cranianos:

I - Não examinado.

II - Parece ter a visão normal, acompanhando objetos e/ou pessoas, mas não foi possível avaliar o campo visual. Ao exame de fundo do olho notou-se papilas pequenas, com contorno e coloração normais; escavação fisiológica e pulso venoso presentes, não se notando opacificação de córnea ou cristalino.

III,IV e VI - Estrabismo divergente à esquerda, não paralítico. A motricidade ocular extrínseca estava preservada. As pupilas eram isocóricas e os reflexos foto-motor e consensual estavam presentes e simétricos.

V - Boa movimentação dos músculos mastigadores. A sensibilidade da face, avaliada pelas reações a estímulos tácteis e dolorosos, era normal. O reflexo corneano não foi pesquisado.

VII - A mímica facial não estava comprometida, ausência de paresia ou paralisia facial central ou periférica. As secreções lacrimais e salivares estavam aparentemente normais.

VIII - Ouve e parece procurar a localização dos estímulos sonoros. Não apresentava nistagmo.

IX - Não foi observado o sinal da cortina e o reflexo farín

geo estava presente e aparentemente normal.

X - Não foram observadas alterações respiratórias e circulatórias. Havia dificuldade à deglutição, engasgando-se com facilidade.

XI - Troficidade e movimentação do músculo esternoclidomastóideo pareceu normal e simétrica, pela observação. No que foi possível observar, a elevação dos ombros era normal.

XII - A movimentação da língua parecia ser normal,inclusive no concernente aos movimentos espontâneos para fora da boca. Não havia fibrilação da língua.

Sensibilidade:

Especial - Visão: localiza e acompanha objetos, pessoas,etc.
Audição: reage a estímulos sonoros procurando localizá-los.
Olfato: não houve condição de pesquisa.

Geral- Táctil: reage aos estímulos tácteis retirando os membros, dando a impressão de ser uniforme.
Dolorosa: retira os membros quando estimulada por "beliscão" e agulhada.

Provas subsidiárias

Estudo radiológico - As radiografias do crânio obtidas nas projeções ântero-posterior e perfil não revelaram calcificações intracranianas (Fig. 7). As medidas dos diâmetros cranianos pelo método de TAVERAS & WOOD (1964) mostrou o valor 12,5 cm (ântero-posterior) e 16,0 cm (perfil) compatível com microcefalia, tendo-se em vista a idade da paciente.

O exame radiológico do tórax revelou área cardíaca e vascularização pulmonar de aspectos normais.

A idade óssea foi estimada em 24 meses, com base no método de GREULICH & PYLE (1966). Nos membros superiores e inferiores observou-se acentuado adelgaçamento dos ossos longos, associado à hipotrofia muscular, bem como hipoplasia bilateral da segunda falange do dedo mínimo .

A radiografia da bacia mostrou coxa valga, mas

os ângulos ilíacos (69°) e acetabulares (20°), indicaram valores dentro da variação normal de acordo com os dados citados por TAYBI & KANE (1968).

A avaliação radiológica das vias urinárias, pela urografia excretora não indicou anormalidades.

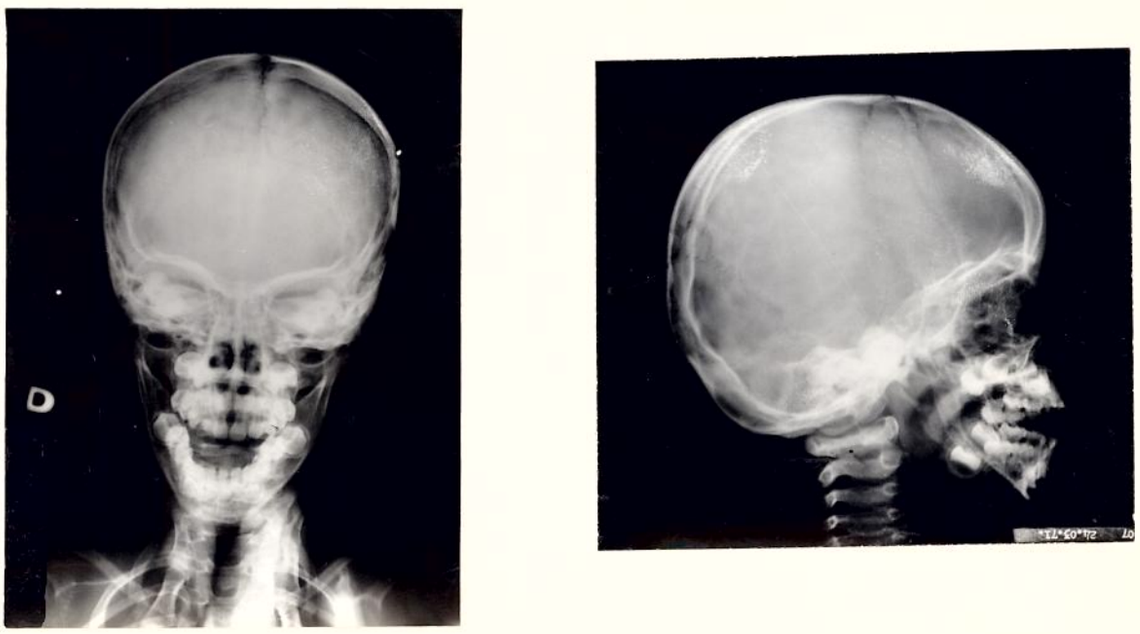


Fig. 7 - Radiografias do crânio microcefálico da propósita (elemento IV-9 do heredograma da Fig. 5).

Laringoscopia - O estudo da laringe, feito sob anestesia, revelou uma epiglote grande de forma adulta que se movimentou durante a respiração. A glote era pequena e as cordas vocais, juntamente com os ligamentos ari-epiglóticos se everti am nos movimentos respiratórios. Outrossim, havia um grande espaço entre a arcada dental e a laringe. O quadro simulou laringomalácia.

Eletroencefalograma - O eletroencefalograma foi obtido em condições técnicas satisfatórias, durante sono induzido. A atividade elétrica cerebral foi constituída por ondas lentas de 1 a 7 ciclos por segundo, associadas a certos contingentes de rítmos rápidos. Não foi registrada assimetria entre áreas homólogas ou sinais de atividade irritativa. Em resumo, o eletroencefalograma, nessas condições, pôde ser consi-

derado normal.

Eletrocardiograma - O rítmo sinusal teve frequência de 115 batimentos por minuto. O ângulo P mediu 55°, o QRS - 30° e o T 15°. O espaço PR teve duração de 0,14 segundos e o QRS de 0,06 segundos. As derivações V_1 e V_6 foram do tipo Rs e qR com deflexão intrinsecóide de 0,02 e 0,04, respectivamente. O eletrocardiograma apresentado no Fig. 8 permitiu concluir por provável sobrecarga biventricular.

Hemograma - O estudo da série branca mostrou resultados normais, com exceção de uma discreta eosinofilia como se pode verificar na Tabela 1. Nessa mesma tabela, verifica-se,também,que os dados eritrocitários podem ser considerados normais para a idade. A velocidade de hemossedimentação esteve, entretanto, aumentada.

Tab. 1 - Resultados do hemograma e velocidade de hemossedimentação da propósita M.H.P. (elemento IV-9 do heredograma da Fig. 5).

Série branca	%	Nº/mm^3	Dados eritrocitários	
Bastonetes	3	246	Eritrócitos	3.900.000 p/mm^3
Segmentados	46	3.772	Hemoglobina	11 g%
Basófilos	-	-	Hematócrito	35 %
Eosinófilos	5	410	Vol. corp. médio	89 μ^3
Linfócitos	41	3.362	Hemog. corp. média	28 µµg
Monócitos	5	410	Conc. hemog. corp.média	31%
TOTAL	100	8.200	Hemossedimentação 1a.h	25 mm
			Hemossedimentação 2a.h	25 mm

Urina - A densidade, o pH, a contagem de leucócitos e hemácias do sedimento urinário foram normais e a bacterioscopia mostrou-se negativa. A dosagem de albumina revelou a taxa de 0,07 g/litro . As reações para pesquisa de glicose, acetona, ácido diacético, bilirrubina e urobilinogênio foram negativas. Foram ainda realizados testes para investigação

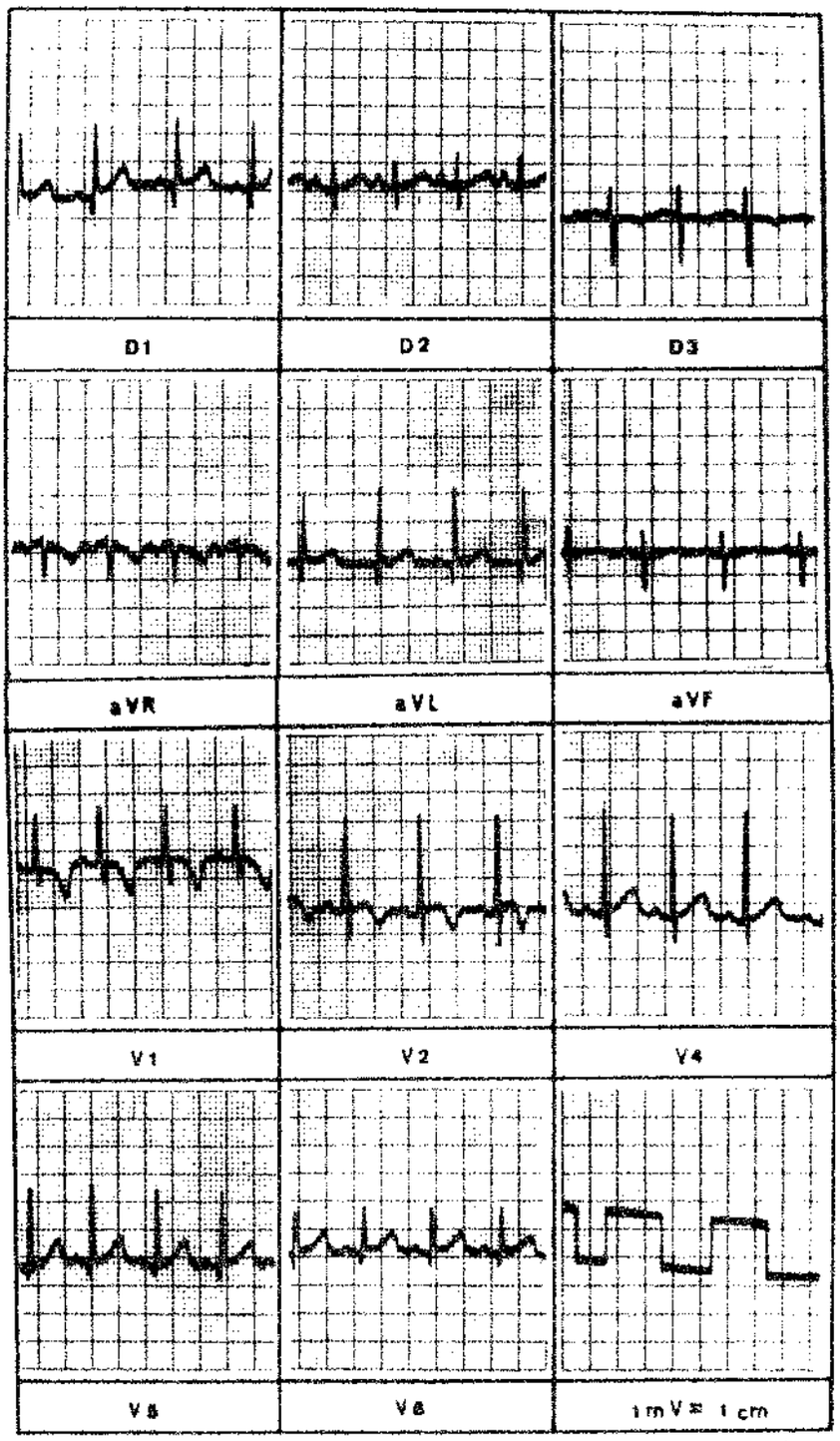


Fig. 8 - Eletrocardiograma da propósita (elemento IV-9 do heredograma da Fig. 5).

de erros inatos do metabolismo, a fim de afastar hipóteses de galactosemia, diabetes melitus, fenilcetonúria, fructosemia, histidinemia, tirosinúria, xarope de bordo, hiperglicinemia, síndrome de Lowe, amino-acidúrias devidas a distúrbios de outros alfa-ceto-ácidos, mucopolissacaridoses, leucodistrofia metacromática e Tay-Sachs, sendo todos negativos.

Fezes - A pesquisa de helmintos ou protozoários foi negativa em duas amostras diferentes.

Cariótipo - O estudo das metáfases do sangue periférico,mostrou um cromossomo do grupo B com deficiência de cerca de 2/3 do braço menor (Fig. 9 e Tab. 3).

Estudo dos grupos sanguíneos e substâncias grupo-específicas na saliva - A paciente revelou ser do grupo O, Rh negativo (cde/cde ou rr), N e não ser secretora de substâncias grupo-específicas na saliva.

Dermatóglifos - O estudo dos dermatóglifos palmares e plantares mostrou um excesso de arcos digitais e a presença de trirrádio axial em posição distal t' em ambas as mãos (Fig. 10).

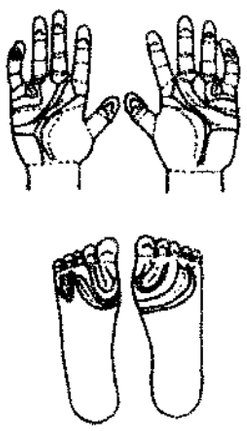
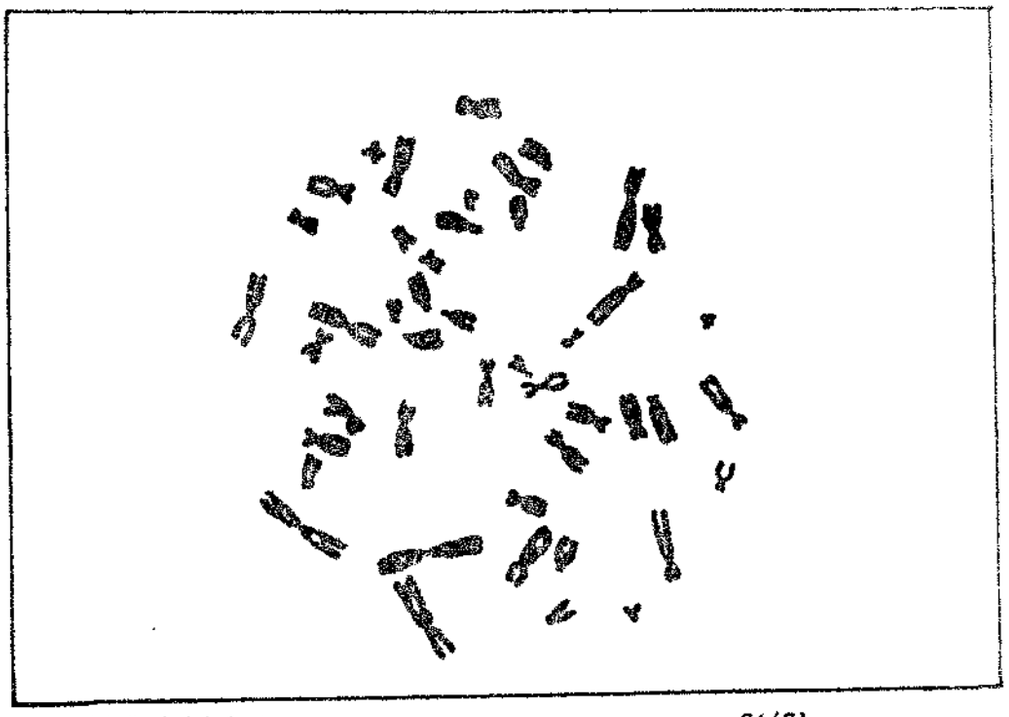


Fig. 10 - Resumo gráfico do estudo dermatoglífico dígito - -palmar e plantar da propósita (elemento IV-9 do heredograma da Fig.5). Notar o excesso de arcos palmares e plantares, bem como o deslocamento do trirrádio axial para a posição distal t'.



Universidade Estadual de Campinas
Departamento de Genética Médica
Prof. Dr. Bernardo Beiguelman
Serviço de Genética Clínica
Dr Walter Pinto Junior

OS 74/71
Lâmina Nº 7
Posição: X 16,8
Y 116,6

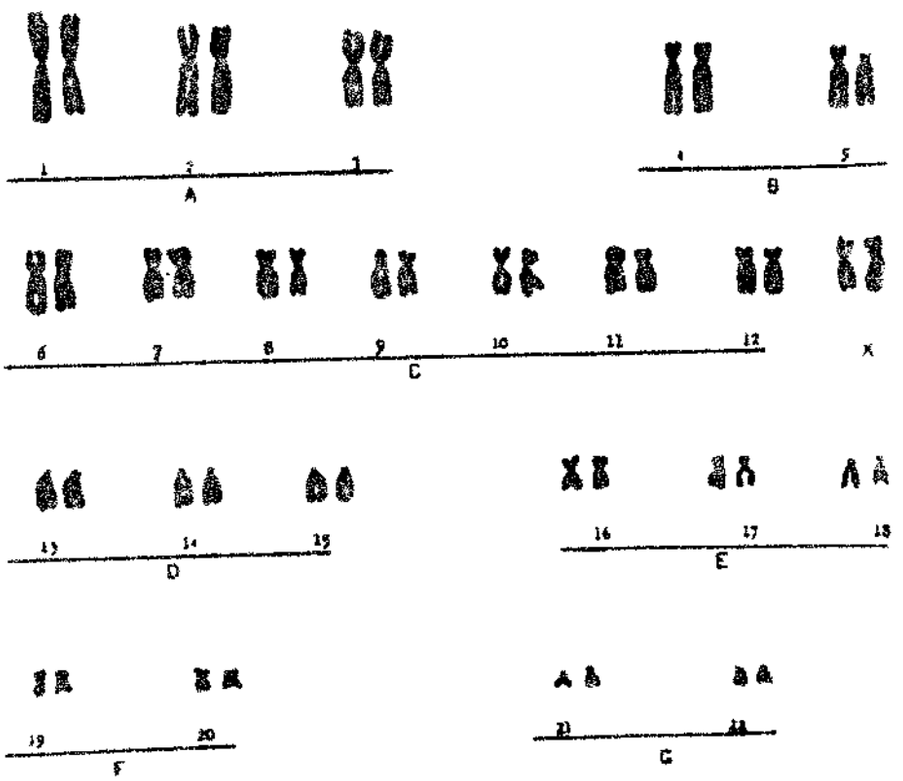


Fig. 9 - Fotomicrografia de uma metáfase representativa do cariótipo 46,XX,Bp- da propósita (caso IV-9 do heredograma da Fig.5)

O outro caso apresentando a síndrome do "cri du chat" na família da propósita M.H.P. (IV-9) foi sua irmã , L.H.P. (elemento IV-6 do heredograma da Fig.5), brasileira, branca, nascida em Campinas, SP, aos 31 de janeiro de 1961.

A Fig.11 mostra o aspecto dessa criança por ocasião de seu exame (abril de 1971).

Anamnese

Através da anamnese da mãe foram obtidos os seguintes dados a respeito da paciente:

História gestacional - Gravidez de 7 meses, com movimentos fetais que surgiram aos 6 meses, tendo apresentado hemorragia cerca de 15 dias antes do parto. Por essa ocasião foi diagnosticada uma infecção, que não soube especificar, e recomendado repouso. Negou processo febril, contato com paciente portador de moléstias infecto-contagiosas, ingestão de drogas ou exposição a raios-X.

Parto - O parto foi cefálico, com duração de 4 dias, tendo-se iniciado com ruptura da bolsa amniótica. Para a expulsão do feto foi usado fórceps.

Período neo-natal - Apresentou cianose ao nascer, pesou 2.400 g e só chorou após um dia. Segundo as informações da mãe, presume-se que foi hipotônica, permaneceu sob oxigenação por 15 dias, e foi alimentada por sonda durante 20 dias. Ainda no primeiro mês, surgiram crises convulsivas, iniciadas por cianose e perda de consciência seguida de abalos dos membros durante 10 a 30 minutos. Tais crises só se extinguiram após os 5 anos de idade. Também apresentou frequentes episódios cianóticos quando mamava. Teve alta hospitalar aos 3 meses.

Evolução - A paciente mostrou-se retardada, tendo sorrido e sentado com apoio aos 5 anos. Sentou sozinha aos 6 anos e só conseguiu manter-se em pé, com apoio, aos 7 anos. Com 10 anos ainda não conseguia equilibrar-se em pé, nem falar, embora, segundo a mãe, aos 3 anos tivesse chegado a pronunciar a palavra "NENÊ".

As fontanelas fecharam-se aos 24 meses e o pri-

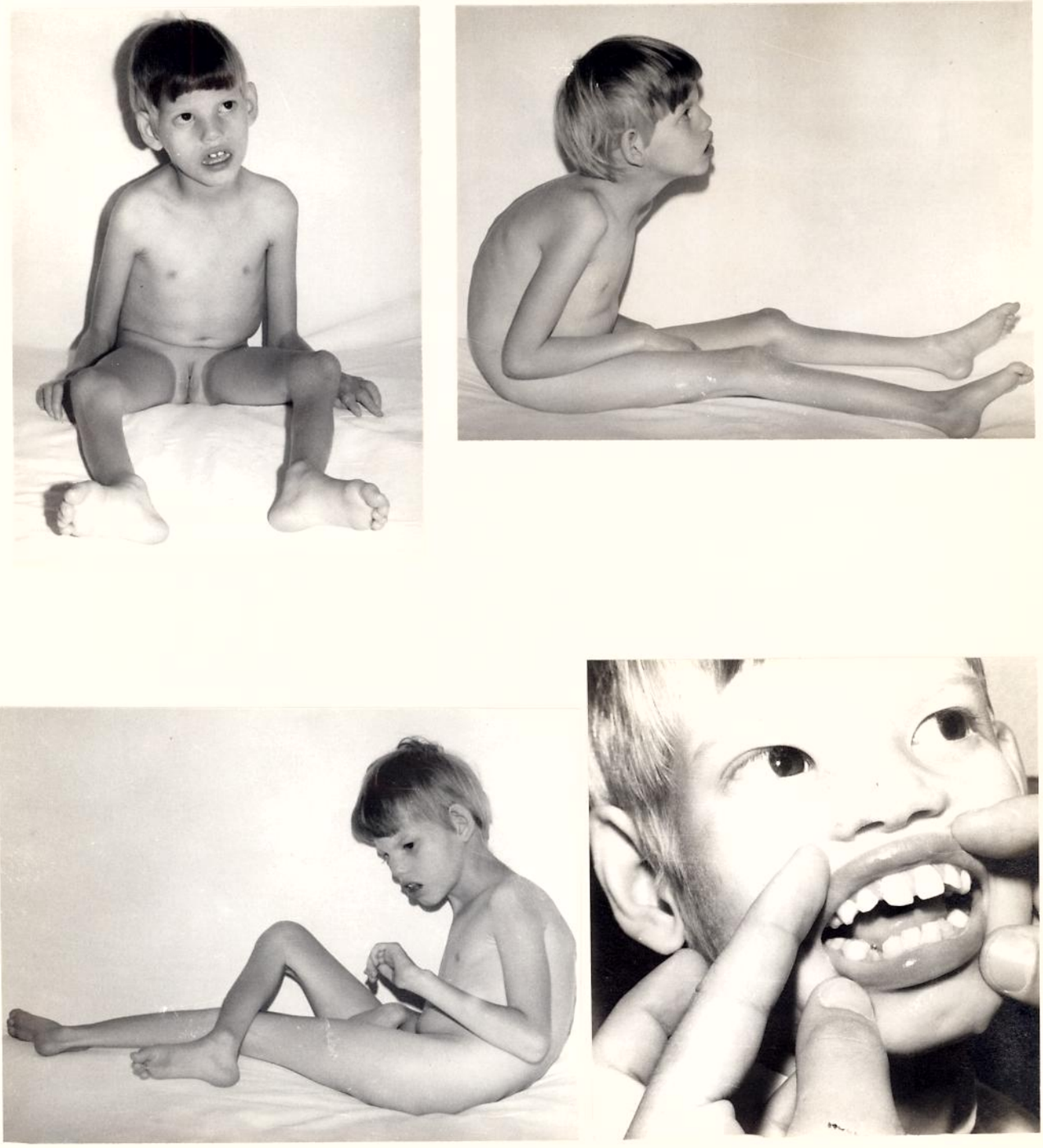


Fig. 11 - Fotos do caso IV-6 do heredograma da Fig.5 (L. H.P.) permitindo evidenciar a fácies de retardada mental, o aspecto grosseiro do pavilhão das orelhas, o hipertelorismo, as pregas epicânticas, a platirrinia e a hipotrofia dos membros.

meiro dente apareceu por essa ocasião.

Com dez anos ainda não controlava os esfíncteres, estranhando pessoas e lugares, sendo intranquila e chorando muito à noite, com choro em nada semelhante ao de sua irmã. Quando deixada à vontade, fora da vigilância materna, ingeria quase tudo ao seu alcance.

A criança teve pneumonia por volta dos cinco anos de idade, tendo ficado um mês sob cuidados médicos em hospital.

A criança foi vacinada no Posto de Saúde, com as vacinas DPT (3 doses), Sabin (5 doses) e anti-variólica com pega.

Exame físico

O exame físico geral revelou microcefalia, hipertelorismo e intenso hipotrofismo. Na ocasião do exame apresentava descamação da pele do dedo indicador e da palma da região correspondente a esse dedo, em ambas as mãos. Não apresentou alterações de anexos ou de gânglios.

Pesou 12.500 gramas, mediu 106 cm de estatura e apresentou pressão arterial máxima de 100 mm de Hg e mínima de 60 mm de Hg em ambos os braços. A frequência dos batimentos arteriais foi em média de 120 por minuto e a temperatura axilar foi de 36,7°C.

Crânio - Apresentou perímetro cefálico de 42,5 cm, confirmando microcefalia, distância ântero-posterior com 27,5 cm e a distância bi-auricular com 23,5 cm. O bregma estava fechado e a percussão do crânio foi normal.

Olhos - Hipertelorismo, com distância interpupilar de 52 mm, intercantal interna de 27 mm e externa de 79 mm. A fenda palpebral mostrou inclinação levemente mongolóide, com prega epicântica bilateral.

Nariz - O nariz mostrou achatamento de base, tomando forma de sela e sem desvios de septo ou obstruções.

Boca e cavum - Palato levemente alto, dentes em bom estado de conservação e amígdalas sem sinais patológicos. Não apresen

tou micrognatia ou retrognatia.

Orelhas - As orelhas tinham pavilhão grosseiro mas eram normo-implantadas. Os tímpanos mostravam-se íntegros.

Pescoço - O pescoço não apresentou alterações à inspeção , sendo a tireóide palpável, sem alterações na forma, tamanho e consistência. Ao contrário do que ocorreu na propósita , não foi possível ouvir o som do miado de gato.

Coluna vertebral - Apresentou cifose, escoliose dorsal do tipo funcional, segundo o critério de GREEN (1960).

Tórax - O perímetro toráxico foi de 56 cm, sendo plano na parte anterior e cilíndrico na parte posterior. A palpação, percussão e ausculta não revelaram anormalidades. A frequência respiratória foi de 20 incursões por minuto.

Precórdio - A inspeção, palpação e ausculta do precórdio não revelou anormalidades. A frequência cardíaca foi de 120 batimentos por minuto.

Abdome - O abdome mostrou-se plano, flácido, com ruídos hidro-aéreos normais, cólons palpáveis e gargarejantes. O fígado foi palpado a cerca de 1,5 cm da borda costal na linha hemi-clavicular direita, indolor, com consistência e forma normal. O baço foi percutível, sendo palpável somente uma pequena ponta.

Períneo - Presença de dermatite do tipo amoniacal, sem outras alterações dignas de nota.

Membros superiores - Simétricos, finos, com musculatura hipotrófica, palma das mãos alongada e clinodactilia bilateral do dedo mínimo mas sem zigodactilia ou sindactilia. Os pulsos arteriais foram simétricos, rítmicos e foram de consistência normal à palpação.

Membros inferiores - Simétricos, finos, com musculatura hipotrófica, grande mobilidade passiva da articulação dos pés, que apresentavam ante-pés com equinismo e exagero do arco plantar. Os pulsos arteriais foram simétricos, rítmicos e mostraram consistência normal à palpação.

Exame neurológico

Reação ao ambiente - A paciente mostrou muito pouco interes se pelo ambiente, mas reagiu a estímulos visuais e sonoros, seguindo as pessoas com os olhos e procurando identificar a procedência de vozes humanas, mostrando-se capaz de distinguir a voz de seu pai. A presença do pai constituiu um estí mulo agradável para a paciente, que lhe sorriu.

Colaboração - Durante o exame não executava ordens, mas tam bém não chorava ou emitia ruídos de desagrado.

Atitude - Mexeu os quatro membros ativamente, principalmente para equilibrar-se e apresentou constante movimentação do tronco no sentido ântero-posterior, quando sentada.

Tono - Leve hipotonia.

Equilíbrio - Só pôde ser analisada por meio das provas de manter a paciente sentada sem apoio, e em pé com apoio. Essas provas foram executadas, embora com flexão do tronco e extensão da cabeça, quando sentada, a fim de obter melhor equilíbrio (Fig. 11). Visto que não ficava em pé sem apoio, as manobras de posição militar e de marcha, obviamente, não puderam ser realizadas.

Linguagem - Não fala.

Movimentação voluntária - A paciente mostrou que a movimentação voluntária ativa, e sob estímulo, estava presente e simétrica.

Provas do rechaço - As provas do rechaço mostraram-se simétricas, tanto nos membros superiores quanto nos inferiores, excluindo-se déficit focal.

Coordenação - Não foi possível analisar a coordenação motora através das provas index-nariz, tronco-membro, calcanhar -tíbia e pesquisa de diadococinesia. Assim, ela foi analisada através da retirada de objetos oferecidos previamente, provas essas que mostraram uma coordenação normal.

Preensão - Os movimentos de preensão foram do tipo pinça.

Praxia - Não foi possível examinar a praxia.

Movimentação involuntária - Não foi observada nenhuma hipercinesia.

Reflexos:

Aquileus - Presentes e simétricos (+).

Patelares - Presentes e simétricos (+).

Adutores da coxa - Presentes e simétricos (+).

Biciptais - Presentes e simétricos (+).

Triciptais - Presentes e simétricos (+).

Estilorradiais - Presentes e simétricos (+).

Nasopalpebral - Presente e simétrico (+).

Mentoneiro - Presente (+).

Oro-orbicular - Presente (+).

Cutâneo-abdominais - Presentes e simétricos (+).

Cutâneo plantares - Em extensão.

Mendel-Bechterew - Não obtido.

Rossolimo - Não obtido.

Hofmann - Não obtido.

Nervos cranianos:

I - Não examinado.

II - Enxerga, acompanha objetos e/ou pessoas; sem condições de avaliar campo visual. Fundo de olho: vasos e retina normais; papilas pequenas, com contornos e coloração normais ; escavação fisiológica e pulso venoso presentes. Não se notou opacificação de córnea ou de cristalino.

III, IV e VI - Ligeiro estrabismo convergente à direita,não paralítico. A motricidade ocular extrínseca estava normal. As pupilas seram isocóricas e os reflexos foto-motor e consensual mostraram-se presentes e simétricos.

V - Boa movimentação dos músculos mastigadores. A sensibilidade da face revelou-se normal, avaliada através das reações aos estímulos tácteis e dolorosos. O reflexo corneano não foi pesquisado.

VII - Mímica facial normal; ausência de paresia ou de para-

lisia facial, quer central, quer periférica. As secreções salivares e lacrimais estavam presentes e normais.

VIII - Ouve e procura localizar os estímulos sonoros. Não havia nistagmo.

IX - O reflexo faríngeo era presente. Não foi observado o sinal da cortina.

X - Não foram observadas alterações respiratórias e circulatórias. Havia certa dificuldade à deglutição, engasgando-se por vezes.

XI - A troficidade e movimentação dos músculos esternocli-domastóideo são normais, pela observação. A movimentação dos ombros pareceu-nos normal, também pela observação.

XII - Mexe bem a língua; não foram observadas fibrilações. Pela observação, de vez em quando, põe a língua para fora da boca, espontaneamente e o faz normalmente.

Sensibilidade:

Especial - Visão: localiza os objetos e pessoas e acompanha os mesmos com os olhos.
Audição: reage aos estímulos sonoros e procura localizá-los.
Olfato: não foi possível a sua pesquisa.

Geral - Tátil: reage aos estímulos tácteis com a retirada dos membros. Tem-se a impressão de ser uniforme.
Dolorosa: reage a estímulos dolorosos como "beliscão" e agulhada, retirando os membros.

Provas subsidiárias

Estudo radiológico - O estudo radiológico do crânio feito nas incidências ântero-posterior e de perfil, não assinalou calcificações intracranianas. As medidas dos diâmetros cranianos, feitas de acordo com o método de TAVERAS & WOOD (1964) permitiu, do mesmo modo que no caso IV-9, concluir por microcefalia (perfil 12,3 cm e ântero-posterior 16,1 cm).

O estudo do tórax mostrou uma obliquidade de

costelas, compatível com a existência de hipotrofia muscular e sinistro-escoliose em nível da 9ª e 10ª vértebras dorsais, sem rotação dos corpos vertebrais. A área cardíaca e a vascularização pulmonar mostraram aspectos normais (Fig. 12).

A idade óssea foi estimada em 8 anos e 4 meses, pelo método de GREULICH & PYLE (1966). Como no caso IV-9, observou-se hipoplasia bilateral da falange média do quinto dedo (Fig. 13). Um achado digno de nota foi o aumento de densidade do núcleo epifisário proximal da terceira falange do dedo médio da mão esquerda, interpretado como provável osteocondrose. Nos membros, observou-se adelgaçamento acentuado dos ossos longos, também associada à hipotrofia muscular (Fig. 14). O estudo radiológico da bacia revelou somente coxa valga, estando os ângulos ilíacos (70^{o}) e acetabulares (24^{o}) dentro dos limites de normalidade, de acordo com os dados citados por TAYBI & KANE (1968).

A radiografia simples do abdome mostrou numerosas imagens radiopacas de tamanhos variados e contornos anfractuosos, na projeção dos segmentos cólicos, interpretados como corpos estranhos (Fig. 15). A avaliação das vias urinárias, pela urografia excretora não assinalou qualquer anormalidade.

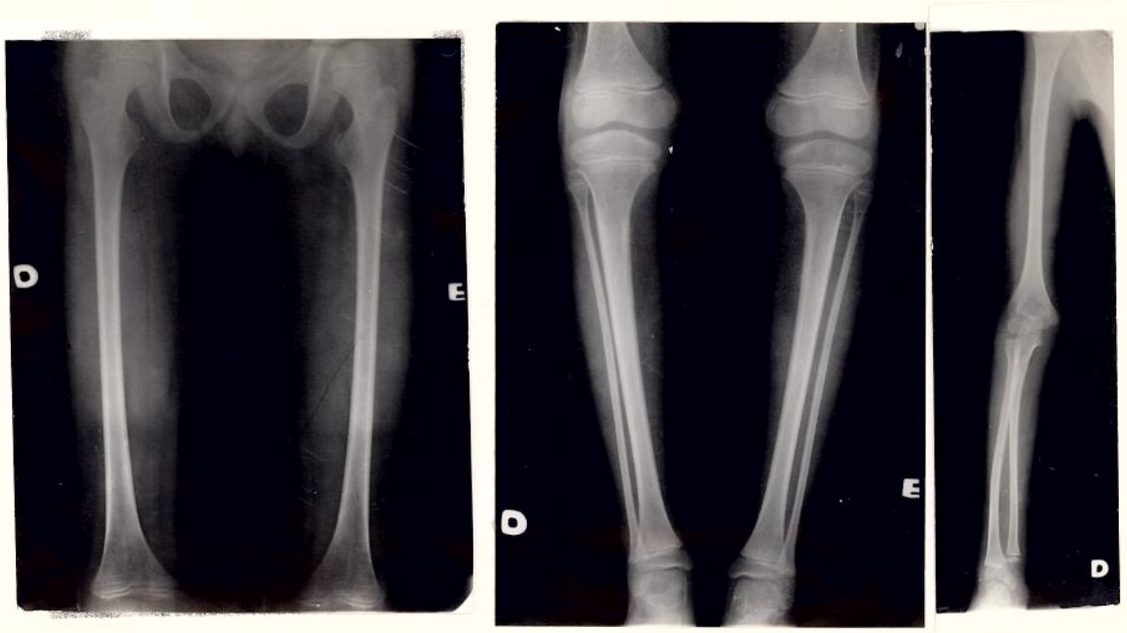
Laringoscopia - A laringoscopia realizada sob anestesia geral, mostrou uma epiglote pequena, mas de forma adulta, que se movimentava com a respiração. A laringe era extremamente pequena e as cordas vocais estavam sempre em posição para mediana, não se evertendo muito durante os movimentos respiratórios. Os ligamentos ari-epiglóticos movimentavam-se muito em direção à glote, diminuindo a luz glótica. Quadro compatível com laringomalácea.

Eletroencefalografia - O traçado foi obtido com a paciente em vigília resultando um registro não muito satisfatório.

A atividade elétrica cerebral, nos pequenos trechos livres de artefatos, mostrou-se constituida por rítmos rápidos, intercalados de modo irregular com rítmos de 5 a

Fig. 12 - Radiografia simples do tórax da paciente IV-6, irmã da propósita. Notar a obliquidade das costelas e a sinistro-escoliose ao nível da 9º e 10º vértebras dorsais.

Fig. 13 - Radiografias das mãos da paciente IV-6, irmã da propósita. Notar a hipoplasia da falange média do quinto dedo, bem como a maior densidade do núcleo epifisário proximal da falange distal do terceiro dedo da mão esquerda.



a b c

Fig. 14 - Radiografia dos ossos longos dos membros inferiores (a , b) e superiores (c) da paciente IV-6, irmã da propósita. Notar a gracilidade desses ossos, a hipotrofia muscular e a coxa valga.

Fig. 15 - Radiografia simples do abdome da paciente IV-6 , irmã da propósita. Notar na projeção dos segmentos cólicos as numerosas imagens radiopacas anfractuosas.

10 ciclos por segundo, sugerindo carência de organização de rítmo de base.

Não foram registradas assimetrias persistentes entre áreas homólogas, ou sinais nítidos de atividade irritativa.

Eletrocardiografia - O registro eletrocardiográfico mostrou rítmo sinusal, com frequência de 107 batimentos por minuto (Fig. 16). O ângulo P e o QRS foram de 50° e o T de 10°. A duração do espaço PR foi de 0,13 segundos e a do QRS de 0,06 segundos. As derivações precordiais V_1 e V_6 foram do tipo RS e aR, respectivamente, com deflexões intrinsecóides de 0,01 e 0,03. A conclusão a respeito da sobrecarga biventricular é discutível.

Hemograma - O estudo da série branca mostrou uma leucocitose com eosinofilia relativa e absoluta acentuada, uma neutropenia relativa e neutrofilia absoluta, com desvio à esquerda e linfomonocitose absoluta. Além disso, haviam granulações tóxicas em cerca de 30% dos neutrófilos (Tab.2).Os dados eritrocitários indicavam uma leve anemia normocítica e normocrônica. A velocidade de hemossedimentação encontrava-se aumentada.

Tab. 2 - Resultados do hemograma e velocidade de hemossedimentação de L.H.P. (IV-6), irmã da propósita M.H.P. (IV-9).

Série branca	%	nº/mm^3	Dados eritrocitários		
Bastonetes	2	730	Eritrócitos	3.900.000	p/mm^3
Segmentados	25	9.125	Hemoglobina	11	g%
Basófilos	-	-	Hematócrito	35	%
Eosinófilos	58	21.170	Vol.corp.médio	89	μ^3
Linfócitos	11	4.015	Hemog.corp.média	28	$\mu\mu$
Monócitos	4	1.460	Conc.hemog.corp.média	31	%
TOTAL	100	36.500	Hemossedimentação 1a.h	90	mm
			Hemossedimentação 2a.h	20	mm

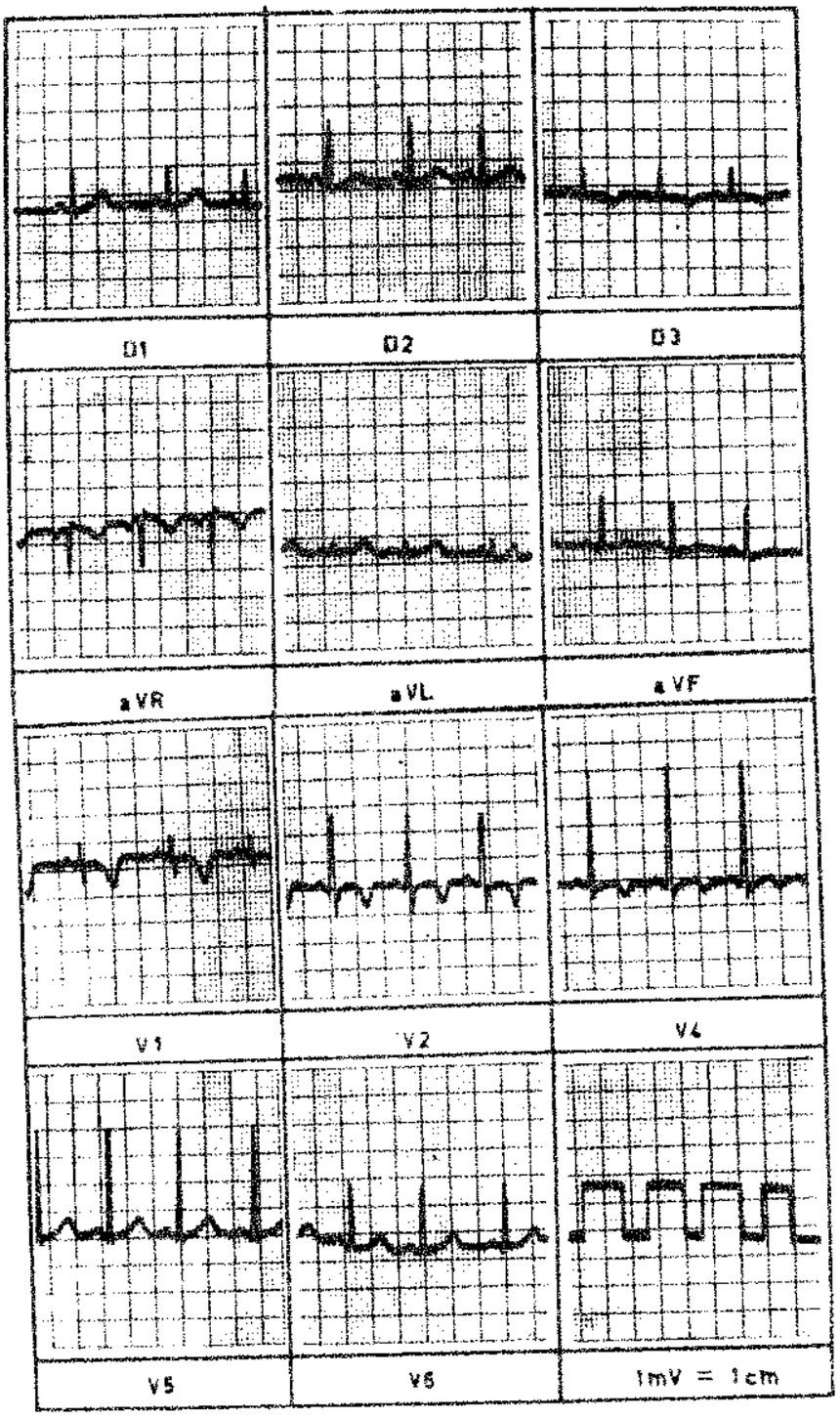


Fig. 16 - Eletrocardiograma da paciente IV-6, irmã da propósita.

Urina - A densidade, o pH, a contagem de leucócitos e hemácias no sedimento urinário, bem como a bacterioscopia, mostraram valores dentro dos limites da normalidade. A dosagem da albumina revelou uma taxa de 0,06 g/litro.

A pesquisa de glicose, acetona, ácido diacético, bilirrubina e urobilinogênio também foram normais. Foram realizados os testes de triagem dos erros inatos do metabolismo, que resultaram negativos.

Fezes - A pesquisa de helmintos revelou a presença de grande quantidade de ovos de Ascaris lumbricoides e de ovos de ancilostomídeos.

Cariótipo - O estudo das metáfases da cultura de sangue periférico revelou deficiência de cerca de 2/3 do braço superior de um cromossomo do grupo B (Fig. 17 e Tab. 3).

Estudo dos grupos sanguíneos e substâncias grupo-específicas na saliva - A paciente revelou ser do grupo A_1, Rh positiva (CDe/cDE ou R_1R_2), N e ser secretora de substâncias grupo-específica na saliva.

Dermatóglifos - O estudo dos dermatóglifos palmares revelou trirrádio axial em posição t' em ambas as mãos, presilha radial na área hipotênar direita, presilha distal nas áreas interdigitais III e IV em ambas as mãos e ainda prega simiesca bilateral como se pode verificar na Fig.18. Nessa mesma figura nota-se que nas plantas dos pés existe uma presilha distal na região halucal.

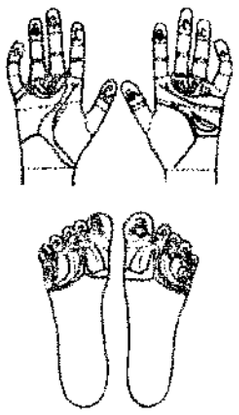
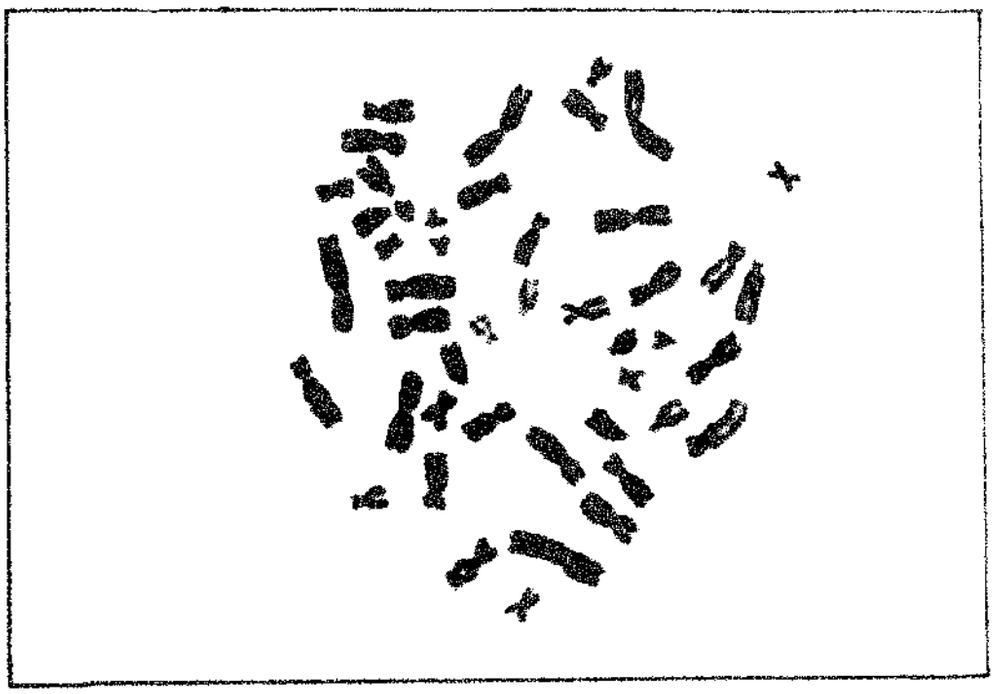


Fig. 18 - Esquema dos dermatóglifos palmares e plantares da paciente IV-6, irmã da propósita. Notar a ausência de arcos, mas o trirrádio axial está em posição distal t'.



Universidade Estadual de Campinas
Departamento de Genética Médica
Prof. Dr. Bernardo Beiguelman
Serviço de Genética Clínica
Dr. Walter Pinto Junior

CG 152/72
Lâmina Nº 3
Posição X 45,2
Y 106,1

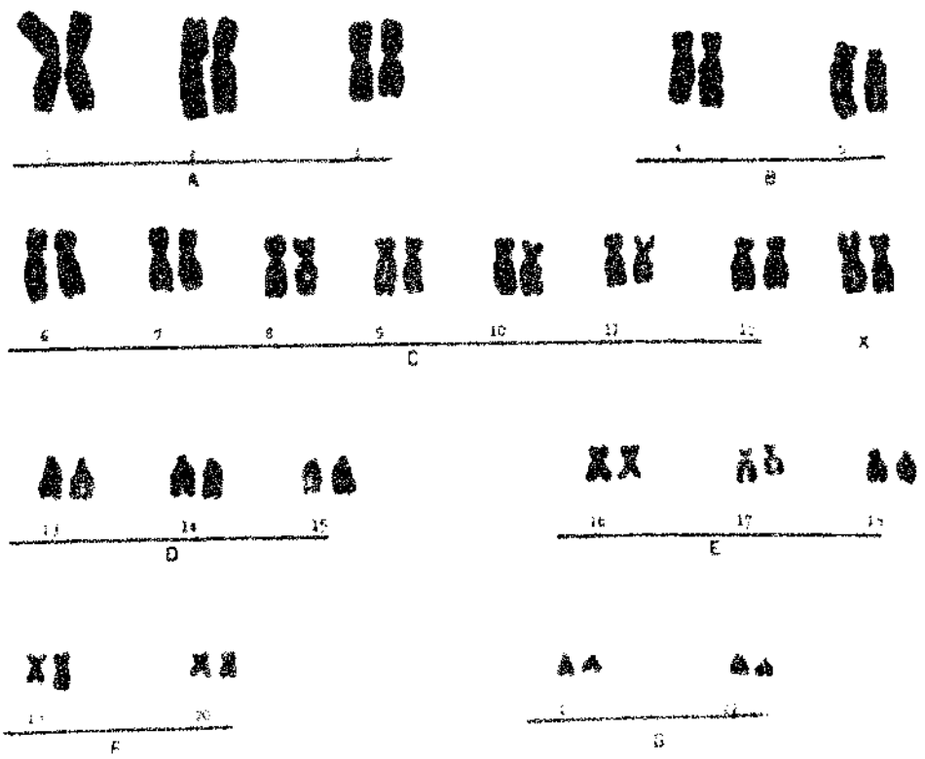


Fig. 17 - Fotomicrografia de uma metáfase representativa do cariótipo 46,XX,Bp- da paciente L.H.P. (caso IV-6 do heredograma da Fig.5) e seu respectivo cariograma.

III.1.2 - Os outros elementos da genealogia

O exame de outros indivíduos que constituem o núcleo familial da propósita M.H.P. e de sua irmã L.H.P. (Fig. 19) representados no heredograma da Fig. 5 pelos elementos III-7 (mãe), III-23 (pai), IV-5 (irmã) e IV-8 (irmão) não revelou nada digno de nota, a não ser que o elemento III-7 estava no quarto mês de gestação e a presença de clinodactilia bilateral do dedo mínimo no elemento IV-5. A mesma ausência de dados clínicos importantes foi verdadeira em relação aos outros indivíduos da genealogia que estão representados e assinalados no heredograma da Fig.5, ou seja, os elementos II-5 e II-7 e os elementos da geração III e IV,exceção feita ao elemento III-6 (tia materna da propósita)que apresentava um leve retardamento mental, sem anomalias anatômicas, e cuja etiologia não pôde ser esclarecida, seja através da anmnese, seja através do exame clínico.

A gestação de D.L.P. (III-7) foi acompanhada pelo Serviço de Genética Clínica e pelo Serviço Pré-natal da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Assim, ao fim de 9 meses, D.L.P. deu à luz à menina V.H.P., clinicamente normal e que constitui o elemento IV-10 do heredograma da Fig. 5.

Três semanas após o parto, a mãe da propósita foi novamente internada no Serviço de Obstetrícia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP onde realizou a laqueadura das trompas de Falópio, por indicação do Departamento de Genética Médica e de comum acordo com a paciente e o Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UNICAMP.

A recorrência familial da aberração Bp-, encontrada nas duas irmãs (M.H.P. e L.H.P.) levou o autor do presente trabalho à investigação cariotípica dos seus progenitores. Com isso, pôde evidenciar a normalidade do cariótipo do pai (Fig. 20) e a verificação de que a mãe, além da deficiência do braço menor de um cromossomo do grupo B, apresentava um cromossomo G, acrocêntrico, com quase o dobro do tamanho normal (Fig. 21). Nesse estágio da análise cromossô

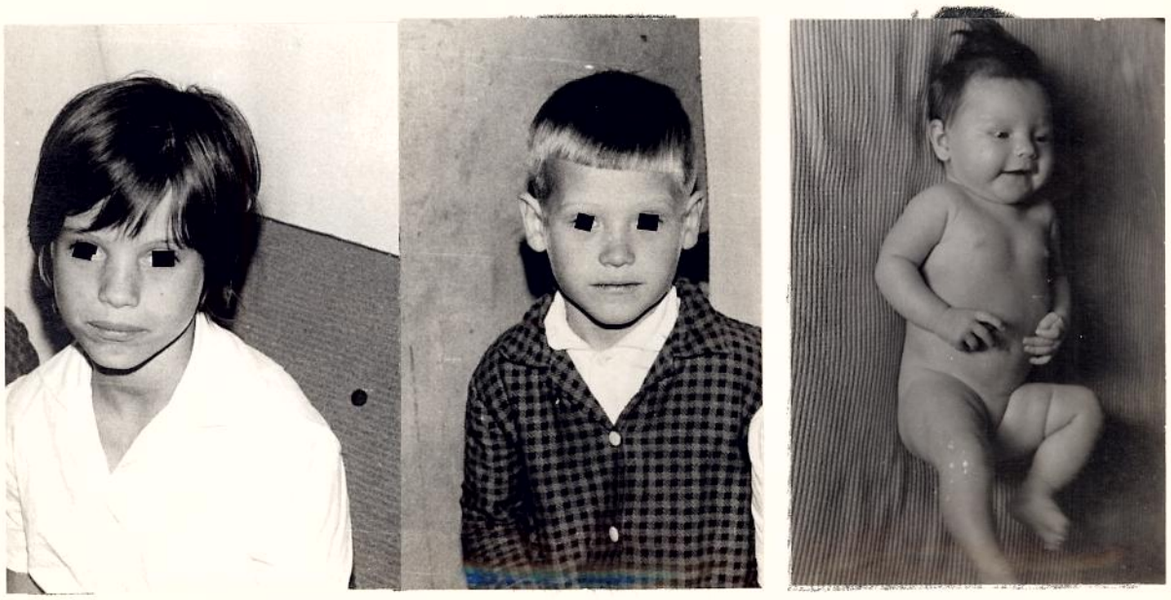


Fig. 19 - Fotos dos elementos normais do núcleo familial que inclui a propósita IV-9. As fotos superiores são dos progenitores (III-7 e III-23) e as inferiores se referem aos três irmãos normais (IV-5, IV-8 e IV-10). Notar a ausência de prega epicântica nesses elementos, inclusive em III-7 e IV-5, que são portadores de translocação equilibrada.

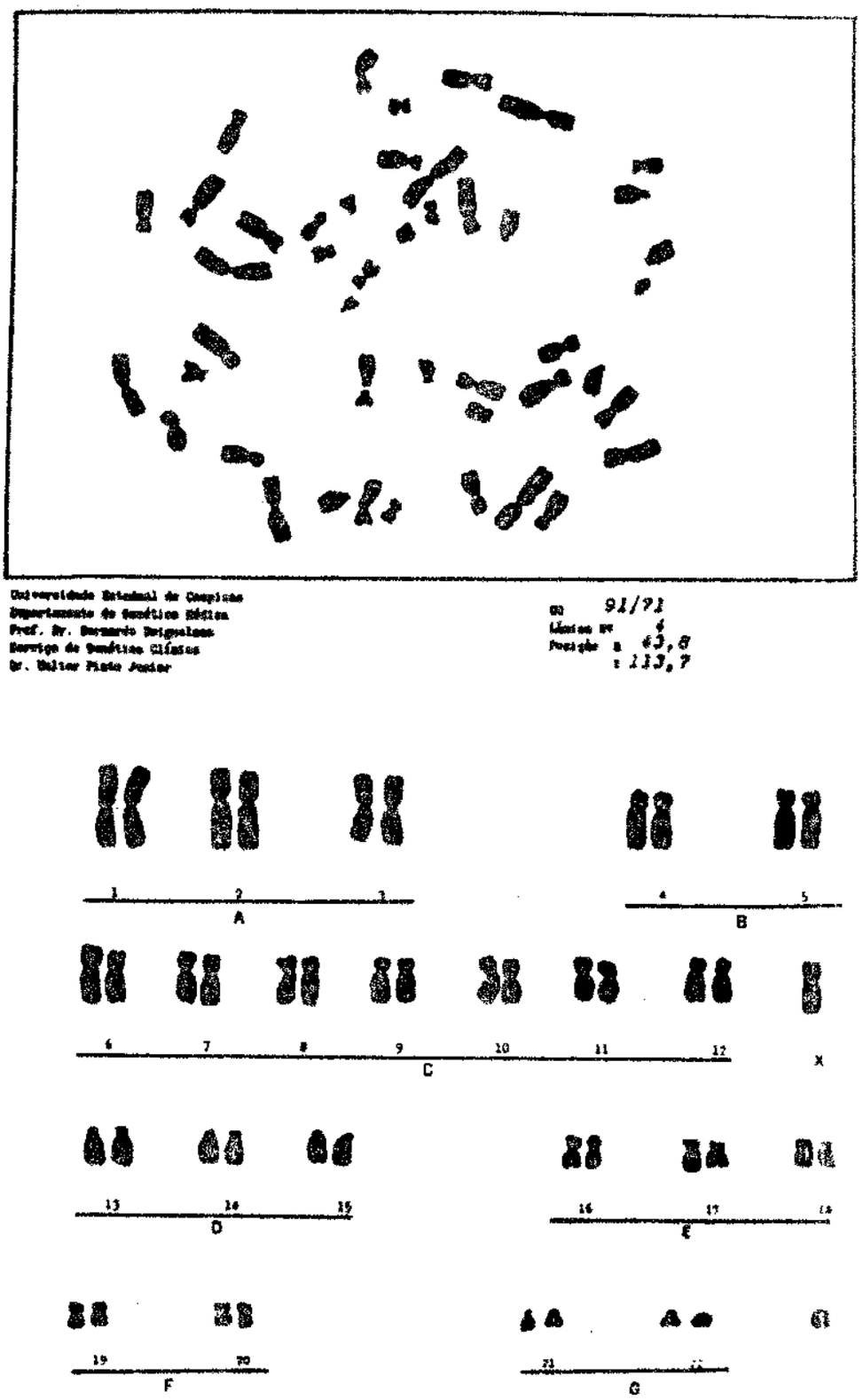


Fig. 20 - Fotomicrografia de uma metáfase representativa do cariótipo 46,XY do pai da propósita (elemento III-23 do heredograma da Fig.5) e seu respectivo cariograma.

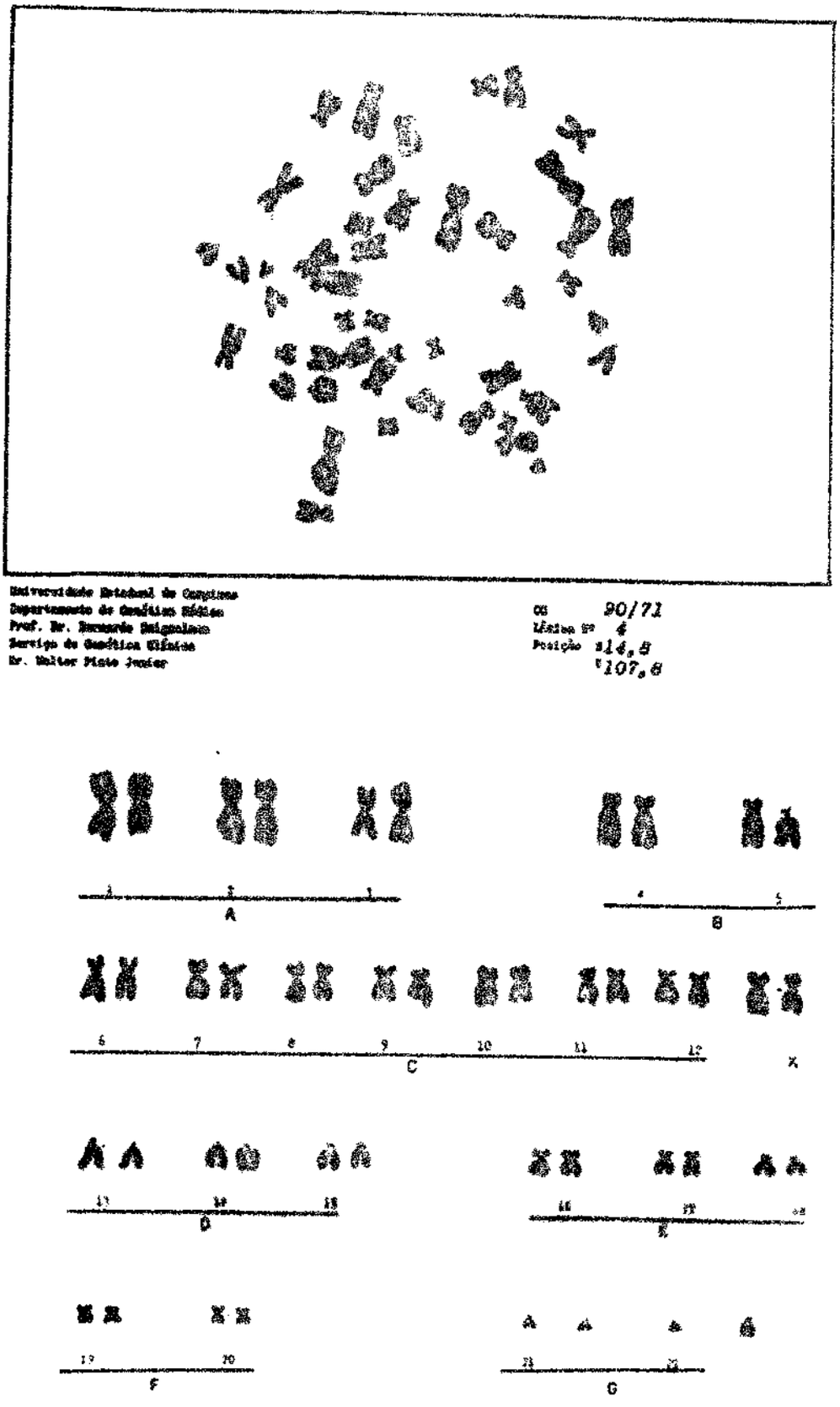


Fig. 21 - Fotomicrografia de uma metáfase representativa do cariótipo 46,XX,t(8p-;8q+) da mãe da propósita(elemento III-7 do heredograma da Fig.5) e seu respectivo cariograma.

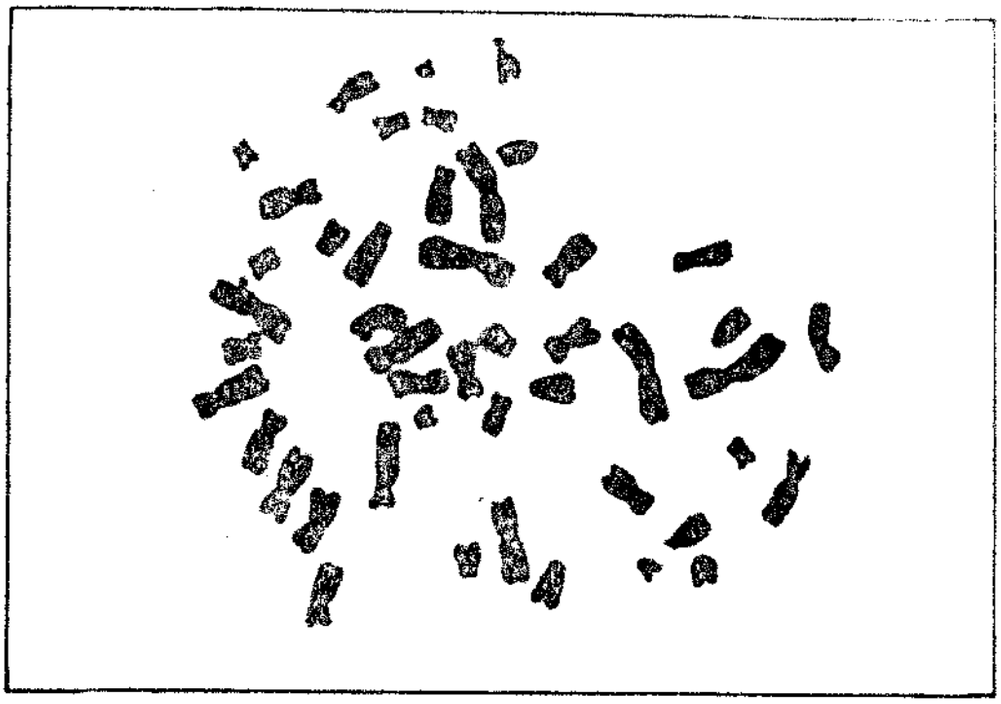
mica, concluiu-se a favor de uma translocação do tipo 46,XX, t(Bp-;Gq+), ou seja, translocação recíproca entre o braço menor de um cromossomo B e o braço maior de um cromossomo G.

Diante desse achado, foi realizado o estudo cariotípico do resto do núcleo familial, bem como de outros elementos da genealogia, consanguíneos de III-7, ou seja, da mãe da propósita. A Fig. 22 mostra uma metáfase representativa do cariótipo do indivíduo IV-5, irmã da propósita e é fácil notar que o cariótipo da mesma é muito semelhante ao de sua mãe. O estudo cariotípico do irmão (IV-8) e da irmã (IV-10) entretanto, não revelou anormalidade como se pode verificar nas Figs. 23 e 24. A mesma normalidade cariotípica foi verificada em relação aos avós maternos da propósita (II-5 e II-7) e seus tios maternos (III-14, III-16, III-17, III-18, III-19 e III-20), conforme se pode verificar nas metáfases representativas apresentadas nas Figs. 25 a 32.

A Tabela 3 apresenta os resultados das contagens cromossômicas efetuadas em todas as metáfases analisadas.

As provas autorradiográficas realizadas em metáfases da mãe (III-7) e irmã (IV-5) da propósita vieram a demonstrar que a deficiência assinalada como sendo em um cromossomo do grupo B podia ser melhor especificada. Isso porque, em metáfases selecionadas, verificou-se a presença de dois cromossomos normais do grupo B com incorporação tardia de timidina tritiada (cromossomos do par número 4) e dois cromossomos B com incorporação precoce de timidina (cromossomo do par número 5) um dos quais com deleção do braço menor (Figs. 33 e 34). Ficava claro, portanto, que o cromossomo do grupo B com deficiência do braço menor era do par número 5.

O passo seguinte foi a tentativa de individualização do cromossomo G envolvido na translocação. Para isso, investigou-se o padrão de bandeamento desse grupo cromossômico em culturas de leucócito do indivíduo III-7 (mãe), chegando-se à conclusão de que o cromossomo do grupo G envolvido na translocação era o de número 21. De fato, de acordo com as Figs. 35 e 36 pode-se verificar que existem dois cromossomos em que a faixa ou banda se localiza na região do centrômero,



Universidade Estadual de Campinas
Departamento de Genética Médica
Prof. Dr. Bernardo Beiguelman
Serviço de Genética Clínica
Dr. Walter Pinto Junior

CG 153/71
Lâmina Nº 1
Posição: B 56,5
V119,5

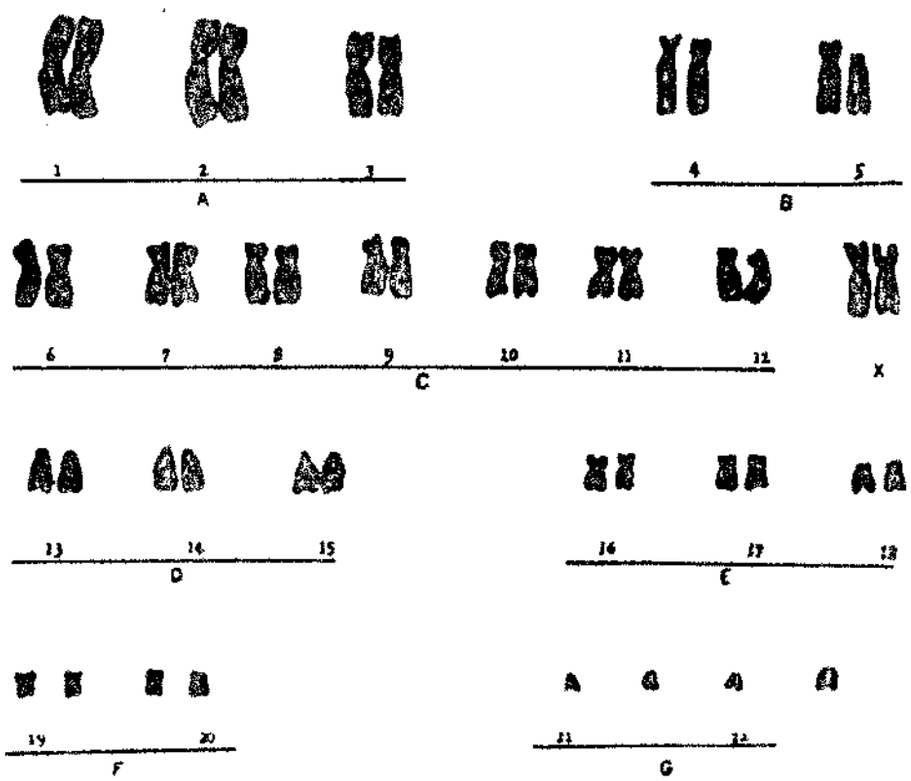


Fig. 22 - Fotomicrografia de uma metáfase representativa do cariótipo 46,XX,t(Bp-;Gq+) da irmã da propósita (elemento IV-5 do heredograma da Fig.5) e seu respectivo cariograma.

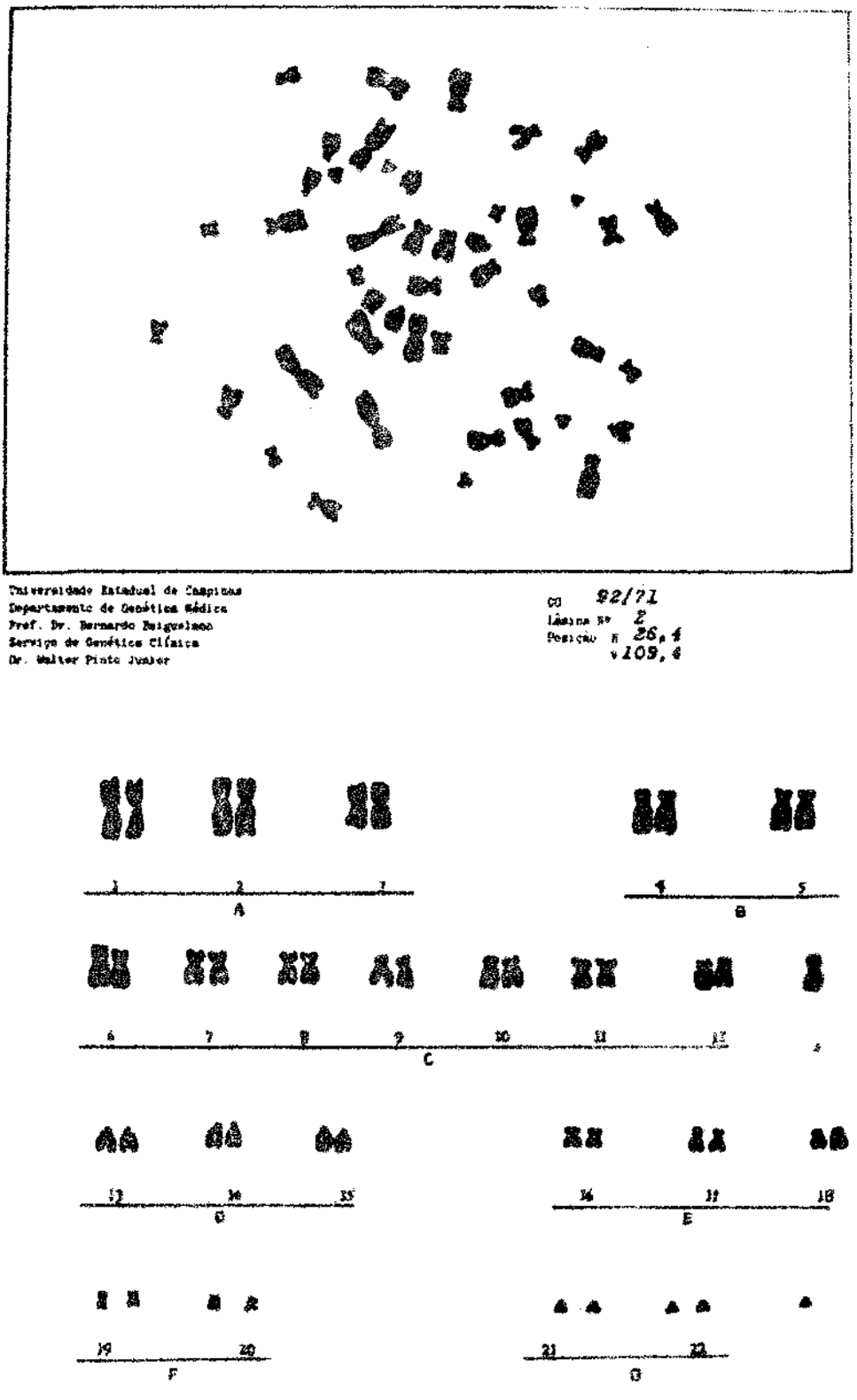


Fig. 23 - Fotomicrografia de uma metáfase representativa do cariótipo 46,XY do irmão da propósita (elemento IV-8 do heredograma da Fig.5) e seu respectivo cario - grama.

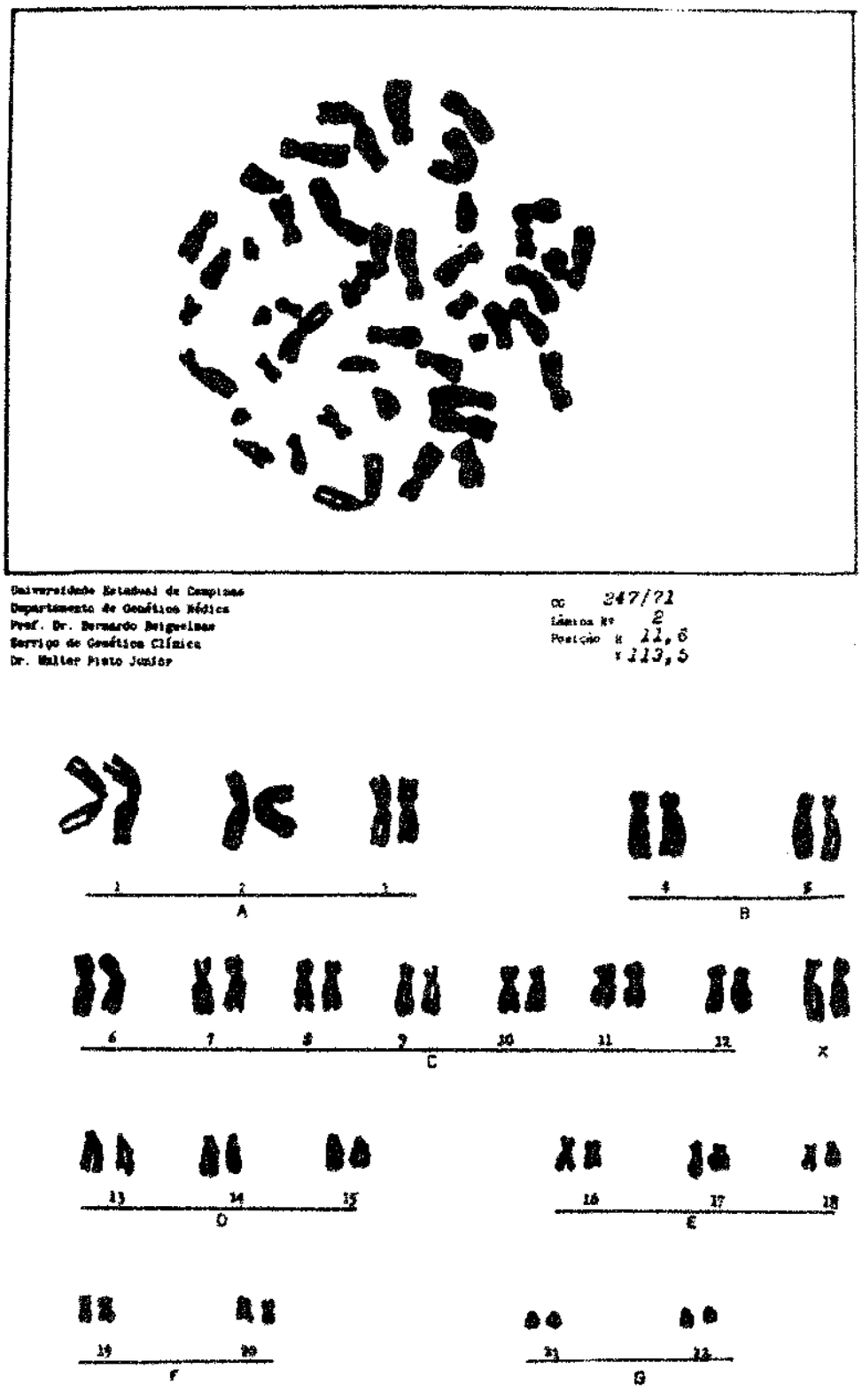


Fig. 24 - Fotomicrografia de uma metáfase representativa do cariótipo 46,XX da irmã da propósita (elemento IV-10 do heredograma da Fig.5) e seu respectivo cariograma.

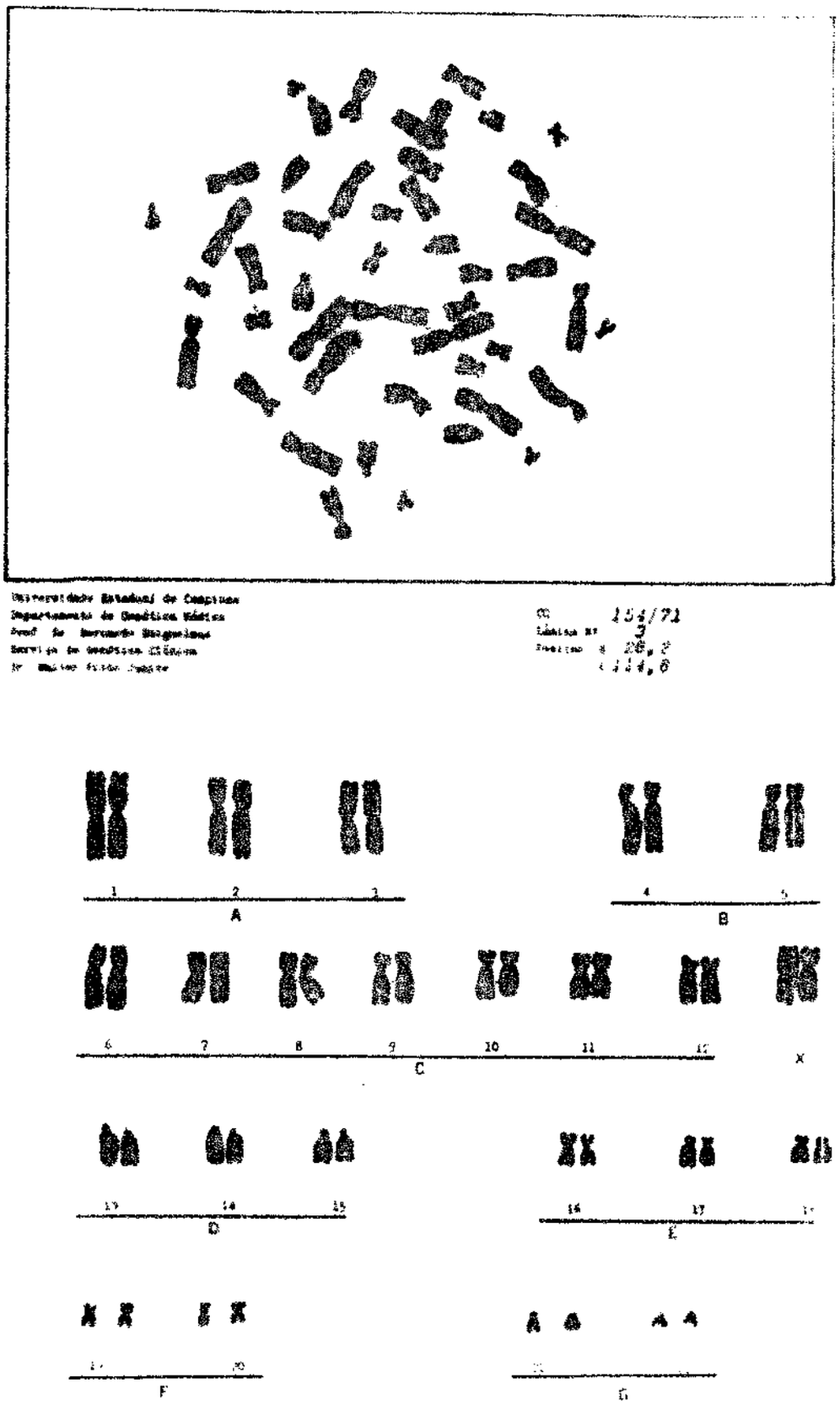


Fig. 25 - Fotomicrografia de uma metáfase representativa do cariótipo 46,XX da avó materna da propósita (elemento II-5 do heredograma da Fig.5) e seu respectivo cariograma.

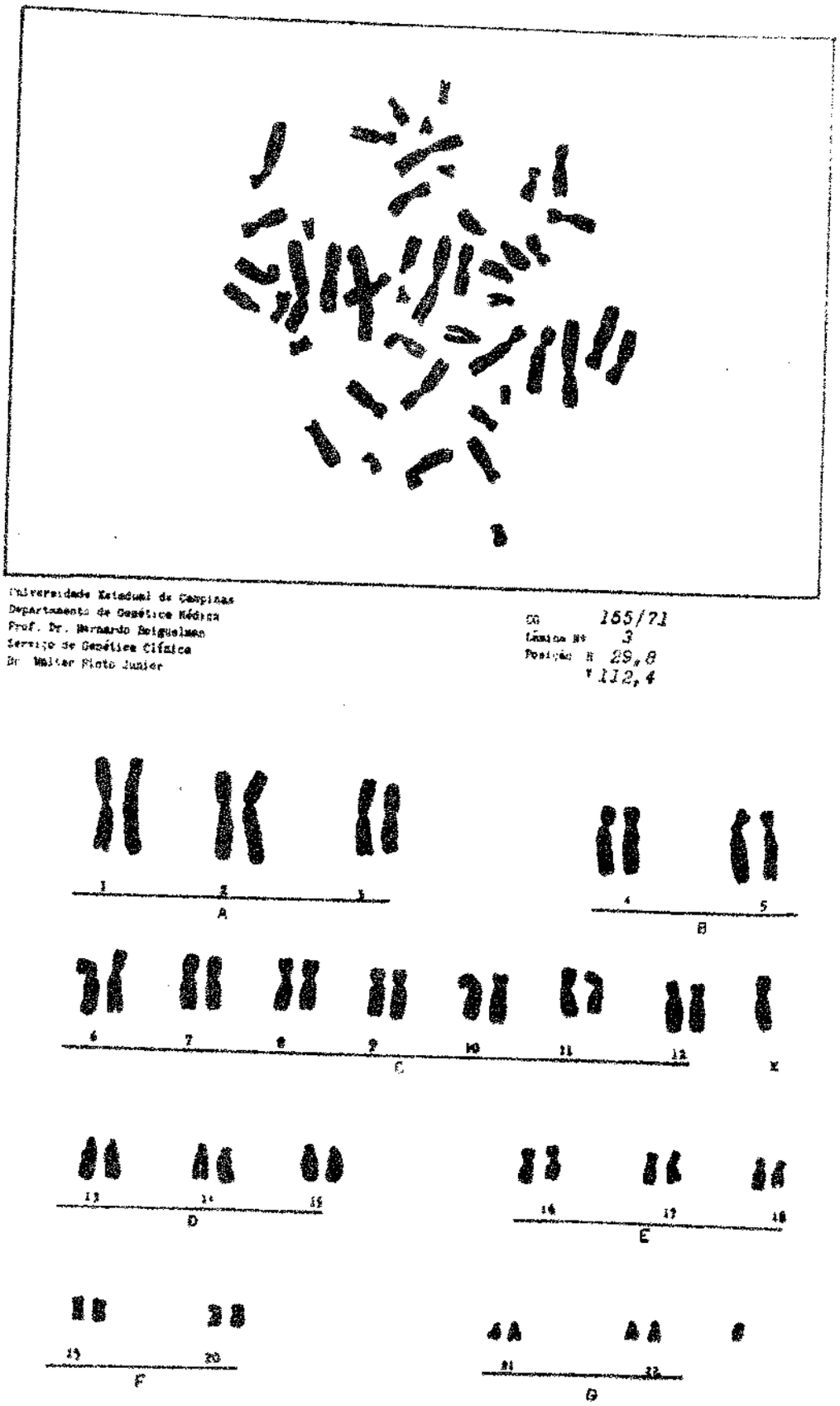
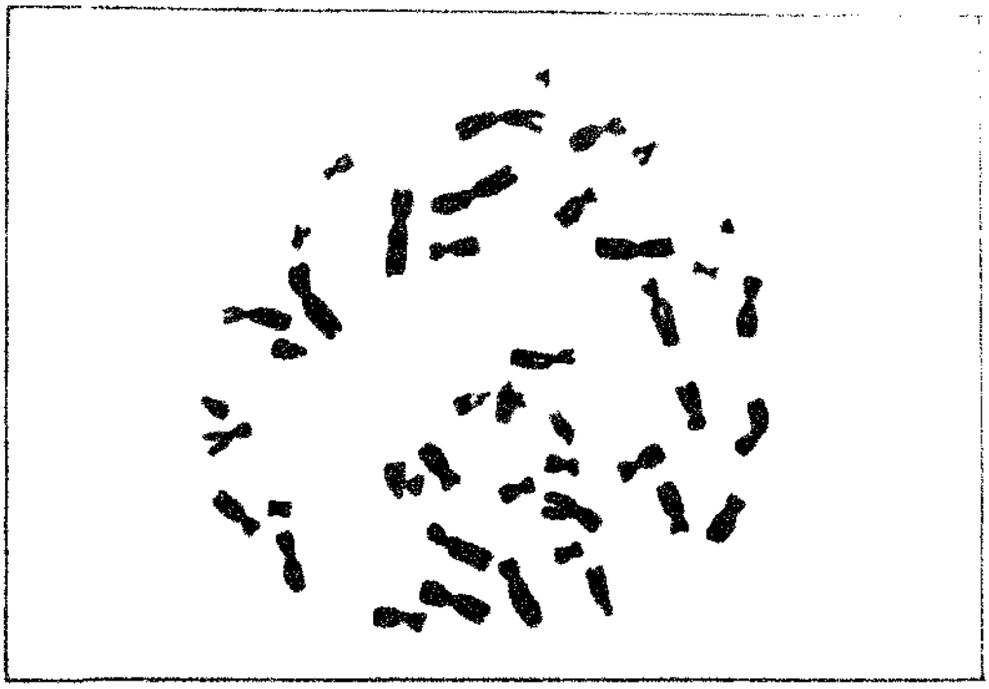


Fig. 26 - Fotomicrografia de uma metáfase representativa do cariótipo 46,XY do avô materno da propósita (elemento II-7 do heredograma da Fig.5) e seu respectivo cariograma.



Universidade Estadual de Campinas
Departamento de Genética Médica
Prof. Dr. Bernardo Beiguelman
Serviço de Genética Clínica
Dr. Walter Pinto Junior

CG 194/71
Lâmina Nº 6
Posição X 29,3
Y 206,5

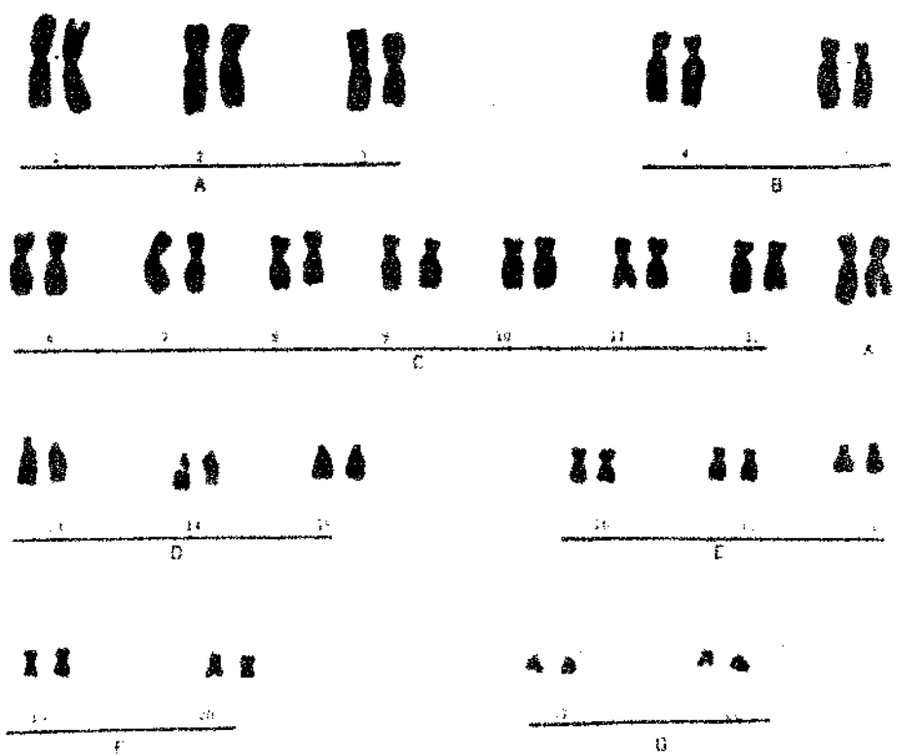


Fig. 27 - Fotomicrografia de uma metáfase representativa do cariótipo 46,XX do elemento III-14 do heredograma da Fig.5 (tia materna da propósita) e seu respectivo cariograma.

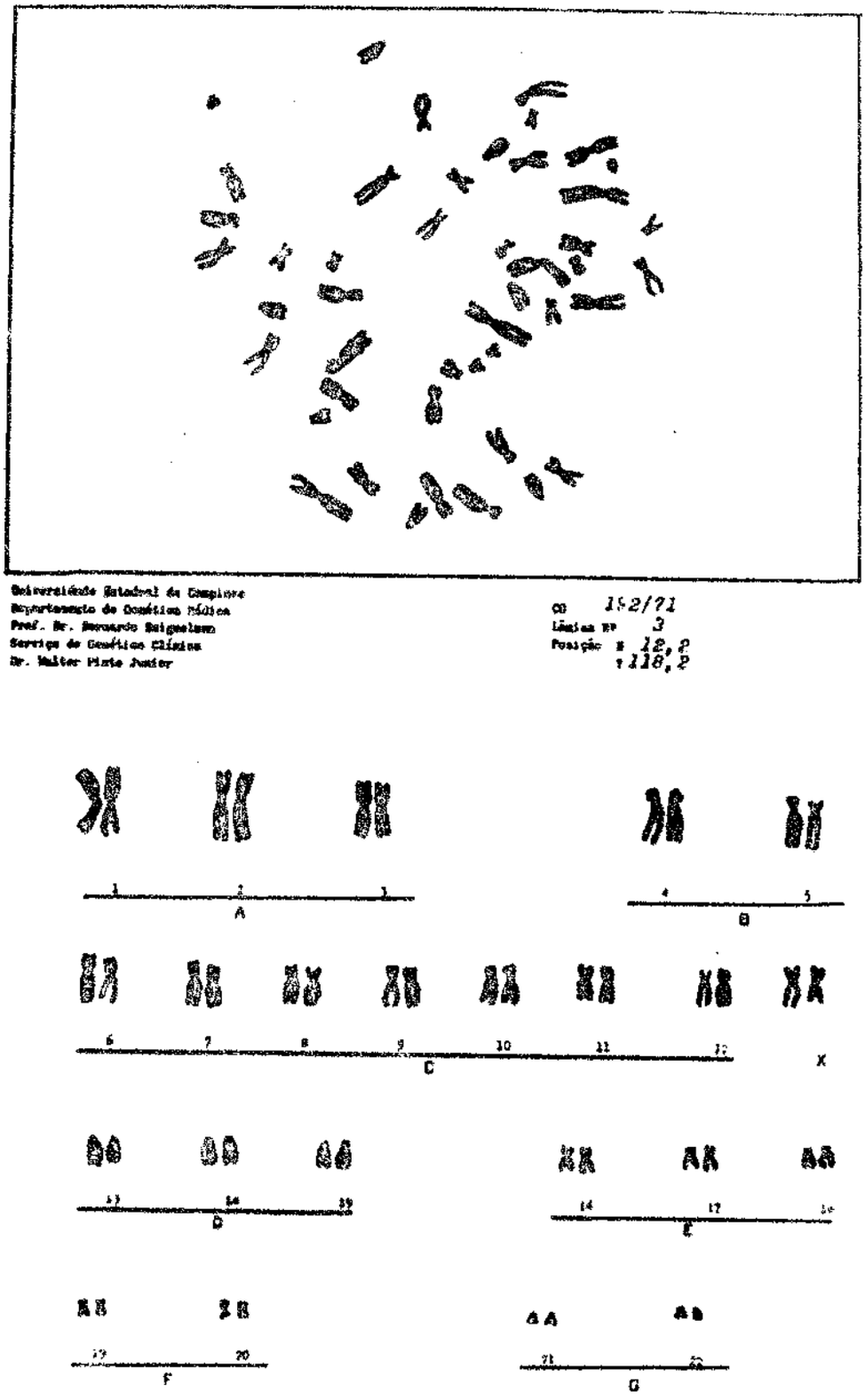


Fig. 28 - Fotomicrografia de uma metáfase representativa do cariótipo 46,XX do elemento III-16 do heredograma da Fig.5 (tia materna da propósita) e seu respectivo cariograma.

Universidade Estadual de Campinas
Departamento de Genética Médica
Prof. Dr. Bernardo Beiguelman
Serviço de Genética Clínica
Dr. Walter Pinto Junior

CG 195/71
Lâmina Nº 1
Posição X 38,5
Y 118,3

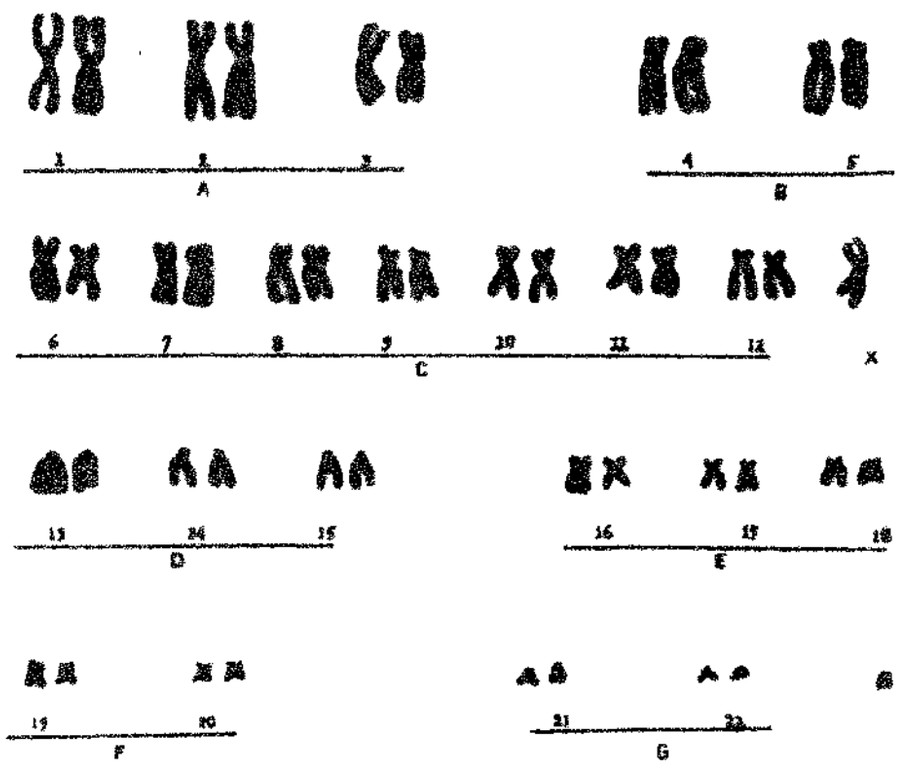
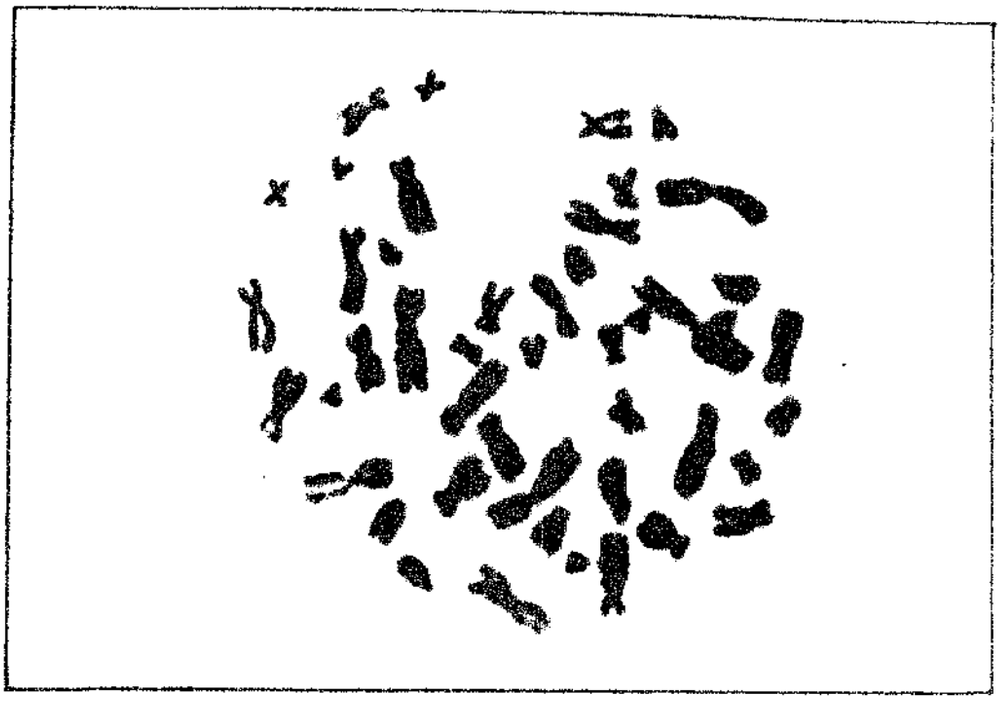


Fig. 29 - Fotomicrografia de uma metáfase representativa do cariótipo 46,XY do elemento III-17 do heredograma da Fig.5 (tio materno da propósita) e seu respectivo cariograma.



Universidade Estadual de Campinas
Departamento de Genética Médica
Prof. Dr. Bernardo Beiguelman
Serviço de Genética Clínica
Dr. Walter Pinto Junior

CG 196/71
Lâmina nº 5
Posição X 15,2
Y 100,2

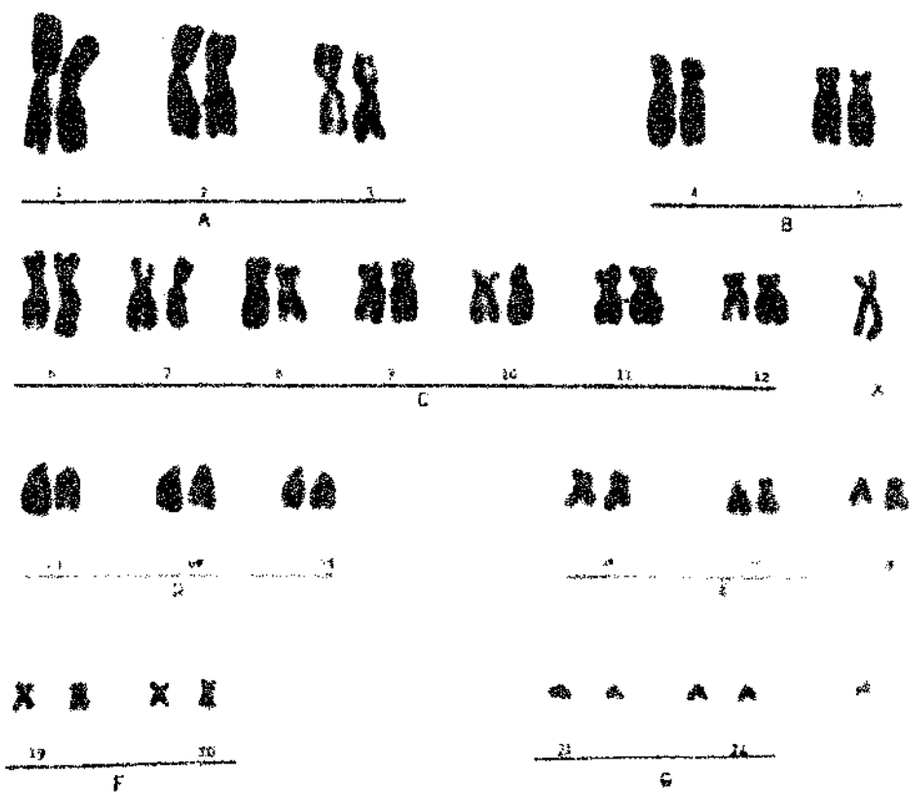
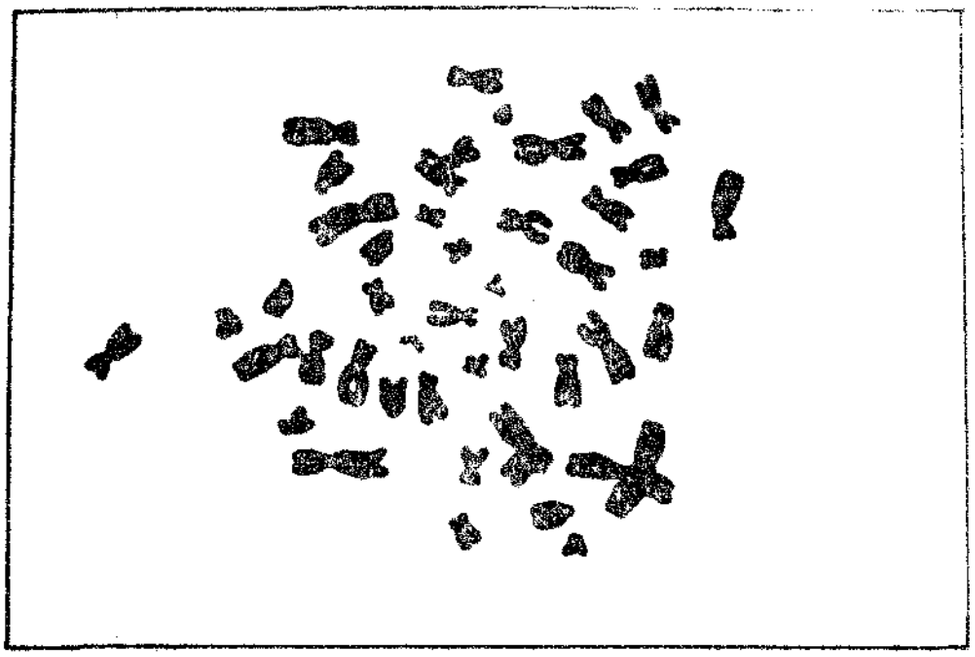


Fig. 30 - Fotomicrografia de uma metáfase representativa do cariótipo 46,XY do elemento III-18 do heredograma da Fig.5 (tio materno da propósita) e seu respectivo cariograma.



Universidade Estadual de Campinas
Departamento de Genética Médica
Prof. Dr. Bernardo Beiguelman
Serviço de Genética Clínica
Dr. Walter Pinto Junior

CG 193/71
Lâmina Nº 4
Posição 21,4
112,2

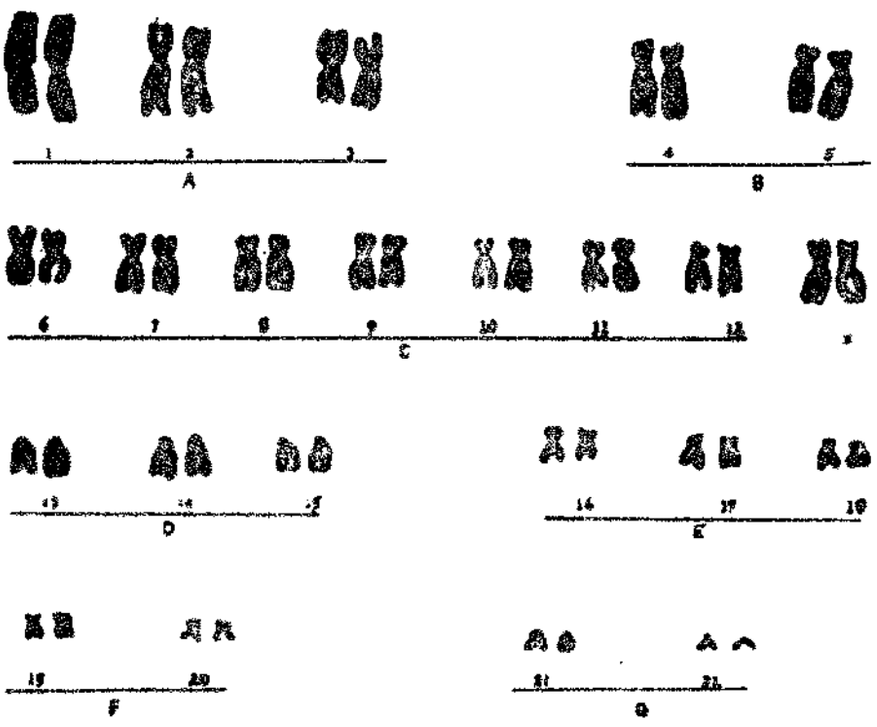
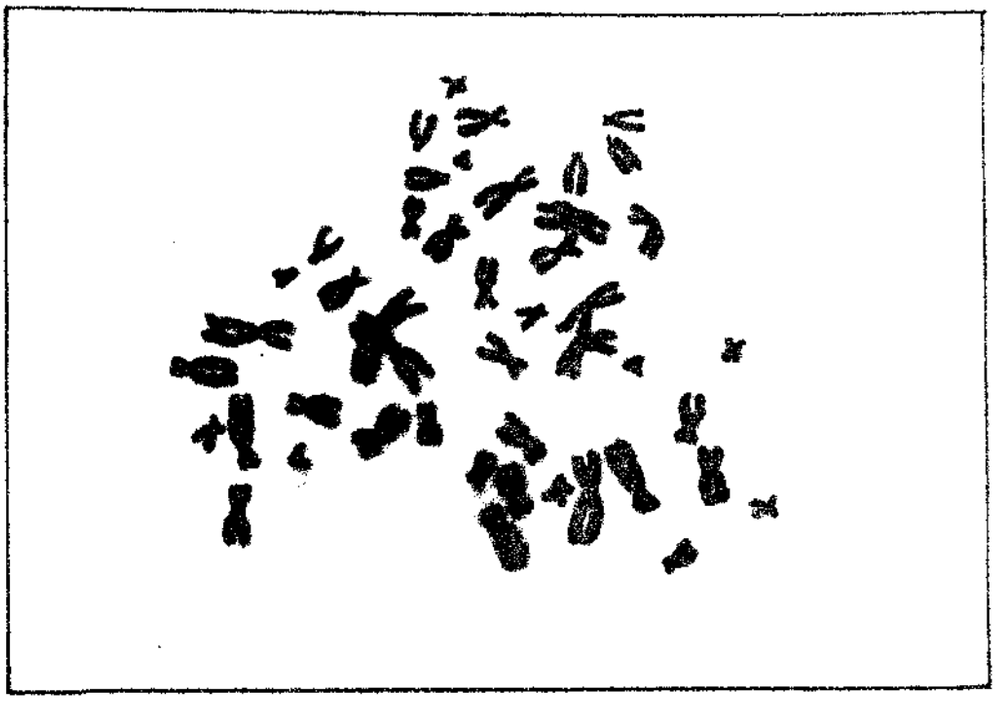


Fig. 31 - Fotomicrografia de uma metáfase representativa do cariótipo 46,XX do elemento III-19 do heredograma da Fig.5 (tia materna da propósita) e seu respectivo cariograma.



Universidade Estadual de Campinas
Departamento de Genética Médica
Prof. Dr. Bernardo Beiguelman
Serviço de Genética Clínica
Dr. Walter Pinto Junior

CG 191/71
Lâmina Nº 1
Posição X 40,8
Y 122,8

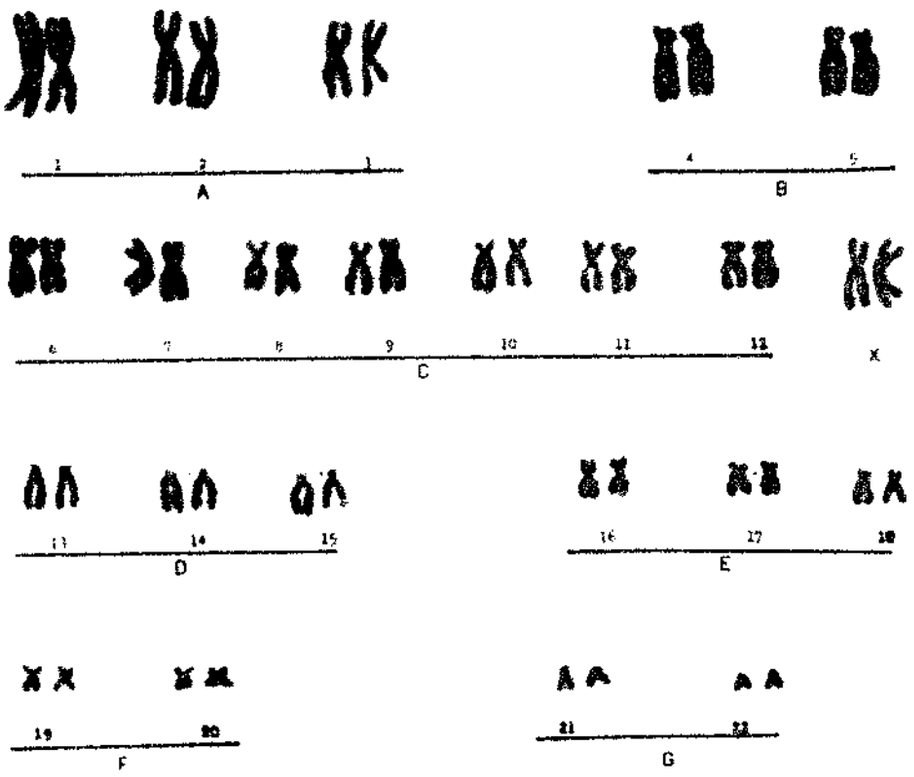


Fig. 32 - Fotomicrografia de uma metáfase representativa do cariótipo 46,XX do elemento III-20 do heredograma da Fig.5 (tia materna da propósita) e seu respectivo cariograma.

Tab. 3 - Resultados das análises de cariótipo da propósita IV-9 e de 14 consanguíneos da mesma, assinalados no heredograma da Fig. 5.

CASO	NÚMERO CROMOSSÔMICO							TOTAL DE METÁFASES		CARIÓTIPO
	<44	44	45	46	47	48	>48	CONTADAS	EMPARELHADAS	
A.L. (II-5)	-	-	2	65	6	-	-	73	10	46,XX
P.L. (II-7)	2	2	6	75	9	2	-	96	16	46,XY
M.H.P. (III-23)	-	1	2	50	-	-	-	53	5	46,XY
D.L.P. (III-7)	2	1	1	98	1	-	-	103	52	46,XX, t(Bp-;Gq+)
N.L. (III-14)	-	1	1	48	-	-	-	50	7	46,XX
C.L. (III-16)	-	-	1	41	-	-	-	42	5	46,XX
Au.L. (III-17)	-	1	-	41	-	-	-	42	6	46,XY
M.L. (III-18)	-	-	-	28	2	-	-	30	5	46,XY
R.L. (III-19)	-	2	-	30	-	-	1	33	5	46,XX
Am.L. (III-20)	-	-	1	37	-	-	-	38	6	46,XX
W.H.P. (IV-5)	-	-	-	56	2	-	-	58	33	46,XX, t(Bp-;Gq+)
L.H.P. (IV-6)	-	-	-	51	-	-	-	51	9	46,XX,Bp-
M.H.P.F9 (IV-8)	-	-	2	52	-	-	-	54	5	46,XY
M.H.P. (IV-9)	-	-	2	59	-	-	-	61	11	46,XX,Bp-
V.H.P. (IV-10)	-	-	-	29	1	-	-	30	5	46,XX

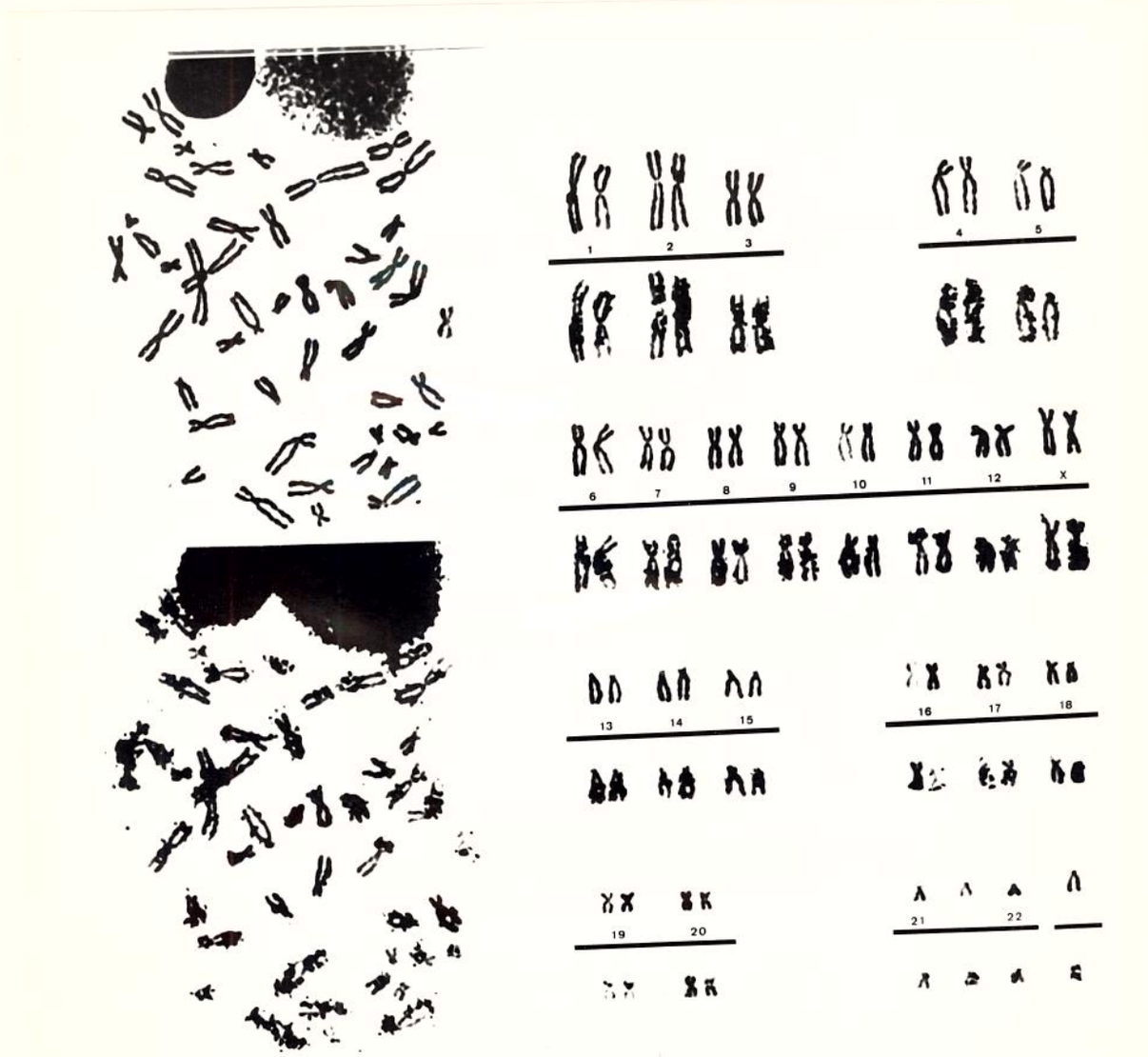


Fig. 33 - Análise autorradiográfica dos cromossomos da mãe da propósita (elemento III-7 do heredograma da Fig.5) . Notar nas partes superiores os cromossomos após a primeira coloração (cf. material e métodos) e nas inferiores, os cromossomos impregnados de timidina tritiada.

Metáfase	*Tratamento*	*Cromossomos do grupo B*		*Cromossomo Gq+*	*Cromossomos do grupo G*
		Nº 4	*Nº 5*		
1	*Sem timidina tritiada*				
	Com timidina tritiada				
2	*Sem timidina tritiada*				
	Com timidina tritiada				
3	*Sem timidina tritiada*				
	Com timidina tritiada				

Fig. 34 - Análise autorradiográfica dos cromossomos dos grupos B e G e do cromossomo Gq+. Notar nos cromossomos de três metáfases tomadas para exemplo, a maior impregnação de timidina tritiada no par que não envolve deficiência cromossômica (condensação cromatínica tardia), a qual serve para identificá-lo como sendo o de número 4.

Universidade Estadual de Campinas
Departamento de Genética Médica
Prof. Dr. Bernardo Beiguelman
Serviço de Genética Clínica
Dr. Walter Pinto Junior

CG 90
Lâmina Nº 13
Posição H - 50.7
V - 111.1

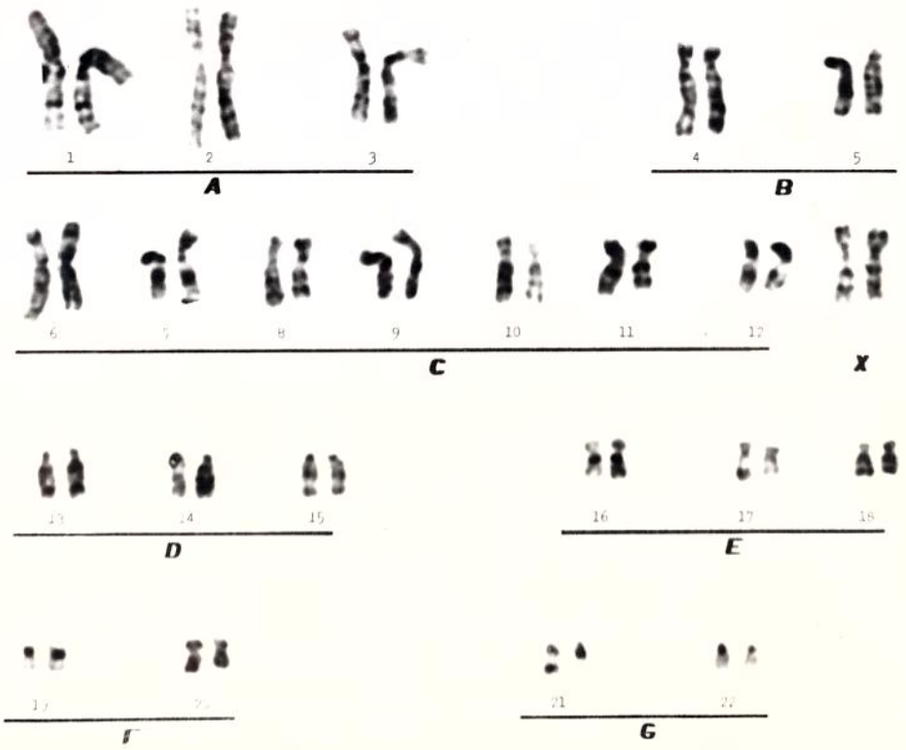


Fig. 35 - Fotomicrografia de uma metáfase submetida à técnica de bandeamento, representativa do cariótipo do elemento III-7 (mãe da propósita), que revela ser o mesmo do tipo 46,XX,t(5p-;21q+).

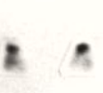
Metáfase	Cromossomo			
	Nº 4	Nº 5	Nº 21	Nº 22
1				
2				
3				
4				

Fig. 36 - Identificação dos cromossomos Bp- e Gq+ como sendo 5p- e 21q+, através da técnica de bandeamento dos cromossomos de III-7 (mãe da propósita).

ficando o resto do cromossomo praticamente sem bandas.Tais cromossomos são os do par número 22. Nessas figuras aparece, também, um cromossomo com uma grande faixa escura na região proximal do braço maior, ficando uma pequena porção distal, praticamente sem coloração. Esse é um cromossomo do par número 21. Quanto aos cromossomos do par número 5, as Figs. 35 e 36 indicam que os mesmos são caracterizados, principalmente pela faixa com coloração mais intensa, localizada na região mediana do braço maior. Um deles, cujo braço menor não sofreu deficiência mostra uma banda na sua porção distal. É essa banda que se encontra na porção distal do cromossomo acrocêntrico pequeno que sofreu translocação. Visto que os dois cromossomos do par número 22 se apresentam caracterizados através de sua banda típica e que só existe um cromossomo 21 característico, é evidente que o acrocêntrico translocado é um cromossomo 21.

Com a intenção de afastar problemas de ilegitimidade e a fim de verificar uma eventual associação entre grupos sanguíneos e as alterações encontradas, realizou-se a pesquisa de grupos sanguíneos e das substâncias grupo-específicas na saliva dos elementos submetidos à investigação do cariótipo. Os resultados de tais exames acham-se expressos no heredograma da Fig. 37 sob cada um dos símbolos representativos dos elementos que o constituem.

As impressões palmares desses elementos encontram-se representados no heredograma da Fig.38.

III.2 - RESULTADOS DAS ANÁLISES FEITAS NA CASUÍSTICA PUBLICADA

Para maior clareza da apresentação da análise da casuística,sem prejudicar a citação das fontes bibliográficas consultadas, o autor se permitiu, nessa parte da tese, mencioná-las pelo número de ordem, ao invés de citar os nomes dos autores e a data de publicação. O eventual desconforto que tal atitude traz, provocando maior manuseio

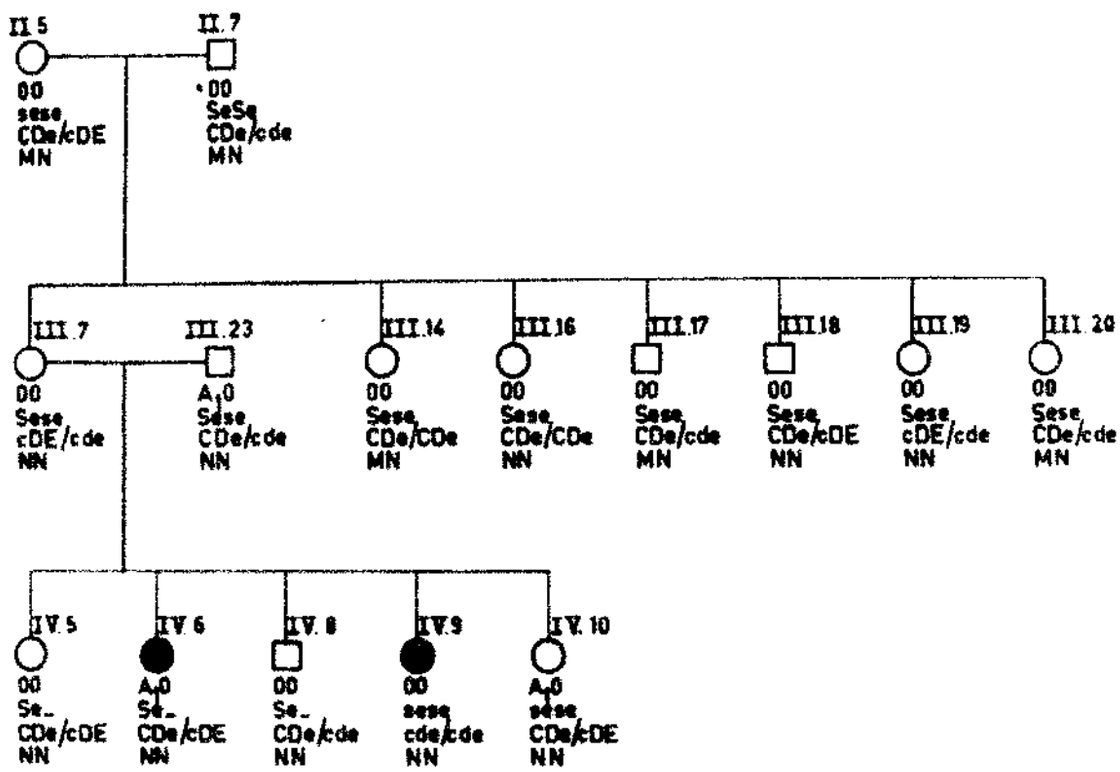


Fig. 37 - Parte do heredograma da Fig.5 mostrando os grupos sanguíneos (genótipos prováveis) dos sistemas ABO, secretor, Rh e MNSs dos 15 membros da genealogia que tiveram seus cariótipos analisados.

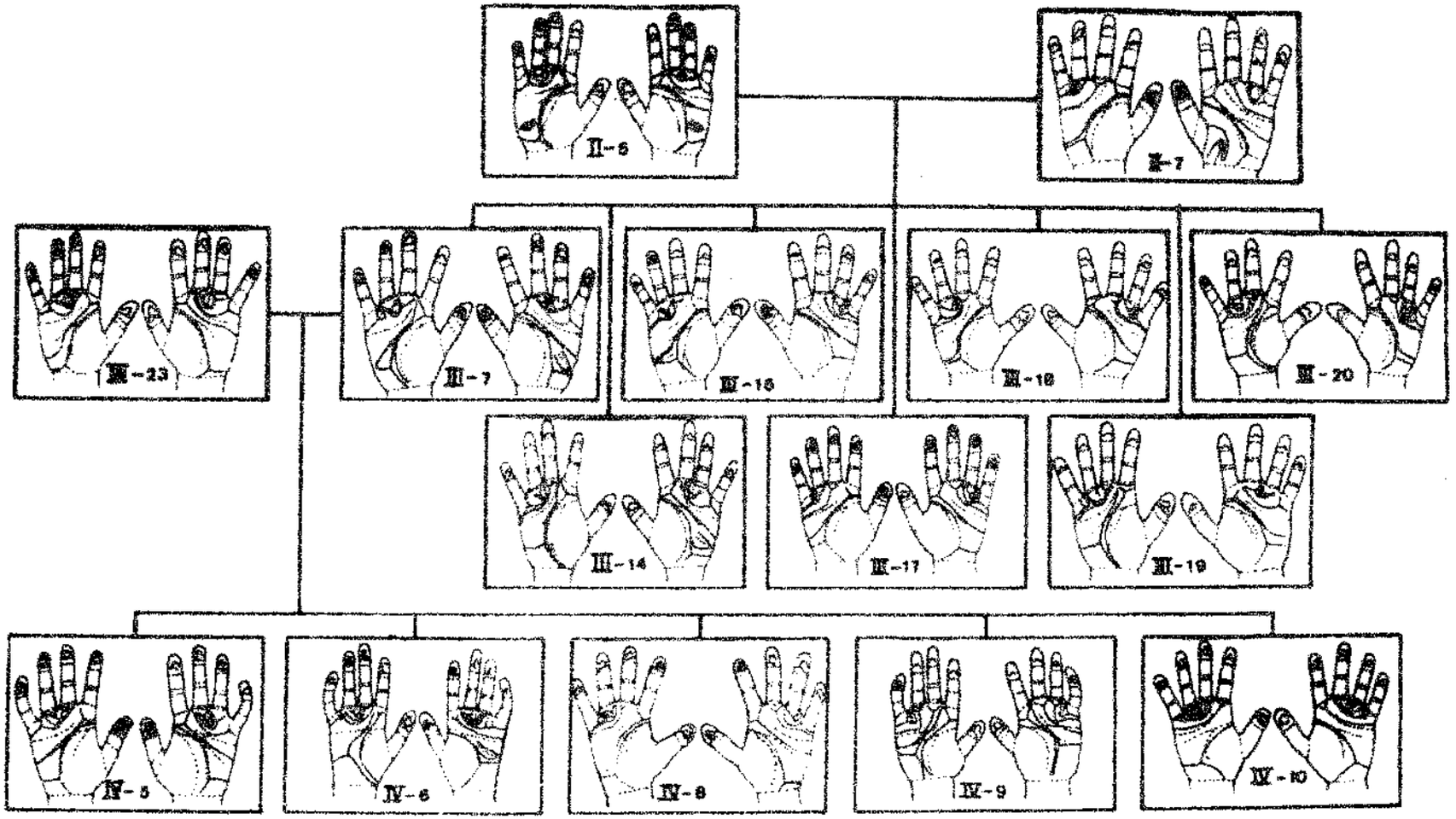


Fig. 38 - Resumo gráfico do estudo dermatoglífico dígito palmar efetuado nos 15 indivíduos apresentados no heredograma da Fig. 37.

das páginas pelo leitor enteressado nas fontes bibliográficas citadas nas referências, é,talvez, compensado pela clareza e continuidade da apresentaçao dos dados.

Para a análise das informações a respeito da síndrome do "cri du chat" adotou-se a critério de grupar os casos nas seguintes classes:

Classe I - Casos com deficiência 5p-, cujos pais revelaram cariótipo normal (2, 4, 12, 16, 21, 27, 30, 34,51 55, 57, 65, 66, 67, 70, 73, 76, 81, 84, 85, 87, 88, 89, 93, 103, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 124, 126, 138 e 139).

Classe II - Casos com deficiência 5p-, cuja mãe ou o pai revelaram translocação equilibrada (19, 52, 68,69, 72, 79, 88, 95, 118 e 142).

Classe III - Casos com quadro clínico da síndrome, mas com outras aberrações além da deficiência 5p- (3 , 20, 23, 33, 62, 88, 94, 111, 112, 119, 127, 142 e 143).

Classe IV - Casos com deficiência 5p- com apenas um ou nenhum dos progenitores investigados ao nível citogenético, ou com a mãe apresentando mosaicismo (10, 11, 16,17, 18, 24, 26, 29, 32, 36, 40, 48, 56, 61, 74, 76, 77, 83, 88, 102, 104, 117, 120, 128, 133, 134, 136, 141 e 144).

III.2.1 - Idade dos progenitores

Dentre os 111 casos descritos, a idade da mãe ao gerar a primeira criança afetada pela síndrome do " cri du chat" é referida em 99 casos e não foi referida em relação a 7 pacientes (18, 34, 68, 69, 87, 95 e 141). Foi referida a idade do pai em 94 pacientes e a omissão da mesma foi feita em relação a 12 pacientes (18, 29, 32, 34, 36, 68, 69, 87, 95, 104, 120 e 141). A distribuição da idade dos progenitores ao gerar a primeira criança afetada pela síndrome é apresentada na Tabela 4.

A Tabela 5 mostra os valores necessários para o cálculo da média,do desvio padrão e do intervalo de confiança ao nível de 95% de probabilidade, em relação à idade dos progenitores da Classe I e do total da amostra.

Tab. 4 - Distribuição das mães e pais de casos com síndrome do "cri du chat" segundo a idade ao gerar a primeira criança afetada, quando os casos são grupados nas seguintes classes: I - Casos com deficiência 5p- cujos pais revelaram cariótipo normal; II - Casos com deficiência 5p- cuja mãe ou pai revelaram translocação equilibrada; III - Casos com quadro clínico da síndrome, mas com outras aberrações além da deficiência 5p-; IV - Casos com deficiência 5p- com apenas um ou nenhum dos progenitores investigados ao nível citogenético, ou com a mãe apresentando mosaicismo.

IDADE	MÃES					PAIS				
	I	II	III	IV	TOTAL	I	II	III	IV	TOTAL
18	-	1	-	3	4	-	-	-	-	-
19	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-
20	1	-	1	3	5	-	1	-	1	2
21	2	-	2	1	5	-	-	-	1	1
22	1	1	1	2	5	-	-	-	-	-
23	2	1	1	1	5	-	-	2	1	3
24	7	1	1	2	11	3	-	2	-	5
25	2	-	-	4	6	2	-	1	-	3
26	2	-	1	2	5	4	1	1	2	8
27	-	1	2	3	6	3	2	2	3	10
28	1	-	1	2	4	3	-	-	1	4
29	1	-	1	2	4	-	-	-	3	3
30	7	-	-	3	10	3	-	-	1	4
31	2	-	1	1	4	2	-	-	2	4
32	4	1	-	-	5	5	-	-	4	9
33	2	-	-	1	3	2	-	1	-	3
34	1	-	-	1	2	2	-	-	3	5
35	1	-	-	-	1	1	2	1	2	6
36	2	-	-	1	3	1	1	2	1	5
37	2	1	-	-	3	3	-	-	1	4
38	1	-	-	-	1	1	-	-	2	3
39	-	-	-	1	1	3	-	-	1	4
40	-	-	-	1	1	-	-	-	1	1
41	-	2	-	1	3	-	-	-	-	-
42	-	-	-	-	-	2	-	-	-	2
43	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-
44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45	-	-	-	-	-	-	1	1	-	2
46	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
47	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
48	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
TOTAL	42	9	13	33	99	42	9	13	28	94

Como se pode verificar na Tab.5, esse limite vai de 20 a 44 anos para os pais e de 16 a 40 anos para as mães, abrangendo quase todas as faixas etárias de fertilidade. Se as idades forem distribuidas em gráficos, tanto os

Tab. 5 - Informações necessárias para o cálculo da média, do desvio padrão e intervalo de confiança (95%) em relação à idade dos progenitores ao gerar a primeira criança com a síndrome do "cri du chat", segundo o sexo do progenitor, na Classe ((progenitores de casos com a deficiência 5p-, cujo cariótipo não apresentou anormalidade) e no total de progenitores de casos com a síndrome do "cri du chat".

CLASSES		n	Σx	Σx^2	S.Q.	$s^2(x)$	$s(x)$	$\bar{x}$	INTERVALO DE CONFIANÇA
PAI	CLASSE I	42	1.351	44.941	1.483,83	36,19	6,01	32,17	20,03 — 44,31
	TOTAL	94	2.966	97.130	3.543,23	38,10	6,17	31,55	19,33 — 43,77
MÃE	CLASSE I	42	1.195	35.095	1.094,40	26,69	5,17	28,45	18,01 — 38,89
	TOTAL	99	2.743	79.487	3.486,51	35,58	5,96	27,71	15,90 — 39,52

pais quanto as mães (Fig.39) apresentam uma antimoda mais acentuada aos 29 anos, o que pode sugerir heterogeneidade. É inte-

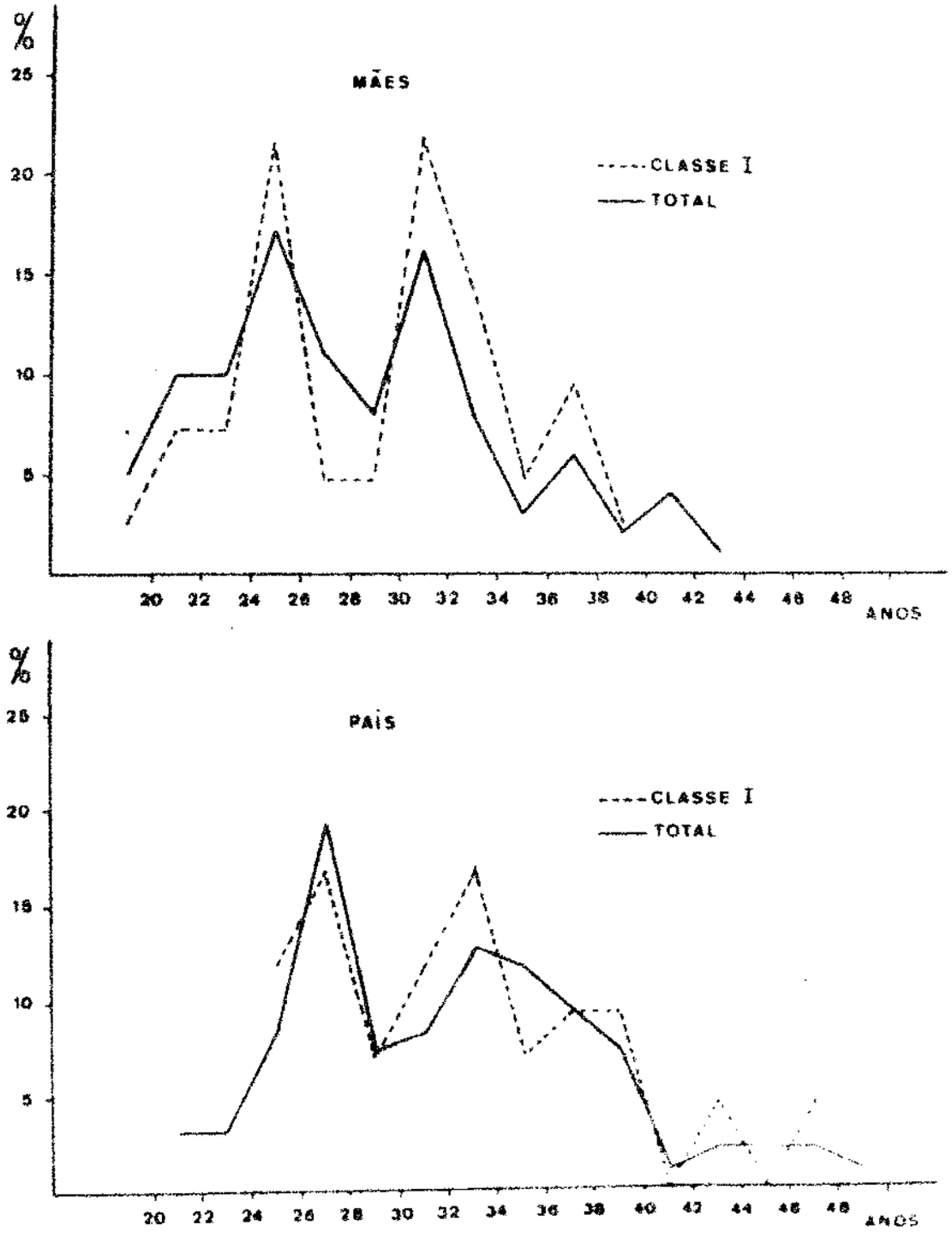


Fig. 39 - Gráfico da distribuição da idade dos progenitores de casos com síndrome do "cri du chat" ao gerar a primeira criança afetada. As idades dos progenitores com cariótipo normal (classe I) foram postas em evidência.

ressante notar, também, que a inclusão dos casos resultantes de translocação (grupo II) e mosaicismo (grupo III), não altera a sugestão de bimodalidade da distribuição indicada pelo grupo I.

A explicação para a ocorrência de uma moda entre os progenitores jovens poderia estar relacionada à exposição a radiações ou à ingestão de drogas ou a outros fatores predisponentes. Fala a favor disso, a história de exposição à radiação dos progenitores de quatro casos (23, 70, 124 e 128) e de uso de drogas pelos progenitores de outro (21).

III.2.2 - Duração da gestação

A distribuição da duração da gestação, em semanas, de 90 casos de síndrome do "cri du chat" é apresentada na Tabela 6. Essa informação não foi mencionada em 21 descrições (16, 18, 27, 33, 48, 68, 69, 72, 110, 112, 118, 126, 128e141).

Tab. 6 - Distribuição dos casos de síndrome do "cri du chat" segundo a duração da gestação em semanas, quando os mesmos são grupados nas seguintes classes: I - Casos com deficiência 5p- cujos pais revelaram cariótipo normal; II - Casos com deficiência 5p- cuja mãe ou pai revelaram translocação equilibrada; III - Casos com quadro clínico da síndrome mas com outras aberrações, além da deficiência 5p-; IV - Casos mostrando deficiência 5p- e com apenas um ou nenhum dos progenitores investigados ao nível citogenético, ou com a mãe apresentando mosaicismo.

CLASSE	NÚMERO DE SEMANAS													TOTAL
	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	
I	1	-	1	-	-	4	2	2	21	3	4	1	1	40
II	-	-	-	-	2	-	-	-	10	-	-	-	-	12
III	-	-	-	-	1	-	2	-	8	-	-	1	-	12
IV	-	-	-	-	2	3	3	2	12	2	1	-	1	26
TOTAL	1	-	1	-	5	7	7	4	51	5	5	2	2	90

É fácil verificar na Tabela 6, que o maior número de casos coincide com a duração normal da gravidez, ou seja, 40 semanas.

As informações a respeito da duração de gestação , nem sempre são fidedignas. Em consequência da própria técnica de averiguação retrospectiva, pequenas variações em torno do valor modal podem levar, seja a gestante, seja o obstetra, a assinalar valores diferentes dos reais. Em vista disso, os casos foram subdivididos em prematuros, normais e pós maduros, segundo o tempo de gestação de, respectivamente, 37 semanas ou menos, 38 a 42 semanas e 43 semanas ou mais, de acordo com as recomendações aceitas internacionalmente e referidas por REZENDE (1960). Seguindo essa subdivisão, pode-se extrair dos dados da Tabela 6 que 14 gestações (15,55%) devem ser consideradas prematuras e somente 4 gestações (4,44%) devem ser consideradas pós-maduras.

III.2.3 - Razão de sexo

A Tabela 7 apresenta os 111 casos de síndrome do "cri du chat" descritos na literatura, distribuídos segundo o sexo e as classes I a IV.

Tab. 7 - Distribuição dos pacientes com síndrome do "cri du chat" segundo o sexo e as seguintes classes: I - Casos com deficiência 5p-, cujos pais revelaram cariótipo normal; II - Casos com deficiência 5p-, cuja mãe ou pai revelaram translocação equilibrada; III- Casos com quadro clínico da síndrome, mas com outras aberrações além da deficiência 5p-; IV - Casos com deficiência 5p- com apenas um ou nenhum dos progenitores investigados ao nível citogenético,ou com a mãe apresentando mosaicismo.

SEXO	CLASSES				TOTAL
	I	II	III	IV	
Masculino	18	9	4	17	48
Feminino	26	8	9	20	63
TOTAL	44	17	13	37	111

O excesso de indivíduos do sexo feminino verificado nos dados da literatura (63 F : 48 M) não tem, entretanto, significação estatística, já que a hipótese nula de igualdade das proporções, isto é, razão de sexo 1:1 não pôde ser

afastada (χ^2 = 1,52; 1 G.L.; 0,20 < P < 0,30).

III.2.4 - Peso

A Tabela 8 apresenta a distribuição do peso ao nascer de 104 casos de síndrome do "cri du chat" já que houve omissão desse dado em sete casos (16, 20, 27, 68, 69, 87 e139). Dessa tabela e do gráfico da Fig.40, pode-se extrair que 16 pacientes do sexo masculino (35,56%) e 29 do sexo feminino (49,15%) revelaram peso igual ou inferior a 2.500 g ao nascer. Tal valor é considerado pela Organização Mundial de Saúde - (1961 - cf. REZENDE, 1969) como limite superior para considerar um recém-nascido como tendo baixo peso.

Os percentuais de baixo peso ao nascer entre as crianças com síndrome do "cri du chat" foram várias vezes maiores do que os verificados entre os récem-nascidos da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Entre estes, o autor, em colaboração com outros (BEIGUELMAN et al., 1968) assinalou percentuais de 8,5% e 8,2% entre os récem-nascidos do sexo masculino e feminino respectivamente.

A Tabela 9 mostra a comparação de médias do peso ao nascer entre as classes I e II, e entre os sexos, depois de extrair a raiz cúbica dos dados originais. É fácil notar, pelos valores de t obtidos, que não há diferença significante entre as classes, dentro de cada sexo, embora haja diferença entre os sexos quanto ao peso ao nascer. A Tabela 9 apresenta, ainda, as médias do peso ao nascer em cada classe e no total, segundo o sexo, bem como os intervalos de confiança desses valores com probabilidade de 95%. Esses valores foram calculados em gramas.

Apesar de conscientes das distorções que podem ser introduzidas na análise da evolução do desenvolvimento ponderal a partir de dados incompletos e heterogêneos, aventuramo-nos a apresentar a Tabela 10 e a Figura 41 preparada a partir dessa tabela. Tais dados, se referem a idades até os 13 anos e foram comparados aos de NELSON et al. (1969) a respeito de crianças normais.

Tab. 8 - Distribuição dos casos de síndrome do "cri du chat" segundo o peso em gramas ao nascer e o sexo, quando os mesmos são grupados nas seguintes classes: I - Casos com deficiência 5p-, cujos pais revelaram ter cariótipo normal; II - Casos com deficiência 5p- , cuja mãe ou pai revelaram translocação equilibrada; III - Casos com quadro clínico da síndrome, mas com outras aberrações cromossômicas além da deficiência 5p-; IV - Casos mostrando deficiência 5p- com apenas um ou nenhum dos progenitores investigados ao nível citogenético, ou com a mãe apresentando mosaicismo.

SEXO MASCULINO				SEXO FEMININO			
I	II	III	IV	I	II	III	IV
1510	2460	2430	2000	1500	2400	1440	1700
1660	2480	2500	2200	1590	2415	2000	2000
2440	2610	3200	2270	1600	2585	2000	2125
2450	2780		2297	1800	3110	2140	2280
2500	2850		2360	2000	3450	2490	2388
2620	3060		2470	2000	3500	2750	2400
2650	3500		2500	2090		3000	2410
2750	3600		2608	2160		3140	2500
2800			2610	2296		3500	2523
3000			2700	2300			2580
3150			2720	2300			2620
3200			2800	2480			2650
3250			2835	2500			2770
3300			3000	2500			2900
3400			3130	2550			2950
3570			3170	2640			3150
4082			3400	2760			3170
				2800			3180
				2870			3250
				2950			
				3000			
				3050			
				3100			
				3280			
				3500			

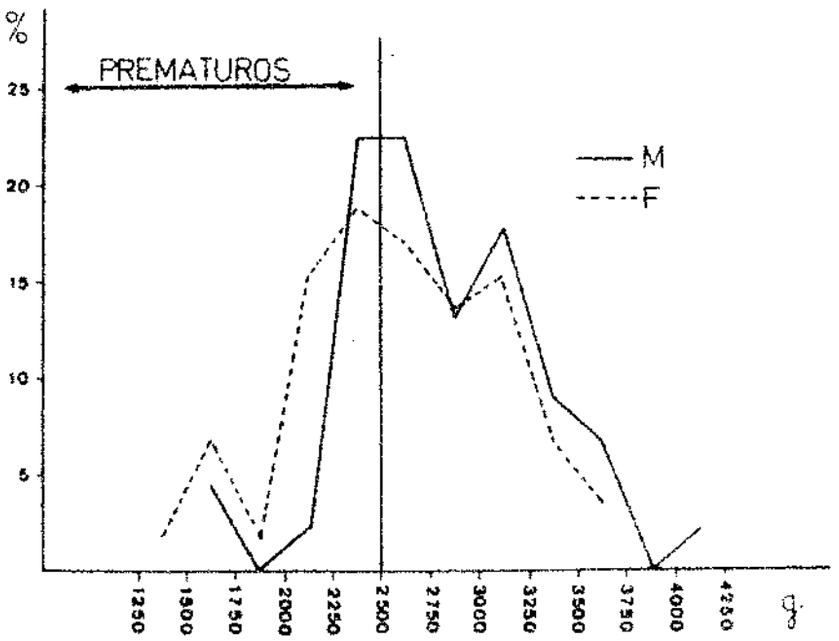


Fig. 40 - Gráfico da distribuição do peso ao nascer de 45 casos do sexo masculino e de 59 do sexo feminino com síndrome do "cri du chat".

As mesmas restrições apresentadas à análise do desenvolvimento ponderal, são feitas pelo autor para as outras situações que serão abordadas nos tópicos seguintes. Essas análises, contudo, tinham que ser feitas, não só pela inexistência de trabalhos a respeito, como pelas indicações valiosas que, a despeito das distorções, elas podem conter.

III.2.5 - Estatura

Dada a individualização relativamente recente da síndrome do "cri du chat", a maioria dos trabalhos a respeito de casos detectados após o período neo-natal não fazem menção à estatura de recém-nascidos com essa síndrome. Tal dado foi mencionado apenas em 42 casos (4, 10, 11, 12, 23,24, 29, 50, 56, 61, 66, 67, 73, 74, 76, 79, 85, 88, 93, 94, 104 , 108, 110, 111, 112, 116, 118, 119, 124, 127, 133, 134 e 144).

Tab. 9 - Comparações de médias e informações necessárias às comparações do peso ao nascer (raiz cúbica) dos casos de síndrome do "cri du chat" grupados segundo o sexo e as seguintes classes: I - Casos com deficiência 5p- cujos pais revelaram cariótipo normal; II - Casos com deficiência 5p- cuja mãe ou o pai revelaram translocação equilibrada; III - Casos com quadro clínico da síndrome, mas com outras aberrações além da deficiência 5p-; IV - Casos com deficiência 5p- e com apenas um ou nenhum dos progenitores investigados ao nível citogenético, ou com a mãe apresentando mosaicismo.

SEXO	CLASSES	n	Σx	Σx^2	S.Q.	$s^2(x)$	$\bar{x}$	$s(\bar{x})$	COMPARAÇÃO DE MÉDIAS	MÉDIA EM GRAMAS	INTERVALO DE CONFIANÇA EM GRAMAS
MASCULINO	I	17	239,38	3391,771	21,019	1,314	14,081	0,278	$t_{(23)}=0,359$	2792,0	1581,8 - 4501,0
	II	8	114,08	1630,222	3,441	0,492	14,260	0,248	$0,70<P<0,90$	2899,7	2245,5 - 3670,2
	III	3	41,77	582,586	1,009	0,504	13,923	0,410		2699,1	1284,1 - 4893,3
	IV	17	234,79	3249,614	6,888	0,430	13,811	0,159		2634,5	1916,0 - 3513,3
FEMININO	I	25	335,88	4537,488	24,873	1,036	13,435	0,204	$t_{(29)}=1,987$	2425,1	1457,5 - 3747,2
	II	6	85,42	1219,531	3,435	0,687	14,237	0,338	$0,05<P<0,10$	2885,6	1939,5 - 4097,9
	III	9	121,18	1643,717	12,095	1,512	13,465	0,410		2441,5	991,8 - 4876,8
	IV	19	260,77	3589,639	10,639	0,591	13,725	0,176		2585,3	1776,1 - 3609,2
M	TOTAL	45	630,02	8854,194	33,634	0,764	14,000	0,130	$t_{(101)}=2,097$	2744,3	1831,2 - 3919,2
F	TOTAL	59	803,25	10990,375	54,603	0,941	13,614	0,126	$0,01<P<0,05$	2523,5	1590,9 - 3763,6

Tab. 10 - Distribuição das médias dos pesos em gramas de casos de síndrome do "cri du chat", segundo a faixa etária e sexo.

FAIXA ETÁRIA	MASCULINO		FEMININO	
	PESO MÉDIO(g)	NÚMERO DE CASOS	PESO MÉDIO(g)	NÚMERO DE CASOS
0 - 1/6	2846	5	3065	8
1/6 - 1/3	3943	13	3843	11
1/3 - 1/2	4486	8	4767	12
1/2 - 1,0	6497	11	6065	12
1,0 - 1,5	7725	8	7060	11
1,5 - 2,0	9740	2	7800	5
2,0 - 3,0	10066	3	10363	3
3,0 - 4,0	-	-	11053	6
4,0 - 5,0	12500	2	12310	1
5,0 - 6,0	-	-	13500	1
6,0 - 7,0	17500	2	19350	2
7,0 - 8,0	19000	1	-	-
8,0 - 9,0	-	-	16300	1
9,0 - 10,0	-	-	-	-
10,0 - 11,0	-	-	20900	1
11,0 - 12,0	-	-	-	-
12,0 - 13,0	27000	1	23500	1
TOTAL		55		75

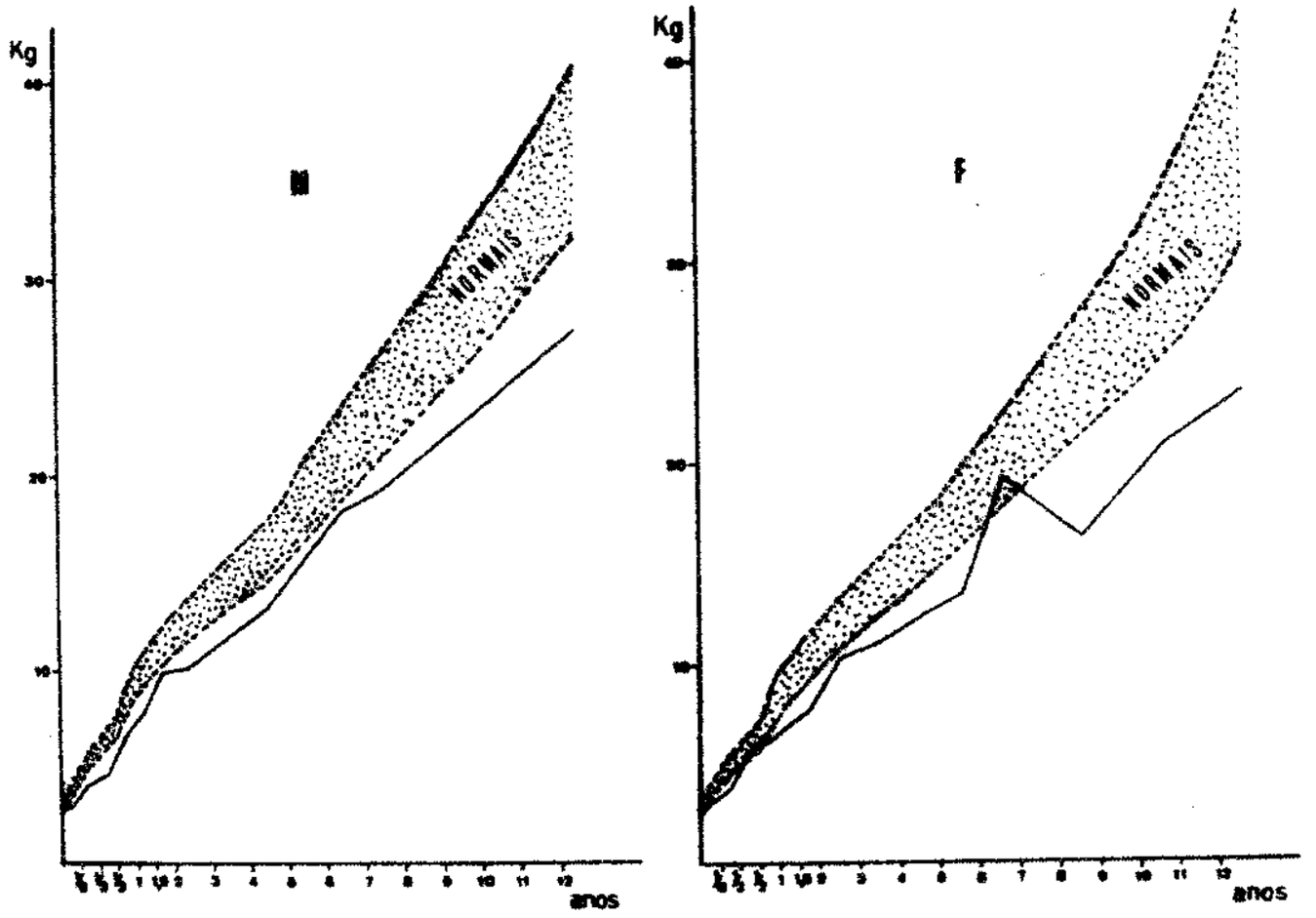


Fig. 41 - Gráfico da distribuição do peso, dos casos com síndrome do "cri du chat", segundo a idade. Para comparação, foram usados os dados em percentis publicados por NELSON et al. (1969) a respeito de crianças normais.

A Tabela 11 mostra a distribuição, segundo o sexo, da estatura de 42 recém-nascidos com síndrome do "cri du chat" e de 100 recém-nascidos normais, caucasóides, da Maternidade da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomados para comparação. A Tabela 12 mostra, entre outros dados, que não há diferença significante entre as médias de estatura ao nascer dos casos de síndrome do "cri du chat" quando comparadas às da amostra controle.

Tab. 11 - Distribuição, segundo o sexo, da estatura de 42 recém-nascidos com síndrome do "cri du chat" (17 do sexo masculino e 25 do sexo feminino) e de 100 crianças caucasóides nascidas em 1971 na Maternidade da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (50 de cada sexo).

ESTATURA	SÍNDROME DO "CRI DU CHAT"				CRIANÇAS NORMAIS			
	MASCULINO		FEMININO		MASCULINO		FEMININO	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
40	2	11,76	-	-	-	-	-	-
41	1	5,89	1	4,00	-	-	-	-
42	-	-	2	8,00	1	2,00	2	4,00
43	-	-	3	12,00	1	2,00	1	2,00
44	-	-	1	4,00	-	-	2	4,00
45	2	11,76	4	16,00	2	4,00	1	2,00
46	-	-	1	4,00	1	2,00	4	8,00
47	1	5,89	3	12,00	7	14,00	6	12,00
48	3	17,65	2	8,00	9	18,00	10	20,00
49	2	11,76	3	12,00	9	18,00	11	22,00
50	2	11,76	1	4,00	9	18,00	11	22,00
51	2	11,76	1	4,00	3	6,00	-	-
52	2	11,76	1	4,00	3	6,00	1	2,00
53	-	-	2	8,00	3	6,00	1	2,00
54	-	-	-	-	2	4,00	-	-
TOTAL	17	99,99	25	100,00	50	100,00	50	100,00

Tab. 12 - Informações necessárias para as comparações entre as estaturas médias de 17 recém-nascidos do sexo masculino e 25 do sexo feminino com síndrome do "cri du chat" e de 100 recém-nascidos normais, caucasóides de Campinas (50 de cada sexo).

AMOSTRA	SEXO	n	Σx	Σx^2	S.Q.	$s^2(x)$	$s(x)$	$\bar{x}$	INTERVALO DE CONFIANÇA	COMPARAÇÕES	
										ENTRE SEXOS	DENTRO DOS SEXOS
SÍNDROME DO "CRI DU CHAT"	M	17	806,50	38.511,25	294,94	15,62	3,95	47,4	39,1 - 55,8	$t_{(40)} = 0,601$ P > 0,50	MASC. $t_{(65)} = 1,879$ P > 0,05
	F	25	1.168,75	54.922,56	283,50	11,81	3,44	46,8	39,7 - 53,8		
NORMAIS	M	50	2.450,00	120.368,50	318,50	6,50	2,55	49,0	43,7 - 54,3	$t_{(98)} = 2,063$ P < 0,05	FEM. $t_{(73)} = 1,875$ P > 0,05
	F	50	2.400,50	115.505,25	257,25	5,25	2,29	48,0	43,3 - 52,7		

O déficit da estatura, parece mais evidente durante o desenvolvimento dessas crianças. A Tabela 13 apresenta a distribuição dos valores médios de estatura, segundo o sexo e a faixa etária das crianças com síndrome do " cri du chat" desde o nascimento até a idade de 13 anos. Os valores dessa tabela foram utilizados para preparar o gráfico da Fig. 42. Nessa figura é evidente a inferioridade estatural durante o desenvolvimento, dos casos com a síndrome do "cri du chat" em relação ao de crianças normais tomadas para comparação.

Tab. 13 - Distribuição das médias das medidas de estatura, segundo a faixa etária, feitas em crianças com a síndrome do "cri du chat".

FAIXA ETÁRIA	MASCULINO		FEMININO	
	ESTATURA MÉDIA (cm)	NÚMERO DE CASOS	ESTATURA MÉDIA (cm)	NÚMERO DE CASOS
0 - 1/6	50,1	4	47,7	7
1/6 - 1/3	53,6	6	55,6	8
1/3 - 1/2	58,5	6	54,0	8
1/2 - 1,0	68,6	7	66,3	10
1,0 - 1,5	72,1	7	71,5	8
1,5 - 2,0	79,5	2	85,0	2
2,0 - 3,0	80,5	2	84,6	3
3,0 - 4,0	-	-	92,2	4
4,0 - 5,0	96,5	2	-	-
5,0 - 6,0	-	-	98,0	1
6,0 - 7,0	109,5	2	109,0	2
7,0 - 8,0	117,0	1	-	-
8,0 - 9,0	-	-	110,0	1
9,0 - 10,0	-	-	-	-
10,0 - 11,0	-	-	116,0	1
11,0 - 12,0	-	-	111,0	1
12,0 - 13,0	130,0	1	138,5	1
TOTAL		40		57

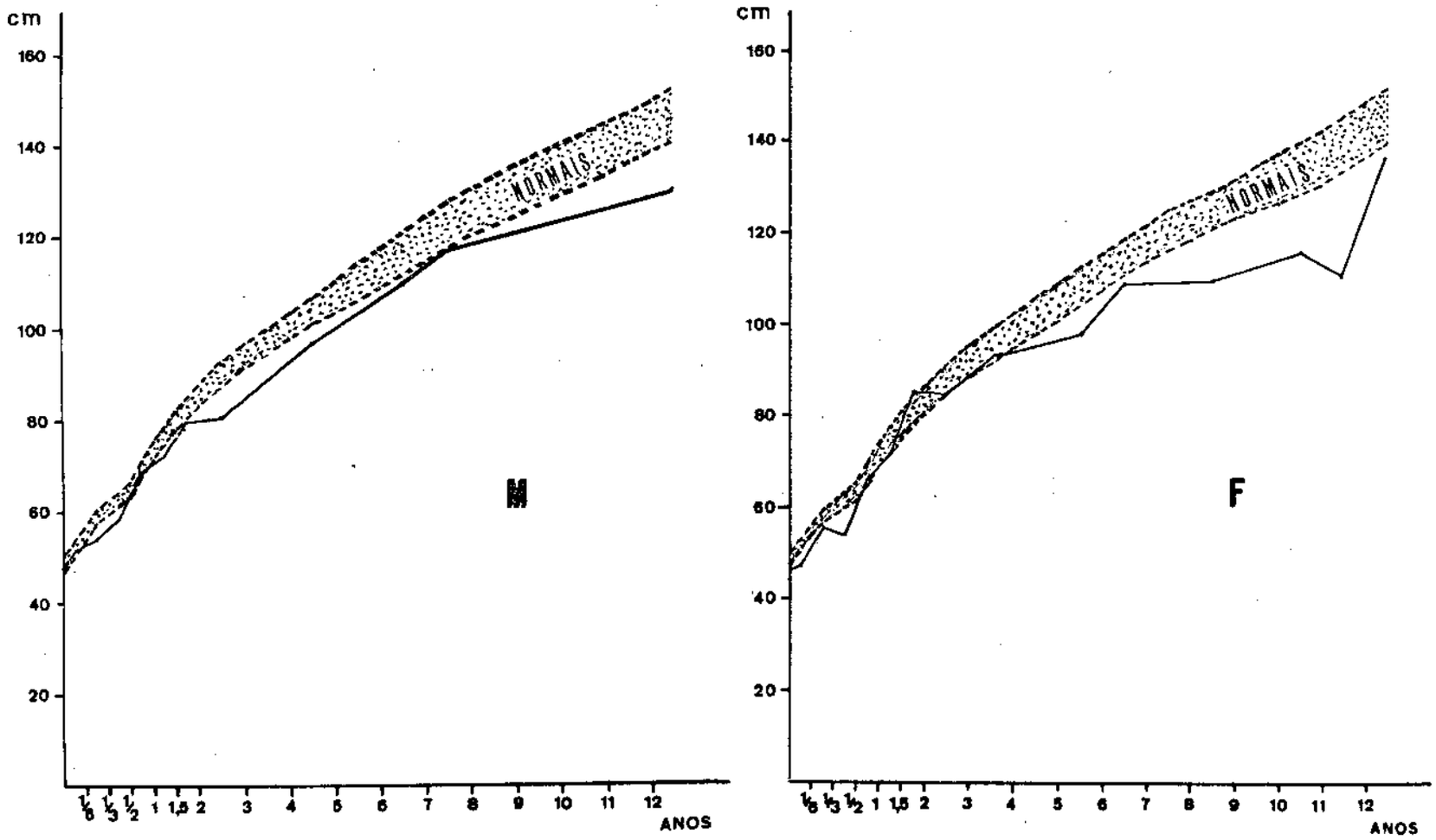


Fig. 42 - Gráfico da distribuição da estatura dos casos com síndrome do "cri du chat", segundo a idade. Para comparação foram usados os dados em percentis publicados por NELSON et al. (1969) a respeito de crianças normais.

III.2.6 - Perímetro cefálico

A medida do perímetro cefálico ao nascer foi referida somente em relação a 26 casos de síndrome do "cri du chat" (4, 19, 23, 24, 61, 67, 73, 74, 76, 88, 89, 93, 102,104, 112, 117, 118, 119, 127, 128, 138 e 142) dentre os 111 casos de deficiência 5p- descritos na literatura. Essas medidas, bem como as de uma amostra de 100 crianças caucasóides, nascidas em 1971 na Maternidade da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP e usada para comparação, acham-se apresentadas na Tabela 14.

Tab. 14 - Distribuição segundo sexo, do perímetro cefálico de 26 recém-nascidos com síndrome do "cri du chat" (14 do sexo masculino e 12 do sexo feminino) e de 100 crianças caucasóides nascidas em 1971 na Maternidade da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (50 de cada sexo).

PERÍMETRO CEFÁLICO (cm)	SÍNDROME DO "CRI DU CHAT"				CRIANÇAS NORMAIS			
	MASCULINO Nº	%	FEMININO Nº	%	MASCULINO Nº	%	FEMININO Nº	%
28	1	7,14	-	-	-	-	-	-
29	-	-	1	8,33	-	-	-	-
30	3	21,43	1	8,33	-	-	-	-
31	4	28,57	3	25,00	1	2,00	4	8,00
32	2	14,28	5	41,67	6	12,00	5	10,00
33	2	14,28	1	8,33	5	10,00	5	10,00
34	1	7,14	-	-	15	30,00	16	32,00
35	-	-	1	8,33	9	18,00	12	24,00
36	-	-	-	-	10	20,00	7	14,00
37	-	-	-	-	-	-	1	2,00
38	-	-	-	-	4	8,00	-	-
39	1	7,14	-	-	-	-	-	-
TOTAL	14	99,98	12	99,99	50	100,00	50	100,00

As distribuições dessas amostras apresentadas graficamente na Figura 43 e comparadas estatisticamente na Tabela 15, mostram-se bastante distintas e com médias significan

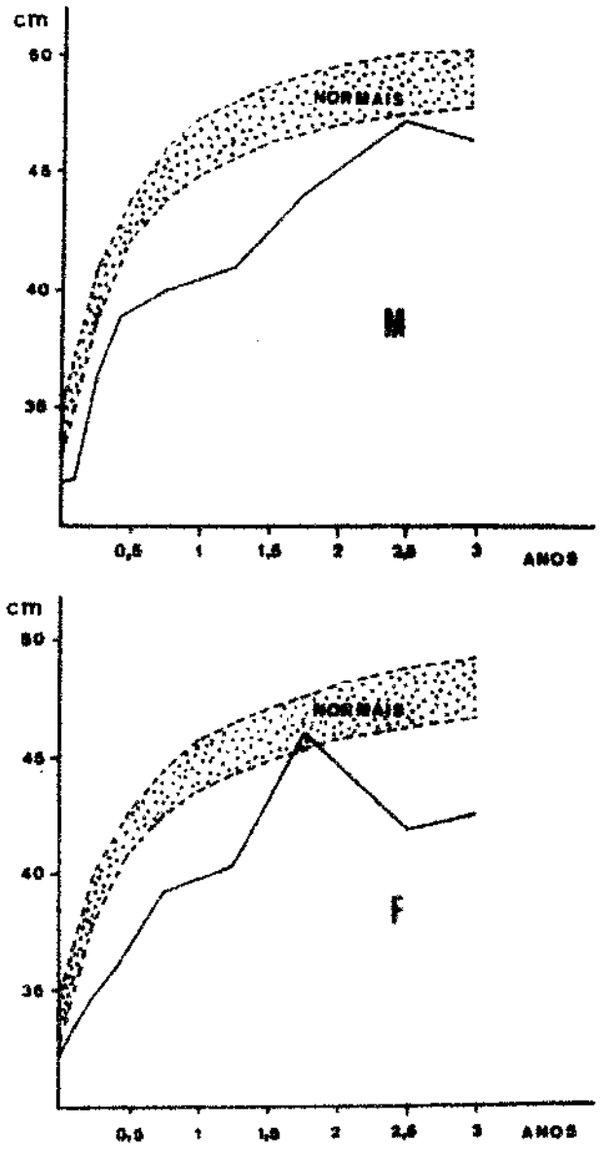


Fig. 43 - Gráfico da distribuição do perímetro cefálico de 26 recém-nascidos (14 do sexo masculino e 12 do sexo feminino) com síndrome do "cri du chat", e de 100 crianças normais, caucasóides, nascidas em 1971 na Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (50 de cada sexo). A distribuição da amostra normal foi representada por uma linha interrompida.

Tab. 15 - Informações necessárias para as comparações entre as médias dos perímetros cefálicos de 14 recém-nascidos do sexo masculino e 12 do sexo feminino com síndrome do "cri du chat" e de 100 recém-nascidos normais, caucasóides, de Campinas (50 de cada sexo).

AMOSTRA	SEXO	n	Σx	Σx^2	S.Q.	$s^2(x)$	$s(x)$	$\bar{x}$	INTERVALO DE CONFIANÇA (95%)	COMPARAÇÕES	
										ENTRE SEXOS	DENTRO DOS SEXOS
SÍNDROME DO "CRI DU CHAT"	M	14	447,00	14.368,68	89,61	6,89	2,63	31,9	26,3 - 37,6	$t_{(24)} = 0,122$ $P > 0,70$	MASC. $t_{(62)} = 5,880$ $P < 0,01$
	F	12	383,50	12.279,93	23,91	2,17	1,47	32,0	28,8 - 35,2		
NORMAIS	M	50	1.728,00	59.858,50	138,82	2,83	1,68	34,6	31,2 - 37,9	$t_{(98)} = 1,355$ $P > 10$	FEM. $t_{(60)} = 4,611$ $P < 0,01$
	F	50	1.707,00	58.373,50	96,52	1,97	1,40	34,1	31,3 - 36,9		

temente diferentes tanto em relação ao sexo masculino , quanto ao sexo feminino.

A Tabela 16 mostra a distribuição dos perímetros cefálicos médios de pacientes de ambos os sexos com a síndrome do "cri du chat" com idades variando de zero a cinco anos. Os dados dessa tabela foram utilizados para construir o gráfico da Figura 44 no qual é fácil notar que o perímetro cefálico mantém-se apreciavelmente menor do que em crianças normais, em todos os grupos de idade estudados.

Tab. 16 - Distribuição das médias do perímetro cefálico em diferentes grupos etários, até os cinco anos, em casos de síndrome do "cri du chat".

FAIXA ETÁRIA	SEXO MASCULINO		SEXO FEMININO	
	P. CEFÁLICO MÉDIO (cm)	NÚMERO DE CASOS	P. CEFÁLICO MÉDIO (cm)	NÚMERO DE CASOS
0 - 1/6	32,0	3	33,2	5
1/6 - 1/3	36,4	6	34,8	9
1/3 - 1/2	38,9	3	36,1	5
1/2 - 1,0	40,0	11	39,3	9
1,0 - 1,5	41,0	8	40,4	9
1,5 - 2,0	44,0	2	46,0	1
2,0 - 3,0	47,3	3	42,0	3
3,0 - 4,0	-		43,3	6
4,0 - 5,0	45,2	3	-	-

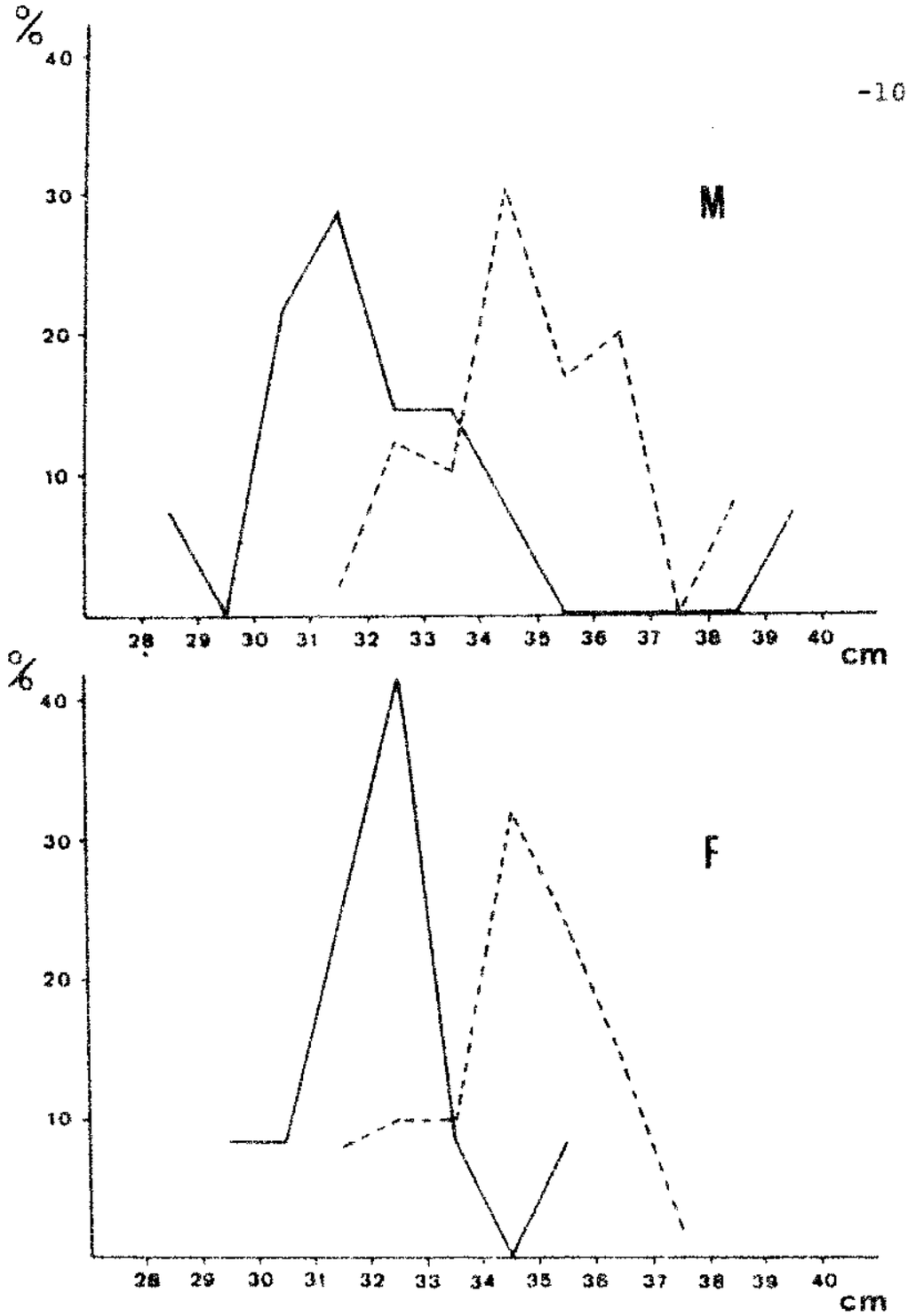


Fig. 44 - Gráfico da distribuição do perímetro cefálico dos casos com síndrome do "cri du chat", segundo a idade. Para comparação, foram usados os dados em percentis publicados por NELSON et al. (1969) a respeito de crianças normais.

III.2.7 - Microcefalia

Embora alguns autores tenham referido a medida do perímetro cefálico por ocasião do diagnóstico dos

casos de síndrome do "cri du chat", não fizeram alusão à microcefalia. Considerando, porém, que um indivíduo pode ser caracterizado como microcéfalo quando apresentar perímetro cefálico abaixo do limite inferior estabelecido para a sua idade, o autor valeu-se dos dados publicados por NELSON et al. (1969) para classificar os indivíduos como microcéfalos, em situações nas quais as medidas sugeriam tal anomalia e não havia menção específica a respeito.

Dentre os 111 casos de síndrome do "cri du chat" revistos na literatura, apenas em relação a 8 casos não houve referências, nem indicações, que permitissem concluir pela existência ou não de microcefalia (11, 32, 48, 56,68, 69, 70 e 119). Nos 102 casos restantes, usando o critério acima, constatou-se microcefalia em 96. Aqui é interessante ressaltar que a microcefalia nos casos de síndrome do "cri du chat" torna-se mais evidente, e é mais facilmente diagnosticada, durante a evolução dos casos. De fato, é fácil verificar pela tabela 14 que 15,38% dentre os recém-nascidos com síndrome do "cri du chat" apresentam perímetro cefálico dentro dos limites da normalidade, só passando a mostrar microcefalia posteriormente.

Talvez seja essa a razão pela qual não se constatou microcefalia em 6 dos 102 casos (2, 12, 34, 48, 118 e 134) já que entre eles apenas um só (34) tinha idade superior a 6 meses.

III.2.8 - Facies lunar

A facies lunar, esteve presente em 51 de 71 pacientes com a síndrome do "cri du chat", não se fazendo alusão a essa ocorrência em 40 casos (11, 16, 19, 23, 26, 27, 29, 30, 48, 50, 52, 55, 67, 68, 69, 70, 72, 73, 74, 79,88, 94, 95, 103, 111, 112, 118, 120, 127, 128, 134 e 136).

O diagnóstico da facies lunar não é, evidentemente, baseado em critérios objetivos. Talvez, seja essa a razão do encontro de 41 casos com idades inferiores a 2 anos dentre os 51 assinalados como tendo essa característi

ca e de apenas 4 casos nessa faixa etária dentre os 20 pacientes sem a selenoface. Dito de outro modo, a frequência de facies lunar no grupo etário até os 2 anos foi de 91,11%, dentre os 45 casos nessa faixa e de 38,46% dentre aqueles 26 acima dessa idade o que indica diferença significativa (χ^2 = 22,575; 1 G.L.; P < 0,001).

III.2.9 - Hipertelorismo

O hipertelorismo foi referido como presente em 91 casos de síndrome do "cri du chat" descritos, e não houve menção da pesquisa desse sinal em 9 (20, 27, 36, 48,68, 120 e 134).

As medidas do telorismo foram citadas em 20 casos, usando-se em relação aos outros, apenas o critério clínico. Levando em conta essa situação, bem como a falta de padronização das medidas, fica difícil uma análise conjunta do hipertelorismo. De fato, em seis casos a distância medida foi a interpupilar (10, 19, 33, 72, 76 e 139) , em quatro a inter-orbital (12, 65, 79 e 95), em três a intercantal externa (88) e em nove a intercantal interna (23 , 52, 76, 88, 95, 138 e 142).

III.2.10 - Obliquidade da fenda palpebral

A obliquidade da fenda palpebral deixou de ser referida em 30 casos (3, 23, 26, 27, 29, 30, 32, 48,50,51, 66, 68, 69, 72, 81, 104, 110, 112, 118, 119, 126, 136 e 141). Nos trabalhos que fizeram menção ao exame desse sinal, notou-se obliquidade normal em 7 casos (4, 10 e 16) , do tipo mongolóide em 10 casos (2, 20, 21, 76, 79,112,114, 124 e 133), relatando-se fenda palpebral do tipo antimongolóide nos 64 casos restantes.

III.2.11 - Prega epicântica

A presença de prega epicântica deixou de ser verificada ou mencionada em apenas 10 casos da literatura analisada (36, 50, 68, 69, 102, 110, 112. 114 e 120), foi negada em 9 casos (4, 10, 11, 16, 116 e 124), e relatada

como presente nos 92 casos restantes.

III.2.12 - Estrabismo

O estrabismo foi relatado como presente em 39 dos 49 casos cujos autores fizeram alusão à pesquisa desse sinal (4, 10, 11, 12, 16, 18, 19, 20, 23, 34, 40, 51, 55, 56, 57, 61, 62, 65, 66, 73, 77, 83, 84, 85, 88, 89, 93, 94, 116, 118, 119, 126, 139, 142 e 144). Dentre esses 39 casos, 22 possuiam estrabismo divergente (16, 18, 19, 23, 40, 51, 55, 56, 65, 88, 118, 119, 126 e 142), 8 estrabismo convergente (16, 20, 34, 73, 77, 89, 93 e 94)e 9 um tipo de estrabismo sem especificação (11, 57, 66,85, 88, 116 e 139).

Se os casos com a síndrome do "cri du chat" forem distribuídos segundo grupos etários e presença ou ausência de estrabismo, verifica-se que a proporção de casos com esse sinal aumenta significativamente com a idade. De fato, entre os 16 pacientes menores de um ano, a proporção de estrábicos é de 56,25% enquanto que entre os 33 casos com mais de um ano essa frequência atinge 90,91% - (χ^2 = 7,968; 1 G.L.; P < 0,001).

III.2.13 - Fundo de olho anormal

Nos 56 casos relatados como tendo sido submetidos à fundoscopia foram encontradas alterações de fundo do olho em 22 (4, 16, 19, 33, 40, 51, 72, 76, 83, 88,118, 126, 133, 139 e 142) tendo os 34 restantes apresentado fundo de olho normal (2, 10, 12, 16, 17, 18, 19, 21, 24, 34, 52, 55, 57, 65, 68, 69, 70, 72, 73, 74, 76, 81,88,93, 95, 116, 117, 118, 137 e 143).

As alterações assinaladas após a fundoscopia mostram a seguinte distribuição: atrofia óptica (palidez de papila) em 16 casos (4, 16, 19, 76, 88, 118 e 133), alterações pigmentares da retina em 3 casos (33, 40 e 139) dos quais dois apresentaram atrofia de retina (33 e 40) , degeneração macular em um caso (128) e alteração do cristalino (opalescência) em um caso (76). A miopia foi o

único vício de refração mencionado, e foi descrita como alteração fundoscópica isolada em um caso (142) ou associada a atrofia óptica em 8 casos (16 e 19). Cabe ainda referir que dentre os 16 pacientes com atrofia óptica, 6 apresentaram idade inferior a 13 anos, enquanto que os 9 pacientes com vício de refração possuiam idade superior a 13 anos(mediana de 22 anos).

III.2.14 - Nariz com base achatada ou em sela

A morfologia do nariz, deixou de ser referida em relação a 33 casos (2, 3, 20, 23, 26, 27, 30, 32, 33, 34, 48, 50, 51, 62, 68, 69, 72, 88, 102, 104, 110, 112, 118, 119, 120, 126, 127, 128 e 143), tendo sido mencionada como em sela ou com base achatada em relação a 66 casos. Os 12 casos restantes foram descritos como tendo nariz com morfologia normal (10, 11, 16, 68, 69, 95, 111 e 139).

Contudo, se os casos de "cri du chat", em que a morfologia nasal mereceu menção, forem distribuídos segundo o grupo etário, verificar-se-á que a proporção de pacientes com nariz achatado ou em sela diminui com a idade. Assim, a frequência dessa característica baixa significativamente de 95,35% entre os 43 casos com menos de dois anos, para 71,43% entre os 35 com idade superior. (χ^2 = 8,481; 1 G.L.; P < 0,01).

III.2.15 - Anomalias da mandíbula

Não houve menção de anomalias da mandíbula em relação a 28 casos (16, 27, 34, 36, 48, 50, 51, 52, 55,67, 68, 69, 70, 72, 76, 77, 103, 104, 112, 126, 128, 133e144). Dentre os 83 restantes, 72 apresentaram micrognatia e/ou retrognatia e 11 foram mencionados como sendo normais (10, 16, 19, 85 e 142).

III.2.16 - Palato alto ou em ogiva

Dentre os 43 casos a respeito dos quais se fêz alusão ao exame do palato, mencionou-se o encontro de pala

to alto ou ogival em 31 casos (12, 16, 19, 26, 30, 36, 40, 48, 57, 70, 88, 89, 94, 95, 108, 110, 114, 118, 119, 127 , 134, 139, 142 e 143), negando-se a existência dessa situação nos 12 restantes (4, 10, 16, 19, 66, 83 e 84).

III.2.17 - Orelhas malformadas

Alterações morfológicas acentuadas do pavilhão da orelha foram mencionadas em 39 dos 51 casos da literatura que fazem alusão ao exame do pavilhão (2, 4, 12, 17,18, 19, 20, 21, 26, 33, 34, 40, 48, 51, 62, 65, 66, 67, 70,72, 73, 76, 79, 81, 83, 84, 87, 88, 89, 93, 94, 95, 102, 110 , 111, 116, 117, 118, 124, 127, 128, 137 e 142). Nos 12 casos restantes não foram assinaladas alterações dignas de nota (20, 34, 65, 70, 76, 81, 94, 117, 118, 124 e 127).

III.2.18 - Orelhas com implantação baixa

A altura da implantação das orelhas não foi mencionada como tendo sido investigada em 21 casos (27,29,36, 48, 50, 68, 69, 73, 87, 88, 94, 104, 114, 118, 120, 124 e 141). Dos 90 casos restantes, 13 são referidos como tendo orelhas com implantação normal (10, 16, 19, 83, 127 e 142) e 77 como possuindo orelhas com implantação baixa.

III.2.19 - Apêndice pré-auricular

Apenas em relação a 21 casos foi relatada a pesquisa de um apêndice pré-auricular (16, 17, 19, 26, 48, 55, 70, 108, 114 e 139) e dentre eles houve menção dessa anomalia em 10 casos (16, 17, 19, 26, 48, 55, 70, 114e139).

III.2.20 - "Cri du chat"

O "cri du chat" é a terminologia empregada para definir o ruído que as crianças com a síndrome emitem quando choram, o qual se assemelha ao miado dos gatos durante o cio. Esse sinal foi assinalado como presente em 101 dos 111 casos descritos na literatura, como ausente em 2 casos (16 e 20) e duvidoso em 4 casos (16). Apenas em relação a 5 casos não se fêz menção a respeito da investigação des

se sinal (4, 10, 16, 68 e 111).

Aqui convém assinalar que a presença do "cri du chat" foi mencionada em relação a muitos casos, apenas com base no depoimento de um dos genitores, durante a anamnese.

III.2.21 - Pescoço curto

Dentre os 36 casos em que há referência ao tamanho do pescoço , 24 foram mencionados como tendo pescoço curto (4, 16, 17, 19, 24, 40, 57, 61, 65, 66, 76, 84, 89, 95, 102, 112, 116, 133 e 137) e 12 como tendo pescoço normal (10, 11, 16, 19, 55, 85 e 144).

Se os 36 casos mencionados são separados segundo os grupos etários até 2 anos (16 casos) e com mais de 2 anos (20 casos), verifica-se que, no primeiro grupo,a frequência de pacientes com pescoço curto é de 93,75%, enquanto que no segundo é de 45%,o que é estatisticamente significativo (χ^2 = 9,506; 1 G.L.; P < 0,01).

Tal diferença de proporções deve decorrer, muito provavelmente, da falta de critérios objetivos para diagnosticar a presença ou ausência de pescoço curto e da possibilidade de haver menor variabilidade quanto ao tamanho do pescoço entre as crianças com menos de dois anos de idade.

III.2.22 - Anomalias da coluna vertebral

Nos 27 casos em que se pesquisou a existência de alterações da coluna vertebral, em um observou-se cifose (88), em 2 notou-se cifose-escoliose (57 e 142) e em 11 verificou-se escoliose (16, 33, 55, 114, 116 e 118). Os 13 casos restantes foram considerados como tendo coluna vertebral normal (16, 19, 20, 65, 79, 81, 83 e 84).

Também em relação às anomalias da coluna, notou-se um aumento percentual da proporção de casos afetados com a idade, como era de se esperar. Assim, em 9 pacientes com menos de 2 anos, a frequência de anomalias da coluna foi de 33,33%, enquanto que dentre os 18 com mais de

dois anos essa proporção foi praticamente o dobro da anterior (61,11%). Entretanto, talvez pelo pequeno tamanho da amostra, a diferença percentual não teve significação estatística (χ^2 = 1,854; 1 G.L.; P > 0,05).

III.2.23 - Alterações cardíacas

A pesquisa de cardiopatias foi mencionada como tendo sido feita em 66 casos (2, 4, 10, 11, 12, 16, 17,18, 19, 20, 21, 24, 30, 33, 34, 40, 51, 55, 57, 61, 62, 65,66, 67, 72, 73, 74, 76, 77, 81, 85, 87, 88, 89, 93, 95, 108 , 110, 111, 112, 116, 117, 118, 120, 126, 127, 136, 137,139, 141,142,143e144). Dentre eles, 23 apresentaram alguma alteração cardíaca (4, 17, 18, 20, 21, 24, 33, 34, 40,61,74, 77, 85, 93, 111, 116, 118, 120, 126, 136, 139, 141 e 143), enquanto os outros foram considerados normais.

O diagnóstico da natureza da cardiopatia é referido em 13 dos 23 pacientes com cardiopatia, dentre os quais, foram assinalados os seguintes defeitos congênitos: comunicação interventricular em 4 casos (18, 74, 118e143), comunicação interventricular associada à persistência do canal arterial em 2 casos (4 e 136), persistência do canal arterial em 4 casos (33, 85, 120 e 139), comunicação interatrial em 2 casos (40 e 93) e uma cardiopatia complexa que incluia comunicação interatrial em um caso (77). Contudo, deve-se ressaltar que somente em 5 desses 13 casos , o diagnóstico da anomalia anatômica foi seguramente comprovado, seja durante a necrópsia (4, 77 e 120), seja através de cateterismo (18) ou cirurgia (85).

Nos 10 casos restantes não houve possibilidade de precisar o diagnóstico do tipo da cardiopatia encontrada (17, 20, 21, 24, 34, 61, 111, 126 e 141).

Se os 66 casos em que se pesquisou a existência de cardiopatia, forem separados segundo os grupos etários de até 2 anos (36 casos) e com mais de 2 anos (30 casos) , verifica-se que a frequência de cardiopatias no primeiro grupo é de 52,78% e no segundo de 13,33%. Essa diferença percentual, que é estatisticamente significativa (χ^2=13,846;

1 G.L.; P < 0,01) pode decorrer de uma provável seleção precoce dos casos de síndrome do "cri du chat" com cardiopatia.

III.2.24 - Hérnias

A presença de hérnia inguinal foi mencionada em 6 casos (12, 16, 19, 29, 70 e 141) dentre os 14 nos quais se fêz referência à pesquisa desse sinal (4, 10, 12, 16,19, 29, 65, 70, 108, 127, 141, 142 e 144).

A hérnia abdominal foi citada como presente em 16 casos (12, 16, 18, 19, 61, 72, 83, 88, 112, 118, 128,133 e 137) dentre os 25 nos quais esse dado foi pesquisado (4, 10, 12, 16, 18, 19, 61, 65, 72, 83, 88, 108, 112, 118, 127, 128, 133, 137, 142 e 144). Parece pertinente esclarecer que em 2 dos casos mencionados havia simultaneamente hérnia inguinal e abdominal (12 e 19).

III.2.25 - Criptorquidia

A criptorquidia foi verificada em 9 casos (12, 20, 40, 88, 110 e 133) dentre os 17 em que se fêz a pesquisa desse sinal (12, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 72, 88, 110, 133 e 144). Todos os casos com criptorquidia tinham idade superior a 3 meses.

III.2.26 - Alterações dos membros superiores

A clinodactilia do dedo mínimo foi observada em 23 dentre os 26 casos em relação aos quais se fêz alusão a pesquisa desse sinal (10, 20, 33, 48, 51, 55, 57, 62,65,79, 85, 88, 89, 94, 103, 110, 111, 114, 116, 117, 118, 119,128, 142, 143 e 144).

A hiperextensibilidade de articulações foi assinalada em 10 casos (33, 51, 55, 56, 65, 68, 69, 88, 94,108, 110, 111, 126 e 137) e a sindactilia ou zigodactilia de dedos da mão em 6 casos (16, 24 e 110).

Outras alterações de membros superiores referidas foram aracnodactilia (139) e aracnodactilia em cubitus valgus (33), edema do dorso das mãos (112), mãos em garra

com unhas hiperconvexas (111), desvio para o lado ulnar bilateralmente do 3º, 4º e 5º dedos, com o 5º dedo recobrindo o 4º e o 2º recobrindo o 3º (119) e hipoplasia do 4º metacarpiano da mão esquerda (142).

III.2.27 - Alterações de membros inferiores

A sindactilia ou zigodactilia, geralmente dos 2º e 3º artelhos, foi mencionada como tendo sido investigada em 27 casos, dos quais 16 mostraram presença dessas anomalias (10, 12, 16, 24, 50, 51, 57, 65, 73, 95, 108, 111 e 142) e 11 a sua ausência (16, 19, 83 e 89).

Outras alterações mencionadas referem-se aos pés com varismo bilateral em 3 casos (4, 133 e 139), varismo unilateral esquerdo em um caso (116), equinovarismo bilateral em 2 casos (117 e 137), pé equino em 3 casos (88 , 112 e 118), pé plano em 11 casos (16, 19, 88 e 94), pé plano valgo em um caso (65), pé cavo em um caso (142), valgismo em dois casos (40 e 108), calcâneo-valgismo em um caso (119), grande separação entre o halux e o 2º artelho em 4 casos (11, 33, 51 e 111) e alterações dos artelhos em 4 casos (10, 102, 118 e 139). São ainda referidos a luxação congênita do quadril esquerdo em um caso (114), a limitação da abdução da articulação coxo-femural em dois casos (88 e 118), coxa valga em um caso (95), genovalgismo em 2 casos (18 e 142), genovarismo em outros 2 casos (83 e 118) e genu-recurvatum com luxação da tíbia para a frente em um caso (4).

III.2.28 - Desenvolvimento neuro-motor retardado

O desenvolvimento neuro-motor foi considerado retardado em relação a 89 casos, normal em dois (17 e 134) não havendo alusão ao mesmo em 20 casos (16, 21, 27,62,67, 68, 69, 110, 111, 117, 118, 119 e 120). Aqui, contudo, é importante assinalar que os 2 casos nos quais não se observou retardo neuro-motor (17 e 134) tinham idades de apenas 3 a 6 semanas.

III.2.29 - Retardamento mental

O retardamento mental foi constatado em 89 dentre os 91 casos em que se fêz menção a esse fato. Aqui , também, é importante assinalar que os 2 casos em que não se constatou retardamento mental se referem a pacientes com apenas 3 e 6 semanas de idade (17 e 134). O nível mental dos 20 casos restantes não foi mencionado (2, 4, 21, 27 , 29, 56, 62, 67, 68, 77, 93, 111, 118, 119, 120, 124, 127 , 136, 139 e 144).

III.2.30 - Falta de reação ao meio ambiente

A indiferença ao meio ambiente foi assinalada em 19 casos (17, 24, 26, 29, 34, 40, 50, 55, 61, 74,77,81, 84, 88, 93, 95, 117 e 144), enquanto que 8 casos apresentaram certa reação ao mesmo (72, 73, 85, 88, 89, 114 e 142).

III.2.31 - Alterações do tono muscular

A hipotonia foi assinalada em 36 casos (17, 18, 20, 26, 36, 40, 48, 51, 55, 56, 57, 62, 65, 73, 74, 81,83, 85, 88, 95, 102, 104, 108, 110, 116, 117, 136, 139 e 141), a hipertonia em 8 casos (11, 26, 29, 33, 70, 88, 93 e 94), enquanto que em 19 casos o tono muscular foi considerado normal (4, 10, 12, 16, 24, 30, 66, 68, 69, 89, 103 e 142). No estudo dos 8 casos com hipertonia, observou-se que 4 deles (11, 26, 29 e 33) tinham manifestações do tipo piramidal, um com manifestações piramidais e extra-piramidais - (70), não havendo especificações quanto aos restantes (88, 93 e 94). Tal situação, parece falar a favor de que as manifestações mais próprias da doença seriam a normotonia e a hipotonia. Por outro lado, se os casos com e sem hipotonia, forem divididos em dois grupos, um com idade inferior e outro com idade superior a dois anos, veremos que no primeiro grupo (30 casos), a frequência de hipotonia é de 73,33% e no segundo (32 casos) 43,75%, o que indica proporção significativamente mais alta de hipotonia em casos mais jovens (χ^2 = 5,634; 1 G.L.; P < 0,05).

III.2.32 - Alterações do trofismo muscular

Nos casos em que se fêz menção da pesquisa do trofismo muscular, verificou-se normotrofismo em 6 casos (16, 24 e 142), e hipotrofia muscular em 24 (16, 19, 26, 29, 36, 40, 55, 65, 72, 79, 88, 95, 108, 114, 126 e 134). Nesses 30 pacientes não foi possível assinalar qualquer associação entre alterações do trofismo muscular e idade.

III.2.33 - Crises convulsivas

Crises convulsivas foram mencionadas em relação a 4 casos (19, 110, 118 e 143), dentre os 18 que fazem alusão às mesmas (16, 19, 30, 51, 110, 118, 142e143). Em relação a esses 4 casos, deve ser chamada a atenção para a falta de estudos eletroencefalográficos.

III.2.34 - Dificuldade de nutrição

A dificuldade de alimentação, traduzida por deficiência de sucção, engasgo fácil, cianose durante a ingestão de alimento, regurgitação ou não aceitação de alimentos foi referida em 44 casos (4, 12, 17, 20, 26,30, 48, 52, 55, 57, 61, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 72, 73, 81 , 83, 84, 85, 88, 95, 103, 105, 108, 110, 112, 114, 116 , 117, 118, 128, 133, 134, 136 e 139) e não foi constatada em 8 casos (10, 18, 21, 24, 56, 74, 89 e 139).

III.2.35 - Infecções pulmonares

Houve citação de episódios de infecções pulmonares em 21 casos (4, 18, 19, 26, 29, 30, 48, 55, 65, 66, 70, 73, 81, 83, 85, 88, 108, 111, 114, 116 e 144), enquanto que em outros 19 houve a menção da ocorrência de um episódio de infecção pulmonar (20, 24, 32, 40, 57, 61,68, 69, 72, 77, 84, 93, 118, 119, 124, 133, 137, 139 e 141) . Em relação a 4 casos foi negada tal ocorrência (2, 21 , 117 e 139). Deve-se ressaltar, no entanto, que 10 casos no primeiro grupo e 15 casos no segundo grupo encontravam-se na faixa etária inferior a 2 anos.

III.2.36 - Alterações radiológicas do crânio

Alterações radiológicas do crânio, além da microcefalia, foram citadas em 26 casos. Com o estudo da radiografia simples de crânio foram descritas as seguintes alterações: suturas muito afastadas em 3 casos (55, 117 e 118); fenda esfenoidal alargada em um caso (52), ou com a calota craniana delgada em um caso (94); seios frontais grandes em 7 casos (10 e 16); seio esfenoidal aplástico e mastóide não pneumatizado em um caso (81); bossa frontal acentuada em 3 casos (10, 18 e 21); ossos wormianos e irregularidade do rebordo orbitário em um caso(76) ou órbitas de tamanhos diferentes em um caso (55); crânio de forma quadrangular em um caso (21) e sela túrcica pequena em um caso (10).

Com o auxílio da pneumoencefalografia foram diagnosticadas alterações do tipo: atrofia cerebral e/ou cerebelar em 4 casos (95, 126 e 141) e hidrocefalia interna e/ou externa em 6 casos (24, 57, 79, 88 e 94). Outros 24 casos foram considerados radiologicamente normais (2, 12, 16, 17, 20, 30, 33, 34, 40, 50, 62, 66, 70, 73,74,76, 83, 84, 88, 139 e 142).

III.2.37 - Alterações da laringe

Dentre os 51 casos mencionados como tendo sido submetidos à laringoscopia, em 18 não foram assinaladas alterações dignas de nota (10, 21, 29, 30, 36, 57, 61, 62, 66, 74, 81, 83, 88, 95, 103, 117, 118 e 133). Os 33 casos restantes apresentaram uma variedade de anomalias, as vezes ocorrendo isoladamente, outras vezes de forma múltipla, que incluiram laringe pequena (2, 23, 26, 33, 40,51, 52, 67, 76, 93, 116 e 141), laringe grosseira ou malformada (23, 52 e 87), laringe hipotônica (93), epiglote pequena (4, 17, 26, 56, 66, 76, 95, 143 e 144), epiglote flácida (65, 72, 124 e 139), epiglote com tendência a entrar no vestíbulo durante a inspiração (52, 65, 72, 95 e 141), porção supraglótica com aspecto de cone de base menor superior (4, 52, 56, 73, 139 e 144), laringomalácia aparen-

te (17, 40, 56, 76, 79, 84, 124 e 137), aritnóides pressionadas uma contra a outra na linha média durante a inspiração (4, 76, 116 e 134), aritnóides flácidas (89, 116e124), laringe mais alta que o normal (56) e alteração das cordas vocais, que se aproximam anteriormente deixando um espaço na comissura posterior (139).

III.2.39 - Alterações radiológicas do tórax

Além das alterações cardíacas anteriormente descritas, observou-se, ainda, em 48 pacientes submetidos à radiografia de tórax,hipervascularização pulmonar em 8 casos (4, 12, 20, 33, 34, 51, 77 e 81), alteração do mediastino superior (timo hipertrófico) em 6 casos (2, 20, 24 , 76, 83 e 88), onze pares de costelas em um caso (118), mal formação da 1a. e 2a. costelas do lado direito em um caso (88), aplasia da 12a. costela esquerda em um caso (116) , rosário raquítico em um caso (18), hérnia pulmonar cervical em um caso (26) e sínfise parcial do seio costo-frênico esquerdo em um caso (81). Por outro lado, foram referidos 28 casos nos quais a radiografia de tórax não mostrou alterações (10, 12, 29, 30, 55, 62, 66, 67, 68, 69, 72,74, 76, 84, 89, 108, 111, 116, 117, 118, 124, 134, 137, 139 , 141, 142 e 144).

III.2.39 - Alterações radiológicas da coluna vertebral

Dentre 15 pacientes submetidos a exame radiográfico da coluna vertebral, foram descritas as seguintes alterações: cifo-escoliose em 2 casos (57 e 142), escoliose em 2 casos (33 e 118), presença de hemivértebra na região médio-lombar em um caso (55) e alteração da segunda vértebra cervical em um caso (40). Os nove casos restantes foram considerados radiologicamente normais (17, 20, 34, 70, 83, 84, 88, 116 e 117).

III.2.40 - Alterações radiológicas do aparelho excretor

Dentre os 10 casos submetidos a urografia excretora (2, 17, 20, 33, 40, 74, 76, 119 e 141) descreveu-se

rotação incompleta do rim esquerdo em um caso (141) e duplo bacinete no lado esquerdo com cálices dilatados no bacinete inferior em outro caso (20).

III.2.41 - Alterações radiológicas dos membros superiores

Dentre os 46 casos cujos membros superiores foram estudados radiologicamente, foram citadas as seguintes alterações observadas em 25 casos: metacarpianos curtos em 12 casos (16, 19 e 142); idade óssea levemente acelerada em 4 casos (88, 95, 108 e 139) e retardada em outros 4 (40, 55, 65 e 116); hipoplasia da falange média do 5º dedo em 2 casos (62 e 79); desvio ulnar dos 3 últimos dedos em um caso (119); cúbito pequeno em relação ao rádio em um caso (33) e ossos mais delgados em um caso(20). Os 27 casos restantes foram descritos como normais (2 , 10, 12, 16, 18, 21, 34, 36, 50, 66, 70, 72, 73, 76, 81 , 83, 84, 88, 89, 117, 126, 136, 137, 139 e 144).

III.2.42 - Alterações radiológicas dos membros inferiores e da cintura pélvica

Houve menção ao estudo radiológico de membros inferiores em relação a 50 casos, dentre os quais 25 mostraram as seguintes alterações: metatarsianos curtos em 12 casos (16, 49 e 142), desenvolvimento irregular dos metatarsianos em um caso (2), agenesia da 2a. e 3a. falanges do 5º artelho direito e da 2a. falange esquerda em um caso (40), asa ilíaca estreita em 7 casos (16, 19 e 119) , asa ilíaca com estreitamento duvidoso em 4 casos (16) , cristas ilíacas com formato retangular em um caso (126) , fossa ilíaca horizontalizada em um caso (93), ângulo ilíaco do tipo antimongolóide em um caso (119), acetábulo levemente baixo em um caso (10), coxa valga em um caso (95), idade óssea um pouco acelerada em 3 casos (95, 108 e 139) e um pouco retardada em 4 casos (40, 55, 65 e 116) e ossos delgados em um caso (20). Os 22 casos restantes foram descritos como normais (2, 18, 21, 34, 36, 50, 57,66, 70, 72, 73, 74, 76, 79, 81, 83, 84, 89, 116, 118, 124 e 144).

III.2.43 - Eletroencefalograma

O número de pacientes submetidos à eletroencefalografia somou 41 casos e dentre eles 22 apresentaram as seguintes alterações: depressão da atividade elétrica cerebral em 5 casos (2, 36, 88, 134 e 137), imaturidade da atividade elétrica cerebral em 4 casos (57, 65, 68 e 81), desorganização difusa da atividade elétrica cerebral em 8 casos (18, 34, 40, 52, 72, 88, 89 e 126), anormalidades focais do tipo desorganização ou atividade lenta em 4 casos (2, 17 e 88), anormalidades paroxística por atividade irritativa em 4 casos (17, 18, 29 e 88), ou por atividade lenta em um caso (116) e anormalidade da atividade elétrica cerebral não especificada em um caso (104). Os 19 casos restantes foram considerados eletroencefalograficamente normais (10, 12, 20, 21, 30, 33, 56, 72, 74, 76, 88, 110,111, 112, 117, 128 e 139).

III.2.44 - Dermatóglifos e pregas de flexão

A respeito dos casos em que as análises dermatoglíficas das mãos foram realizadas, não faz sentido, obviamente, uma análise da distribuição dos dedos, tendo em vista, de um lado, que nesses casos não houve monotonia de padrão (Tabela 17) e, de outro, a evidente heterogeneidade racial e a falta de controles adequados.

Resta, por isso, assinalar no presente tópico que dentre 64 casos estudados, 54 mostraram um trirrádio axial anômalo em pelo menos uma das mãos. Assim, 8 casos apresentaram t'' em ambas as mãos (3, 12, 50, 88, 128, 134 e 144), um caso t' em uma das mãos e t'' na outra (137), um caso com t' em uma das mãos e t' t'' na outra (110), 39 casos com t' em ambas as mãos (2, 4, 16, 17, 18, 19, 21, 23, 24, 29, 33, 34, 51, 52, 55, 57, 65, 66, 67, 74, 76, 79,81, 83, 88, 89, 93, 95, 110, 117 e 133), um caso com t'' em uma das mãos e t na outra (104) e quatro casos com t' em uma das mãos e t na outra (104, 116, 139 e 142). Dentre os 10 casos restantes, um mostrou ausência de trirrádio axial em ambas as mãos (127) e 9 apresentaram trirrádio axial

Tab. 17 - Distribuição dos padrões dermatoglíficos nos casos de síndrome do "cri du chat", segundo as classes : I - Casos com deficiência 5p- cujos pais revelaram cariótipo normal; II - Casos com deficiência 5p- cuja mãe ou o pai revelaram translocação equilibrada; III - Casos com quadro clínico da síndrome, mas com outras aberrações além da deficiência 5p-; IV- Casos com deficiência 5p- com apenas um ou nenhum dos progenitores investigados ao nível citogenético, ou com a mão apresentando mosaicismo.

CLASSE	PADRÃO	MÃO DIREITA						MÃO ESQUERDA						AMBAS	
		I	II	III	IV	V	TOTAL	I	II	III	IV	V	TOTAL	Nº	%
I	A	5	7	3	1	2	18	4	5	2	1	3	15	38	14,35
	U	14	8	17	15	16	70	13	6	12	13	9	53	123	53,48
	R	0	5	0	0	0	5	1	7	3	2	2	15	20	8,70
	W	4	3	3	7	5	22	5	5	6	7	9	32	54	23,47
II	A	0	2	0	0	0	2	1	3	2	1	1	8	10	9,09
	U	8	6	7	5	7	33	5	4	7	6	5	27	60	54,55
	R	0	1	3	0	0	4	0	2	0	1	0	3	7	6,36
	W	3	2	1	6	4	16	5	2	2	3	5	17	33	30,00
III	A	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2,00
	U	3	4	4	1	4	16	2	1	4	3	3	13	29	58,00
	R	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	2	4,00
	W	2	1	0	4	1	8	3	2	1	2	2	10	18	36,00
IV	A	0	0	1	0	1	2	0	1	3	0	0	4	6	6,00
	U	5	6	8	6	6	31	6	4	5	7	7	29	60	60,00
	R	1	4	0	0	0	5	0	2	1	0	0	3	8	8,00
	W	4	0	1	4	3	12	4	3	1	3	3	14	26	26,00
TOTAL	A	5	9	5	1	3	23	5	9	7	2	4	27	50	10,20
	U	30	24	36	27	33	150	26	15	28	29	24	122	272	55,51
	R	1	10	3	0	0	14	1	13	4	3	2	23	37	7,55
	W	13	6	5	21	13	58	17	12	10	15	19	73	131	26,73

proximal (72, 84, 88, 94, 103, 114 e 118).

No concernente à presença de flexão palmar simiesca ou incompletamente simiesca, verificou-se que 39 casos apresentavam prega simiesca nas duas mãos (16, 17, 18 , 19, 20, 24, 30, 34, 48, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 72, 88 , 93, 95, 102, 104, 108, 110, 111, 120, 126, 136, 139 e 144), catorze casos com prega simiesca em uma das mãos e incompletamente simiesca na outra (4, 16, 23, 40, 52, 65, 79, 88 , 114, 126, 137 e 142), catorze casos com prega simiesca em uma das mãos e normal na outra (3, 12, 16, 32, 36, 50, 55 ,

56, 72, 76, 88, 118 e 134), 9 casos com prega incompletamente simiesca em ambas as mãos (16, 19, 21, 51, 76, 83, 116 e 127), 5 casos com prega incompletamente simiesca em uma das mãos e normal na outra (57, 84, 85, 87 e 117). Em resumo, verifica-se que dentre os 91 casos cujas pregas de flexão palmares foram examinadas, apenas 10 apresentaram essas dobras normais em ambas as mãos (2, 10, 16, 29, 81, 89, 94, 103 e 143).

III.2.45 - Resumo da análise da casuística publicada

Com a finalidade de apresentar uma visão global da análise das características qualitativas apresentadas pelos casos de síndrome do "cri du chat" descritos na literatura, e de mostrar a distribuição dessas características segundo o sexo, as quatro classes em que foram distribuídos os casos revistos, bem como a proporção com que as características anormais ocorreram, preparamos a Tabela 18, que vem apresentada em seguida.

Tab. 18 - Frequência de características qualitativas anormais em pacientes com a síndrome do "cri du chat", distribuídos segundo o sexo e as seguintes classes: I - Casos com deficiência 5p- cujos pais revelaram cariótipo normal; II - Casos com deficiência 5p- cuja mãe ou o pai revelaram translocação equilibrada; III - Casos com quadro clínico da síndrome, mas com outras aberrações além da deficiência 5p-; IV - Casos com deficiência 5p- com apenas um ou nenhum dos progenitores investigados ao nível citogenético, ou com a mãe apresentando mosaicismo.

CARACTERÍSTICA	SEXO	CLASSES				
		I	II	III	IV	TOTAL
Microcefalia	M	15/17	7/8	4/4	15/16	41/45
	F	25/26	7/7	8/8	16/17	56/58
	M+F	40/43	14/15	12/12	31/33	97/103
Outras anomalias do crânio	M	5/10	2/3	1/3	4/9	12/25
	F	6/11	3/3	1/3	4/8	14/25
	M+F	11/21	5/6	2/6	8/17	26/50
Facies lunar	M	10/12	1/3	3/3	9/14	23/32
	F	18/22	0/2	3/4	7/11	28/39
	M+F	28/34	1/5	6/7	16/25	51/71
Hipertelorismo	M	14/17	7/8	3/3	12/15	36/43
	F	25/26	6/6	9/9	15/18	55/59
	M+F	39/43	13/14	12/12	27/33	91/102
Fenda antimongolóide	M	11/14	3/3	2/3	10/12	26/32
	F	16/22	5/6	6/6	11/15	38/49
	M+F	27/36	8/9	8/9	21/27	64/81
Fenda mongolóide	M	2/14	0/3	1/3	1/11	4/31
	F	4/22	1/6	0/6	1/16	6/50
	M+F	6/36	1/9	1/9	2/27	10/81
Prega epicântica	M	14/17	7/7	4/4	14/15	39/43
	F	21/24	7/7	8/8	17/19	53/58
	M+F	35/41	14/14	12/12	31/34	92/101
Estrabismo	M	7/9	1/1	2/3	4/9	14/22
	F	13/15	2/2	3/3	7/7	25/27
	M+F	20/24	3/3	5/6	11/16	39/49
Anomalias de fundo de olho	M	5/11	2/5	-	4/9	11/25
	F	3/14	1/5	2/4	5/8	11/31
	M+F	8/25	3/10	2/4	9/17	22/56
Nariz em sela	M	11/13	1/2	1/1	2/14	25/30
	F	20/23	6/7	2/3	13/15	41/48
	M+F	31/36	7/9	3/4	25/29	66/78
Micrognatia e/ ou retrognatia	M	12/12	3/4	4/4	11/13	30/33
	F	20/22	3/5	7/8	12/15	42/50
	M+F	32/34	6/9	11/12	23/28	72/83
Palato ogival	M	6/7	1/2	2/2	4/8	13/19
	F	6/10	4/4	4/4	4/6	18/24
	M+F	12/17	5/6	6/6	8/14	31/43
Orelhas malformadas	M	6/9	4/4	1/3	6/6	17/22
	F	11/15	5/5	4/5	2/4	22/29
	M+F	17/24	9/9	5/8	8/10	39/51

CARACTERÍSTICA	SEXO	CLASSES				
		I	II	III	IV	TOTAL
Orelhas com implantação baixa	M	15/16	6/7	3/3	10/13	34/39
	F	20/21	5/6	7/9	11/15	43/51
	M+F	35/37	11/13	10/12	21/28	77/90
Apêndice pré-auricular	M	3/5	1/1	-	3/4	7/10
	F	2/4	0/2	-	1/5	3/11
	M+F	5/9	1/3	-	4/9	10/21
Pescoço curto	M	3/6	0/1	-	7/9	10/16
	F	8/10	3/3	-	3/7	14/20
	M+F	11/16	3/4	-	10/16	24/36
Laringe anômala	M	5/7	4/4	0/1	5/10	14/22
	F	11/17	2/3	3/3	3/6	19/29
	M+F	16/24	6/7	3/4	8/16	33/51
Anomalias da coluna e costelas	M	3/12	1/5	0/2	2/11	6/30
	F	5/17	0/4	4/5	2/11	11/37
	M+F	8/29	1/9	4/7	4/22	17/67
Cardiopatias	M	3/14	1/5	1/2	5/9	10/30
	F	5/18	0/3	3/5	5/10	13/36
	M+F	8/32	1/8	4/7	10/19	23/66
Hérnia inguinal	M	3/3	1/1	-	1/3	5/7
	F	0/3	0/1	0/2	1/1	1/7
	M+F	3/6	1/2	0/2	2/4	6/14
Hérnia abdominal	M	4/5	2/2	-	4/6	10/13
	F	3/6	1/2	0/2	2/2	6/12
	M+F	7/11	3/4	0/2	6/8	16/25
Criptorquidia	M	4/5	1/5	1/1	3/6	9/17
	F	-	-	-	-	-
	M+F	4/5	1/5	1/1	3/6	9/17
Clinodactilia	M	1/2	-	3/3	1/3	5/8
	F	8/8	1/1	5/5	4/4	18/18
	M+F	9/10	1/1	8/8	5/7	23/26
Sindactilia ou zigodactilia(mãos)	M	0/4	0/1	-	2/2	2/7
	F	2/2	0/2	-	2/5	4/9
	M+F	2/6	0/3	-	4/7	6/16
Trirrádio t' ou t'' em uma das mãos	M	11/11	3/6	1/2	7/7	22/26
	F	16/20	4/5	4/4	8/9	32/38
	M+F	27/31	7/11	5/6	15/16	54/64

CARACTERÍSTICA	SEXO	CLASSES				
		I	II	III	IV	TOTAL
Prega simiesca completa ou incompleta em uma das mãos	M	14/16	7/7	3/4	13/14	37/41
	F	21/24	7/7	5/6	11/13	44/50
	M+F	35/40	14/14	8/10	24/27	81/91
Outras alterações de membros superiores	M	6/12	1/3	3/3	1/8	11/26
	F	6/18	4/5	4/6	4/8	18/37
	M+F	12/30	5/8	7/9	5/16	29/63
Sindactilia ou zigodactilia(pés)	M	1/5	2/3	-	3/4	6/12
	F	6/6	0/2	2/2	2/5	10/15
	M+F	7/11	2/5	2/2	5/9	16/27
Outras alterações de membros inferiores	M	7/10	3/5	4/5	6/11	20/31
	F	16/22	1/1	5/5	5/8	27/36
	M+F	23/32	4/6	9/10	11/19	47/67
"Cri du chat"	M	18/18	8/8	3/4	14/14	43/44
	F	25/25	8/8	8/8	17/18	58/59
	M+F	43/43	16/16	11/12	31/32	101/103
Indiferença ao ambiente	M	2/4	2/4	-	5/5	9/13
	F	3/6	1/1	1/2	5/5	10/14
	M+F	5/10	3/5	1/2	10/10	19/27
Retardamento neuro-motor	M	12/12	8/8	3/3	14/14	37/37
	F	24/24	7/7	7/7	14/14	52/52
	M+F	36/36	15/15	10/10	28/28	89/89
Retardamento mental	M	14/14	8/8	3/3	15/15	40/40
	F	22/22	7/7	6/6	14/14	49/49
	M+F	36/36	15/15	9/9	29/29	89/89
Hipotonia	M	3/10	-	2/3	10/14	15/27
	F	12/16	1/2	1/3	7/14	21/35
	M+F	15/26	1/2	3/6	17/28	36/62
Hipertonia	M	2/10	-	1/3	2/14	5/27
	F	0/16	0/2	1/13	2/14	3/35
	M+F	2/26	0/2	2/6	4/28	8/62
Hipotrofia muscular	M	1/2	5/5	-	4/5	10/12
	F	5/5	5/5	0/1	4/7	14/18
	M+F	6/7	10/10	0/1	8/12	24/30
Eletroencefalograma anômalo	M	4/7	1/3	0/1	4/6	9/17
	F	7/9	2/2	1/4	3/9	13/24
	M+F	11/16	3/5	1/5	7/15	22/41

CARACTERÍSTICA	SEXO	CLASSES				
		I	II	III	IV	TOTAL
Crises convulsivas	M	0/4	1/2	-	0/2	1/8
	F	1/3	1/1	1/2	0/4	3/10
	M+F	1/7	2/3	1/2	0/6	4/18
Dificuldade de nutrição	M	7/9	3/3	1/1	8/10	19/23
	F	15/16	2/2	2/2	6/9	25/29
	M+F	22/25	5/5	3/3	14/19	44/52
Infecções pulmonares	M	4/5	2/2	1/1	8/8	15/16
	F	16/18	2/2	2/2	5/6	25/30
	M+F	20/23	4/4	3/3	13/14	40/44

IV - DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A análise da casuística estudada pelo autor, em conjunto com a das descrições de todos os pacientes com síndrome do "cri du chat" feitas até o presente na literatura específica, suscita vários pontos de discussão e algumas conclusões.

Em consonância com a ordem de objetivos no presente trabalho e apresentados no capítulo introdutório, tentaremos alinhar as discussões e conclusões em vários tópicos, que serão iniciados pela apreciação da casuística inédita.

IV. 1 - A casuística estudada pelo autor

O estudo genético-clínico das duas irmãs representadas como elementos IV-6 e IV-9 no heredograma da Fig. 5, feito no capítulo anterior (secção III.1), serviu para demonstrar que ambas apresentavam a mesma condição patológica, já que o quadro clínico semelhante decorreu de etiologia genética idêntica.

De fato, ambas apresentaram retardamento mental sério, retardamento neuro-motor, hipotrofia muscular intensa, hipotonia, hiporreflexia, força muscular diminuída, microcefalia, hipertelorismo, prega epicântica bilateral, fenda palpebral oblíqua (do tipo mongolóide no caso IV-6 e antimongolóide no caso IV-9), estrabismo (convergente no olho direito no caso IV-6 e divergente no olho esquerdo no caso IV-9), nariz em sela, palato alto sem ser ogival, pavilhões de orelhas grosseiro, laringe anômala, clinodactilia bilateral do dedo mínimo, ossos longos gráceis, coxa valga, eletrocardiograma alterado e alterações dermatoglíficas seja na palma das mãos, seja na planta dos pés, dentre as quais a mais importante foi, obviamente, a presença de um trirrádio distal do tipo t' bilateralmente em ambas.

A diferença mais gritante entre as duas pacientes, foi a assinalada através de exame hematológico. Assim, a irmã IV-6 da propósita demonstrou uma acentuada leucocitose que, contudo, regrediu em decorrência de tratamento anti-helmíntico que prescrevemos.

Apesar de o caso IV-9 ter nascido a termo e o caso IV-6 ter nascido após 7 meses de gravidez, ambos têm que ser considerados como prematuros, de acordo com as normas pediátricas internacionais, já que a paciente IV-9 apresentou apenas 1.200 g de peso ao nascer.

Além disso, deve-se ressaltar que o exame cromossômico feito após cultivar os leucócitos do sangue periférico, permitiu constatar que os casos IV-6 e IV-9 exibiram anomalia cromossômica idêntica, isto é, cariótipo classificado, inicialmente, como 46,XX,Bp-, acusando, portanto, a presença de um cromossomo do grupo B com braço menor deficiente. Essa situação ficou claramente evidenciada nos cariogramas apresentados nas Figs. 9 e 17, bem como, nos resultados das contagens cromossômicas feitas em 51 metáfases do caso IV-6 e em 61 do caso IV-9 (Tabela 3), os quais levaram à aceitação da hipótese de existência de uma única população de células quanto à constituição cromossômica, ou seja, à rejeição da hipótese de mosaicismo.

A recorrência familial de uma condição patológica apresentando quadro clínico com muitos pontos de similaridade e etiologia genética evidenciada microscopicamente pela presença de um cromossomo do grupo B, permitia supor, como hipótese mais provável, ser a etiologia genética a mesma, isto é, que a mesma aberração cromossômica estivesse presente nos casos IV-6 e IV-9. Além disso, ela deveria estar presente no pai ou na mãe dessas crianças, pois seria altamente improvável a ocorrência independente de duas aberrações semelhantes no mesmo grupo cromossômico B, em duas gestações diferentes.

A verificação dessa hipótese foi feita através do exame de cariótipo do pai e da mãe dos casos IV-6 e IV-9, verificando-se a presença de cariótipo 46,XY e, por-

tanto, normal, no pai (Fig.20 e Tabela 3) e elucidando-se a causa da recorrência familial da anomalia estudada, ao constatar na mãe um cariótipo 46,XX,t(Bp-;Gq+)mat (Fig.21 e Tabela 3).

A translocação recíproca observada na mãe das duas pacientes e posteriormente melhor definida através de autorradiografia (Figs. 33 e 34) e de bandeamento cromossômico (Fig.35), como envolvendo fragmentos cromossômicos do braço menor de um cromossomo número 5 e do braço maior de um cromossomo número 21, permitiu atribuir a esse elemento III-7 do heredograma da Fig.5, o cariótipo 46,XX,t(5p-;21q+) e considerar essa translocação recíproca como equilibrada, já que essa mulher era clinicamente normal.

Por consequência, ficou também esclarecido que o cromossomo Bp- dos casos IV-6 e IV-9 é, na realidade, o cromossomo 5p- herdado através da mãe.

Com esses dados, chegou-se às primeiras cinco conclusões do presente trabalho, ou seja:

1a. conclusão: Os casos IV-6 e IV-9 do heredograma da Fig. 5 exibem uma condição patológica similar que tem a mesma etiologia genética, ou seja, que é consequência da deficiência localizada no braço menor de um cromossomo número 5.

2a. conclusão: A condição patológica exibida pelos casos IV-6 e IV-9 deve ser considerada idêntica e classificada como síndrome do "cri du chat", pois a partir dos trabalhos de LEJEUNE et al. (1963) e de GERMAN et al. (1964), os estados mórbidos com cariótipo 46,XX,5p- e 46,XY,5p- devem, obrigatoriamente, receber essa definição nosológica.

3a. conclusão: As poucas diferenças clínicas entre os casos IV-6 e IV-9 , isto é, presença do sinal do "cri du chat" apenas no caso IV-9 ,

e ante-pés com eqüinismo, exagero do arco plantar, sinistro-escoliose dorsal, bem como eletroencefalograma indicando carência de organização de rítmo de base apenas no caso IV-6, devem ser aceitas como variações do mesmo estado mórbido, em virtude da similaridade cariotípica verificada nos dois casos.

4a. conclusão: A recorrência dos casos de síndrome do"cri du chat" na irmandade da propósita IV- 9 decorreu de herança de um cromossomo número 5 materno com deficiência de seu braço menor, em virtude da translocação equilibrada do tipo t(5p-;21q+) presente na mãe.

5a. conclusão: A revisão feita em toda a literatura a respeito da síndrome do "cri du chat" permite afirmar que a translocação equilibrada t(5p-;21q+) nunca havia sido feita até o presente,sendo esse o primeiro caso descrito.

Em consequência das considerações feitas no tópico I.4 do capítulo introdutório, a comprovação da translocação equilibrada na mãe dos casos IV-6 e IV-9 impunha como obrigatória a investigação do cariótipo das irmãs(IV-5 e IV-10) e do irmão (IV-8) da propósita, bem como de seus avós maternos (II-5 e II-7).

Essa investigação mostrou que, com exceção da irmã IV-5 da propósita (Fig.5 e Fig.19) que herdou cariótipo idêntico ao da mãe, conforme se verifica na Fig.22 e Tabela 3, nenhum dos outros elementos (II-5, II-7, IV-8 e IV-10) mostrou cariótipo anômalo (Figs. 23 a 26; Tab. 3).

Contudo, antes de supor que a translocação equilibrada apresentada pela mãe dos casos IV-6 e IV-9 e transmitida ao caso IV-5 tivesse sido originada durante a gametogênese de II-5 ou de II-7, ou ainda pós-zigoticamente em fase precoce, tornava-se necessário excluir a hipótese de eventual criptomosaicismo em II-5 e II-7, pois a hipótese de mosaicismo não havia sido favorecida pelas

análises cromossômicas efetuadas. Para isso, fêz-se a análise dos cariótipos de seis tios maternos da propósita (III-14, III-16, III-17, III-18, III-19 e III-20) verificando-se que todos eles se mostraram completamente normais (Figs. 27 a 32; Tabela 3), e que levava, obviamente, à exclusão da hipótese de criptomosaicismo em II-5 ou II-7.

Levando em conta esses resultados, e considerando que a investigação dos grupos sanguíneos e de substâncias grupo-específicas na saliva (Fig.37) não favorece a hipótese de ocorrência de ilegitimidade entre os membros da genealogia estudada, chegou-se ao estabelecimento de mais três conclusões:

6a. conclusão: A translocação equilibrada do tipo t(5p-;21 q+) presente na mãe da propósita é uma mutação cromossômica que deve ter ocorrido na gametogênese de um dos avós da propósita(II -5 ou II-7) ou em fase pós-zigótica precoce, durante o desenvolvimento embrionário materno.

7a. conclusão: A translocação equilibrada do tipo t(5p-;21 q+) é transmissível, visto que foi herdada pela irmã IV-5 da propósita.

8a. conclusão: O risco que os elementos da genealogia examinada, apresentam em gerar uma criança com síndrome do "cri du chat" é, com exceção da irmã IV-5 da propósita, o mesmo da população geral, isto é, um risco desprezível. Em relação ao elemento IV-5, que tem a mesma translocação equilibrada apresentada pela mãe, pode-se dizer que ela tem o risco genético de 25% de probabilidade de gerar uma criança com síndrome do "cri du chat", igual risco de gerar uma criança com a recíproca "cri du chat" (trissomia incompleta do braço menor do cromossomo 5) e 50% de gerar uma criança normal. Dentre as últimas, porém, haverá 50% de probabilidade de que elas

venham a ter um cariótipo com a mesma translocação equilibrada.

Aqui convém chamar a atenção para o fato de que há pouco mais de uma década, quando ainda não se usava em Medicina o exame cromossômico como prova subsidiária, uma genealogia como a estudada no presente trabalho propiciaria uma interpretação monogênica autossômica recessiva como a mais provável, para explicar a recorrência em uma mesma irmandade de uma mesma condição patológica. Por outro lado, uma genealogia que diferisse da estudada no presente trabalho pelo fato de um elemento como a irmã IV-5 da propósita ter-se reproduzido e gerado uma criança com síndrome do"cri du chat", apoiaria a hipótese de herança dominante com penetrância incompleta para explicar a transmissão irregular da mesma heredopatia. A observação aqui feita sugere que, se uma revisão sistemática de numerosas condições mórbidas que sofrem os tipos de interpretação genética aqui referidos, for feita empregando análises cromossômicas familiais como a realizada no presente trabalho, talvez se venha a modificar uma série de interpretações estabelecidas na primeira metade deste século e não re-exploradas com propedêutica armada mais moderna e mais poderosa.

Antes de finalizar esse tópico, alguns comentários a respeito dos achados dermatoglíficos palmares expostos nas Figs. 10, 18 e 38 parecem importantes.

Assim, é digno de nota que, do mesmo modo que a propósita (IV-9) e sua irmã com síndrome do "cri du chat" (IV-6), outros elementos da genealogia da Fig.5 apresentavam trirrádio axial distal do tipo t', seja em ambas as mãos (II-7, III-7, III-16, III-19 e IV-5), seja em apenas uma delas (III-14, III-18 e III-20).

Por outro lado, o excesso de arcos nas impressões digitais, apresentado pela propósita (IV-9) e que não foi observado nela (IV-6) esteve presente em outros elementos de sua genealogia. Assim, duas tias maternas da propósita apresentaram 7 arcos (III-19 e III-20), uma tia materna 5 arcos (III-14) e um tio materno 4 arcos (III-18). Além

disso, também o avô materno (II-7) mostrou padrões que levam a um menor número de linhas dermatoglíficas digitais , já que nele se assinalaram 3 arcos e uma presilha com pequeno número de linhas.

Quanto à presença de prega simiesca, verificou-se que apenas a irmã da propósita (V-6) apresentou-as em ambas as mãos. Na propósita (IV-9) apenas se observou a existência de uma prega simiesca incompleta na mão esquerda.

Podemos, portanto, emitir a última conclusão do presente tópico:

9a. conclusão: As alterações dermatoglíficas e de pregas palmares mais notáveis verificadas na propósita (IV-9) e em sua irmã afetada (IV-6) foram a presença de trirrádio axial distal do tipo t' em ambas as mãos, o excesso de arcos digitais na propósita, a presença de prega simiesca em ambas as mãos, em sua irmã afetada e a de prega simiesca incompleta em uma das mãos da propósita. Por outro lado, as alterações dermatoglíficas dígito-palmares observadas nos casos de síndrome do "cri du chat" foram extensivas não só aos casos com translocação equilibrada (III-7 e IV-5), mas também aos outros consangüíneos com cariótipo normal (II-7, III-7, III-14, III-16, III-18, III-19 e III-20).

Cumprido o primeiro objetivo do presente trabalho, faz-se mister, agora, a comparação clínica dos casos com deficiência 5p- cujos pais mostraram cariótipo normal (classe I) com aqueles cuja mãe ou pai apresentaram translocação equilibrada e, obviamente, confrontar os casos recém-analisados com os descritos na literatura pertinente.

IV.2 - Análise das diferentes classes de síndrome do " cri du chat" estabelecidas

A discussão a ser feita no presente tópico toma

rá por base a revisão apresentada na secção III.2 do capítulo anterior, a qual, mesmo à leitura rápida, permite verificar a impossibilidade de se estabelecer diferenças clínicas, não apenas entre as classes I e II dos casos de síndrome do "cri du chat", mas, ainda, que tal diferenciação é impossível em relação às quatro classes em que os pacientes foram distribuídos.

De fato, é isso o que ocorre em relação à idade dos progenitores ao gerar a primeira criança afetada (Tabelas 4 e 5; Fig.38), à duração da gestação (Tabela 6), à razão do sexo entre os casos apresentando a síndrome (Tabela 7), ao peso ao nascer (Tabelas 8 e 9; Fig.39), bem como em relação aos caracteres qualitativos revistos e reunidos na tabela 18. Nessa tabela, aliás, a similaridade entre as proporções de casos que manifestaram ou deixaram de manifestar os sinais apontados é tão óbvia, que se torna supérfluo o emprego de qualquer teste de significância estatística para por à prova a hipótese de igualdade das proporções nas diferentes classes, contra a alternativa,que supõe diferença entre elas.

Aqui convém assinalar que, dentre as características revistas e tomadas para comparação das classes I a IV, excluiram-se as medidas de estatura e de perímetro cefálico, em consequência do número restrito de dados nas diferentes classes que foram estabelecidas para investigação dos casos de síndrome do "cri du chat". De qualquer modo, porém, não existe qualquer indicação de que esses dois caracteres métricos mostrem variabilidade intraclasse capaz de discriminar os diferentes grupos estudados.

Em consequência do exposto, pode-se, pois, emitir mais uma conclusão:

10a. conclusão: Com base na revisão de todos os casos de síndrome do "cri du chat" descritos até o presente na literatura, não existe qualquer indicação de que os casos cujo pai ou mãe apresentam translocação equilibrada difiram clinicamente daqueles cujos pais têm carió-

tipo normal.

Essa conclusão torna óbvia, portanto, a afirmação de que as classes I e II são similares à classe III . Por outro lado, apesar de o número de casos incluídos na classe IV ser restrito, a ausência de indicações capazes de discriminá-los clinicamente frente a todos os outros casos, torna permissível considerar todos os pacientes com a síndrome do "cri du chat", descritos até o presente, como um grupo nosológico homogêneo e emitir a seguinte conclusão:

11a. conclusão: A responsabilidade pela determinação do quadro clínico exibido pelos pacientes com síndrome do "cri du chat" deve ser atribuída à deficiência do braço menor do cromossomo número 5, independentemente de ter sido esse cromossomo aberrante transmitido por um dos genitores com translocação equilibrada,ou de ter tal deficiência ocorrido durante a gametogênese de progenitores com cariótipo normal, ou pós-zigoticamente, associada ou não a outras aberrações dos cromossomos.

Se, por um lado, esta última conclusão traz em si uma importante contribuição para o médico prático, pois lhe informa que através de uma só prova subsidiária, ou seja, o exame de cariótipo, ele poderá fechar o seu diagnóstico a respeito de uma condição patológica em pacientes de qualquer idade e mesmo intra-útero, nos primeiros meses de gestação, através do cultivo de células colhidas por amniocentese, tem-se, por outro, que a mesma conclusão desnorteia não só o citogeneticista, mas o geneticista-clínico , pois ela passa a suscitar um ponto de discussão da mais crucial importância do ponto de vista acadêmico.

De fato, os 19 casos com síndrome do "cri du chat", que possuiam pai ou mãe com translocação recíproca equilibrada envolvendo um fragmento do braço menor de um cromossomo 5, incluindo os recém-descritos no presente tra

balho, pertenciam a 11 irmandades, cujos progenitores responsáveis pela transmissão da anomalia apresentavam os seguintes cariótipos:

46,XX,t(5p-;Dq+)mat	(LEJEUNE et al., 1965)
46,XX,t(5p-;Dp+)mat	(KOULISCHER & QUERSIN, 1965)
46,XY,t(5p-;Gp+)pat	(GROUCHY et al., 1966)
46,XX,t(5p-;?Cq+)mat	(LAURENT et al., 1966)
46,XX,t(5p-;? +)mat	(DE CAPOA et al., 1967 SCHROEDER et al., 1967)
46,XY,t(5p-;Dq+)pat	(DE CAPOA et al., 1967)
46,XX,t(3?+;5p-)mat	(MENNICKEN et al., 1968)
46,XX,t(5p-;Gp+)mat	(NOEL et al., 1968)
46,XX,t(4p+;5p-)mat	(GROTSKY et al., 1971)
46,XX,t(5p-;21q+)mat	(PRESENTE TRABALHO)

De tais dados ressalta, de imediato, a variabilidade de fragmentos cromossômicos que participam das translocações recíprocas envolvendo o braço menor do cromossomo número 5. Assim, em uma ocasião é o braço menor de um cromossomo D, em duas é o braço maior desse cromossomo, em outra é o braço maior do cromossomo 21, em duas outras é o braço menor de um cromossomo G. Participam, ainda dessas translocações, um dos braços de um cromossomo 3, o braço menor de um cromossomo 4, o braço maior de um cromossomo provavelmente do grupo C, além de dois casos em que não foi possível determinar qual o cromossomo que interveio na translocação.

Essa falta de exigência do braço menor do cromossomo 5 quanto à escolha de regiões cromossômicas de translocação recíproca, já mereceria, por si só, algumas páginas de considerações especulativas, tendo em vista aspecto tão inusitado. Preferimos, porém, conduzir a discussão para aquilo que consideramos mais relevante do ponto de vista genético-clínico e que é consequente da falta de preferência que acabamos de demonstrar.

De fato, de acordo com o exposto no tópico I.4 do capítulo introdutório, deve-se aceitar, do ponto de vista citogenético, que os 19 casos com síndrome do " cri du chat", filhos de pai ou mãe com translocação equilibrada,

não constituem um grupo homogêneo. Em outras palavras, se eles apresentam homogeneidade quanto à deficiência 5p- , mostram, contudo, grande heterogeneidade no concernente à trissomia parcial que exibem e que é consequente à translocação equilibrada ocorrida na geração paterna ou em gerações anteriores. Portanto, os 19 casos mencionados, podem ser distribuídos, de acordo com a trissomia parcial exibida, como na tabela 19.

Tab. 19 - Distribuição dos 19 casos de síndrome do "cri du chat" filhos de pai ou mãe com translocação equilibrada, de acordo com a trissomia parcial que apresentam.

Trissomia parcial	Nº de casos	Referência
Dq+	2	LEJEUNE et al., 1965; DE CAPOA et al., 1967
Dp+	3	KOULISCHER & QUERSIN, 1965
Gp+	3	GROUCHY et al., 1965; NOEL et al.,1968
?C+	3	LAURENT et al., 1966
?+	3	DE CAPOA et al., 1967; SCHROEDER et al., 1967
?3+	2	MENNICKEN et al., 1968
4q+	1	GROTSKY et al., 1961
21q+	2	PRESENTE TRABALHO

Como explicar, agora, que essas diferentes trissomias parciais não tivessem se manifestado através de indicações clínicas?

A explicação mais plausível para a solução desse enigma genético parece ser a de que os sinais clínicos condicionados pelas diferentes trissomias parciais, compatíveis com a sobrevivência do indivíduo, devem ser similares a uma parte dos sinais determinados isoladamente pelo cromossomo 5 com braço menor deficiente, além do que não deve existir um efeito aditivo entre essas aberrações.

Fala também a favor dessa explicação o fato de que não parece haver maior seleção contra os conceptos de casais que incluem um dos cônjuges com translocação equilibrada envolvendo o braço menor do cromossomo 5, quando comparada àquela que atua sobre os outros casais com um filho manifestando a síndrome do "cri du chat". Assim, pudemos reunir os dados da literatura e verificar que naquele grupo de casais, 7 conceptos foram abortados naturalmente dentre os 60 gerados, enquanto no último grupo de casais essa proporção foi de 15 em 171 gestações. Isso permite calcular $\chi^2 = 0,432$; 1 G.L.; $0,50 < P < 0,70$, ou seja, concluir que a diferença percentual encontrada não tem qualquer significação estatística e decorre de flutuação de amostragem.

Evidentemente, a validade da hipótese acima apontada só poderá ser posta à prova quando se reconhecer um grande número de marcadores genéticos dos autossomos. Infelizmente, o estudo dos sistemas sanguíneos ABO, MNSs e Rh, bem como do sistema secretor, apresentado na Fig. 37 não trouxe qualquer evidência que permitisse suspeitar que esses sistemas segregassem de modo alterado.

Antes de encerrar o presente tópico, cumpre assinalar que o confronto do estudo clínico da genealogia que incluiu os casos IV-6 e IV-9, apresentado na secção III.1, com a revisão feita na secção III.2, permite verificar que o quadro clínico dos casos IV-6 e IV-9 está perfeitamente de acordo com o esperado com base nas descrições de todos os casos com síndrome do "cri du chat" descritos até o presente. Ao mesmo tempo, esse confronto leva a assinalar algumas situações insólitas.

Assim, pode-se destacar que a propósita IV-9 da genealogia descrita no presente trabalho, constituiu o caso de síndrome do "cri du chat" que apresentou o menor peso ao nascer (1.200 g) e que as observações a respeito da gracilidade óssea das pacientes IV-6 e IV-9 só foram igualmente assinaladas no caso descrito por CAPOTORTI & FERRANTE (1966).

Por outro lado, é importante frisar que ao in-

vestigarmos os casos IV-6 e IV-9 através de ausculta, com estetoscópio, da região cervical anterior, percebemos o ruído de miado de gato na propósita (IV-9) mas não em sua irmã (IV-6). Visto que, coincidentemente, a propósita IV -9 era a que emitia o sinal do "cri du chat" ao chorar, e que esse sinal não era emitido por sua irmã, torna-se importante verificar se essa associação entre o miado do gato e o "cri du chat" é completa. Caso isso se confirme, é evidente que o sinal descrito no presente trabalho deverá ser pesquisado de preferência, visto que evita o emprego de meios dolorosos para provocar o choro nas crianças a fim de averiguar se elas emitem ou não o "cri du chat".

Podemos, pois, estabelecer, aqui, mais uma conclusão:

12a. conclusão: Os casos IV-6 e IV-9 do heredograma da Fig. 5 apresentaram quadro clínico muito similar ao dos outros casos descritos até o presente na literatura, apesar de a constituição cromossômica de sua mãe indicar que o cariótipo das pacientes incluía uma trissomia parcial do braço maior de um cromossomo número 21.

Pode-se,portanto, com base no exposto, extrair de toda a análise feita na secção III.2 do capítulo anterior, um quadro, como a tabela 20, que forneça a distribuição das características anormais apresentadas pelos pacientes com a síndrome do "cri du chat", incluindo entre eles, as fornecidas pelos dois pacientes analisados no presente trabalho.

IV.3 - Caracterização clínica da síndrome do "cri du chat"

Do exposto, até o momento, ficou patente que a constatação de um cromossomo número 5 com deficiência em seu braço menor, em casos em que há indicação clínica para exame de cariótipo, é condição suficiente e necessária para que se diagnostique a síndrome do "cri du chat" em tais casos.

Evidentemente, essa afirmação se baseia em um argumento circular. Entretanto, é essa, exatamente, a lógica da Clínica e da Patologia Médica empregada para todas as entidades mórbidas, cujo diagnóstico definitivo depende de prova subsidiária capaz de indicar um sinal patognomônico.

De qualquer forma, a afirmação feita, embora satisfaça a praxis médica, não pode ser aceita como um teorema clínico elegante, pois para tal, se exige que uma condição patológica seja idealmente diagnosticada em bases puramente clínicas, com uma probabilidade de acerto confinante à certeza, sendo as provas subsidiárias utilizadas apenas para confirmar o diagnóstico clínico. Em outras palavras, até o presente, a averiguação dos casos de síndrome do "cri du chat" foi feita a partir daqueles que têm indicação clínica de exame de cariótipo e não a partir de casos em que o diagnóstico clínico fala a favor de síndrome do "cri du chat".

Com isso, não queremos dizer que o processo histórico da definição da síndrome do "cri du chat" pudesse ter sido outro, nem que o primeiro passo para estabelecer uma conclusão diagnóstica não deva ser o de verificar se existem condições clínicas capazes de levantar a suspeita de existência de aberração cromossômica. Ao contrário, apenas vislumbramos a possibilidade de, no presente trabalho, avançar mais uma etapa daquele processo histórico, ao tentar atingir a caracterização clínica dessa síndrome.

Embora seja evidente que para essa caracterização, tenhamos que nos apoiar nos dados reunidos na tabela 20 e discutidos no capítulo anterior, é fundamental deixar claro que esse apoio deve levar em conta que as frequências de parte dos sinais ali apontados não podem ser aceitos, a priori,como estimativas das probabilidades de sua ocorrência nos casos de síndrome do "cri du chat.

Tab. 20 - Frequências das características qualitativas observadas na síndrome do "cri du chat".

Características	Total	casos	%
Retardamento neuro-motor	91	91	(100,00)
Retardamento mental	91	91	(100,00)
"Cri du chat"	105	102	(97,14)
Microcefalia	105	99	(94,29)
Infecções pulmonares	46	42	(91,30)
Prega epicântica	103	94	(91,26)
Hipertelorismo	104	93	(89,42)
Clinodactilia	28	25	(89,29)
Prega simiesca completa ou incompleta em uma das mãos	93	83	(89,25)
Dificuldade de nutrição	54	46	(85,19)
Nariz em sela	80	68	(85,00)
Trirrádio t' ou t'' em uma das mãos	66	56	(84,85)
Micrognatia ou retrognatia	85	72	(84,71)
Microcefalia (ao nascer)	26	22	(84,62)
Orelhas com implantação baixa	92	77	(83,70)
Hipotrofia muscular	32	26	(81,25)
Estrabismo	51	41	(80,39)
Fenda palpebral antimongolóide	83	65	(78,31)
Orelhas malformadas	53	41	(77,36)
Palato ogival	45	33	(73,33)
Trirrádio t' em uma das mãos	66	48	(72,73)
Alterações dos pés	69	49	(71,01)
Outras alterações de membros inferiores	69	49	(71,01)
Facies lunar	73	51	(69,86)
Indiferença ao ambiente	29	20	(68,97)
Hérnia abdominal ou inguinal	30	20	(66,67)
Anomalias da laringe	53	35	(66,04)
Pescoço curto	38	24	(63,16)
Hipotonia	64	38	(59,38)
Hérnia abdominal	27	16	(59,26)

Características	Total	casos	%
Zigodactilia ou sindactilia(pés)	29	16	(55,17)
Anomalias eletroencefalográficas	43	23	(53,49)
Criptorquidia	17	9	(52,94)
Outras anomalias do crânio	52	26	(50,00)
Outras anomalias de membros superiores	65	31	(47,69)
Apêndice pré-auricular	23	10	(43,48)
Baixo peso ao nascer	106	47	(44,34)
Fundo de olho anormal	58	22	(37,93)
Hérnia inguinal	16	6	(37,50)
Cardiopatias	68	24	(35,29)
Zigodactilia ou sindactilia(mãos)	18	6	(33,33)
Anomalias da coluna e/ou de costelas	69	18	(26,09)
Crises convulsivas	20	5	(25,00)
Fenda palpebral mongolóide	83	11	(13,25)
Hipertonia	64	8	(12,50)

De fato, a falta de padronização da apresentação dos dados clínicos na literatura pertinente impossibilitou a reunião de grande número de pacientes quanto à revisão de vários sinais.

Como conseqüência dessa situação, introduzir-se-ia, em relação a alguns sinais, um fator de distorção de suas frequências, o qual seria tanto mais sério, quanto menor fosse o número de casos em que se fêz menção da pesquisa do sinal. Assim, em relação às anomalias anatômicas maior, a sua não referência pelos autores que estudaram a síndrome do "cri du chat", é mais provavelmente uma indicação de sua ausência. Entretanto, o mesmo não pode ser aceito como verdadeiro em relação às anomalias minor, tais como presença de clinodactilia, apêndice pré-auricular, palato ogival ou frouxidão ligamentar, pois a sua não menção, tanto pode significar que tais anomalias estavam ausentes, quanto significar que elas passaram desapercebidas, ou ainda, embo

ra pesquisadas, não referidas por terem sido consideradas não dignas de nota.

Outro tipo de distorção daquelas frequências estaria vinculado às anomalias cujo diagnóstico nos primeiros meses de vida depende de exames mais sofisticados, como é o caso das cardiopatias. Evidentemente, a heterogeneidade dos níveis podem afetar a proporção de casos com e sem cardiopatia.

Também não se deve esquecer a possibilidade de distorção provocada pelo encontro casual de uma anomalia, através de um exame subsidiário, para a qual não havia indicação específica desse exame. É o caso da detecção de uma anomalia de costelas ou de vértebras, através de um exame de raio-X de tórax, realizado para investigar, por exemplo, uma moléstia infecciosa intercorrente.

Parece óbvio, também, que uma outra situação que tem que ser levada em conta é a variabilidade etária dos casos estudados. Dentre os sinais mais afetados por essa variabilidade, podemos mencionar a microcefalia, a facies lunar, o estrabismo, o nariz em sela, o pescoço curto, as alterações cardíacas, o retardamento mental, o retardamento neuro-motor e a hipotonia.

De acordo com a revisão feita na secção III. 2 do capítulo anterior é fácil verificar que alguns deles, como a microcefalia, o estrabismo, o retardamento mental e o retardamento neuro-motor, aumentam a sua frequência com a idade, seja porque só se manifestam completamente durante a evolução dos casos, seja porque só podem ser detectados após certa idade. Outros sinais, em oposição, diminuem com a idade, seja porque, provavelmente, correspondem a caracteres muito frequentes em todos recém-nascidos e, portanto, demonstram pequena variabilidade, seja porque o seu diagnóstico depende de critérios muito subjetivos. É o caso da facies lunar, do nariz em sela e do pescoço curto. No caso das cardiopatias e da hipotonia, a explicação mais plausível para a diminuição da frequência desses sinais nos grupos etários mais altos seria a de que

eles estivessem sujeitos a processo seletivo.

Feitas essas ressalvas em relação aos dados reunidos na tabela 20 e levando em conta as indicações que se podem extrair da literatura a respeito das outras síndromes resultantes de aberrações cromossômicas (NELSON et al., 1969; LEVINE, 1971; SMITH, 1972) podemos tentar cumprir o terceiro objetivo do presente trabalho, dando ênfase aos sinais clínicos facilmente detectáveis.

Com essa finalidade, devemos estabelecer, de início, que a tentativa de caracterização clínica da síndrome do "cri du chat" deve ser feita em dois níveis, ou seja, entre os recém-nascidos, isto é, ao nível de berçário, e durante a evolução , ou seja ao nível de consultório pediátrico.

A caracterização clínica da síndrome do "cri du chat" entre os recém-nascidos, deve, a nosso ver, ser guiada, basicamente, pela investigação da presença dos seguintes sinais:

1. "Cri du chat" .
2. Fenda palpebral antimongolóide.
3. Prega epicântica.
4. Microcefalia.
5. Hipertelorismo.
6. Alterações de membros, incluindo sinais minor , tais como clinodactilia e zigo-ou sindactilia.
7. Trirrádio axial distal (t' ou t'') em, pelo menos, uma das mãos.
8. Prega simiesca, ou incompletamente simiesca, em pelo menos, uma das mãos.
9. Orelhas malformadas e/ou com implantação baixa.
10. Palato ogival.
11. Hipotonia.
12. Micrognatia e/ou retrognatia.
13. Facies lunar.
14. Nariz em sela.

É fácil verificar, que dos catorze sinais mencionados, nenhum pode, isoladamente, servir para indicar

seja a síndrome do "cri du chat", seja a suspeita de qualquer outra aberração cromossômica. Por outro lado, de acordo com os dados da literatura (NELSON et al., 1969; LEVINE, 1971; SMITH, 1972), todos esses sinais podem ser encontrados com frequência variável em outras síndromes condicionadas por aberrações cromossômicas.

Entretanto, considerando:

1. a alta frequência do sinal do "cri du chat" entre os casos com deficiência do braço menor do cromossomo 5 (Tabela 20);

2. a pouca probabilidade de ocorrência de fenda palpebral antimongolóide entre os casos de síndrome do Down (SMITH, 1972), ao contrário dos casos de síndrome do " cri du chat" (Tabela 20);

3. a nula ou desprezível frequência relativa de fenda palpebral antimongolóide em outras síndromes determinadas por cromossomopatias (NELSON et al., 1969; LEVINE,1971; SMITH, 1972);

parece claro ao autor que a verificação dos sinais de "cri du chat" e de fenda palpebral antimongolóide, associadas a um quadro que inclua, parcial ou totalmente, o conjunto restante de sinais acima especificados, favorecerá o estabelecimento, com grande probabilidade de acerto, do diagnóstico clínico de síndrome do "cri du chat".

Na ausência de fenda palpebral antimongolóide , mas na presença do sinal do "cri du chat", associado a um quadro sugestivo de anomalia decorrente de aberração cromossômica, deve-se, contudo, tentar o diagnóstico clínico diferencial entre as síndromes do "cri du chat" e a de Edwards. Isso porque, na última, 33% dos casos (LEVINE , 1971) podem exibir o sinal do "cri du chat". Nessa situação, o diagnóstico diferencial deverá ser conduzido através da pesquisa de excesso de arcos na falange distal dos dedos, de occipital proeminente, de defeito de abdução do quadril, de halux em dorso-flexão, de esterno curto, de mamilos muito afastados, de desvio do eixo da mão e posição

dos dedos, e de unhas hipoplásticas, sinais esses que são mais característicos da síndrome da trissomia do cromossomo 18 e que, até o presente, não foram descritos na síndrome do "cri du chat".

Por outro lado, na ausência do sinal do "cri du chat", mas na presença de fenda palpebral antimongolóide , associada ao conjunto restante dos sinais já especificados, o diagnóstico clínico diferencial, em récem-nascidos, deverá ser feito entre a síndrome do "cri du chat" e a síndrome de Down. Nesses casos, o diagnóstico diferencial deverá ser tentado, principalmente, baseando-se na investigação da microcefalia, frequente na síndrome do "cri du chat" e ausente no mongolismo, e da braquicefalia e língua grande e protrusa, sinais característicos do mongolismo e não descritos, até o presente, na síndrome do "cri du chat".

Quando, porém, os dois primeiros sinais, dentre os 14 mencionados, são ausentes, o que, aliás, é uma situação pouco frequente entre os casos de síndrome do "cri du chat" (Tabela 20), apenas se poderá levantar a suspeita de que o récem-nascido anormal, apresenta um quadro sugestivo de uma cromossomopatia. Em outras palavras, existirá indicação clínica para pedido de exame de cariótipo, mas não existirão bases clínicas para o estabelecimento de um diagnóstico de uma entidade mórbida específica.

Ao nível do consultório pediátrico, onde os casos chegam ao clínico em fases diferentes de período evolutivo, a síndrome do "cri du chat" pode ser diagnosticada com alta probabilidade de acerto se, um caso apresentar , pelo menos, os onze primeiros sinais da série de dezesseis relacionados abaixo:

1. Retardamento neuro-motor grave.
2. Retardamento mental grave.
3. "Cri du chat".
4. Fenda palpebral antimongolóide.
5. Microcefalia.
6. Prega epicântica.
7. Hipertelorismo.

8. Alterações de membros, incluindo sinais minor , tais como clinodactilia e zigo-ou sindactilia .
9. Trirrádio axial distal (t' ou t'') em, pelo me - nos, uma das mãos.
10. Prega simiesca, ou incompletamente simiesca, em pelo menos, uma das mãos.
11. Orelhas malformadas e/ou com implantação baixa.
12. Hipotrofia muscular.
13. Estrabismo.
14. Micrognatia ou retrognatia.
15. Palato ogival.
16. Hipotonia.

É fácil verificar que não foram incluídos nesta lista a facies lunar e o nariz em sela, sinais os quais já havíamos atribuído pouco valor pelas razões já discutidas anteriormente. Por outro lado, foram relacionadas, prioritariamente, a presença de retardamento neuro-motor e de retardamento mental como condições sine qua non para a suspeita de síndrome do "cri du chat" durante a evolução do paciente (Tabela 20).

Na mesma lista foi ainda incluída a investigação da presença de hipotrofia muscular e de estrabismo , visto que o primeiro desses sinais passa a poder ser investigado durante a evolução, e ambos ocorrem com frequência apreciável nesse período (Tabela 20).

Contudo, também em relação aos casos estudados durante a evolução , a ausência dos sinais do "cri du chat" e da fenda palpebral antimongolóide, apesar da presença dos restantes mencionados acima, somente favorecerão a suspeita de um quadro clínico sugestivo de uma cromossomopatia, mas impedirão o estabelecimento de um diagnóstico de uma entidade mórbida específica.

De qualquer modo, porém, ainda que apenas um ou outro entre os sinais do "cri du chat" e da fenda palpebral antimongolóide estejam ausentes, é mais fácil o diagnóstico clínico diferencial entre a síndrome do "cri du chat" e as síndromes de Edwards e de Down, durante o período de evolução, do que entre os récem-nascidos. Isso

porque, além das distinções clínicas entre a síndrome de Edwards e do "cri du chat" já citadas, os casos com a trissomia do cromossomo 18 tem pouca probabilidade de sobrevivência (BEIGUELMAN, 1967; NELSON et al., 1969; LEVINE, 1971; SMITH, 1972). Por outro lado, além das distinções já feitas entre a síndrome do "cri du chat" e a síndrome de Down, deve-se frisar que o retardamento neuro--motor e mental entre os pacientes mongolóides é, de modo geral, muito menos acentuado do que entre os casos com síndrome do "cri du chat".

Pode-se, portanto, estabelecer as duas conclusões finais do presente trabalho:

13a. conclusão: O diagnóstico clínico da síndrome do"cri du chat" em récem-nascidos pode ser feito com grande probabilidade de acerto,se os pacientes com quadro clínico sugestivo de aberração cromossômica manifestarem os sinais de "cri du chat" e de fenda palpebral antimongolóide. A presença de apenas um ou outro desses sinais, no quadro, impõe a tentativa de um diagnóstico clínico diferencial entre a síndrome do "cri du chat" e as de Edwards e de Down.

14a. conclusão: O diagnóstico clínico da síndrome do"cri du chat" durante a evolução dos casos,pode ser feito com grande probabilidade de acerto se os pacientes com retardamento neuro-motor e mental severo, apresentarem quadro clínico sugestivo de aberração cromossômica associado aos sinais de "cri du chat" e de fenda palpebral antimongolóide. A presença de apenas um ou outro desses sinais, no quadro, embora indique a necessidade de realização de um diagnóstico clínico diferencial entre a síndrome do "cri du chat" e as de Edwards

e de Down não é, contudo, fundamental.

Para finalizar, gostaríamos de frisar que, apesar de nos sentirmos recompensados pela crença de termos avançado mais um passo no estudo da síndrome do "cri du chat", sentimo-nos frustrados, como médico, por saber que pouco ou nada pode ser feito, ainda, para correção desse defeito genético, a não ser, evidentemente, uma atuação profilática ao nível familial nos casos decorrentes de translocação equilibrada em um dos progenitores.

O problema da síndrome do "cri du chat", portanto, longe está de estar esgotada. Como dizia RAMON y CAJAL, "não há questões esgotadas mas homens esgotados nas questões".

RESUMO

Em um capítulo introdutório, após ressaltar a posição da Citogenética Humana na Medicina atual, o autor analisou de modo sucinto, as situações em que as anomalias determinadas por aberrações cromossômicas podem mostrar recorrência familial e fêz uma sinopse da literatura a respeito da síndrome do "cri du chat", antes de apresentar os objetivos de sua tese.

O segundo capítulo foi dedicado à apresentação da casuística estudada e à descrição detalhada de todas as técnicas empregadas em seu estudo, ou seja, à descrição das técnicas de obtenção de cariótipos (preparo do material, tipo de meio de cultura empregado, obtenção e exame de metáfases, e registro de cariótipos), de autorradiografia, de obtenção de bandas cromossômicas, de exame de dermatóglifos e de exames imuno-hematológicos . Finaliza o capítulo uma breve notícia a respeito do tratamento estatístico dos dados.

O terceiro capítulo foi dividido em duas secções. Na primeira, foram apresentados os resultados do estudo genético-clínico de sua casuística. Na segunda foi feita a apresentação dos resultados da revisão e análise crítica feita pelo autor a respeito de todos os casos de síndrome do "cri du chat" descritos na literatura específica.

O quarto e último capítulo foi dedicado à discussão dos dados analisados e ao estabelecimento de catorze conclusões que satisfizeram os objetivos da tese . Assim, o autor pôde demonstrar, usando as técnicas mais recentes de identificação de cromossomos, que a casuística por ele estudada era decorrente de uma translocação, até agora, inédita, presente na progenitora dos casos afetados, que mostrou o cariótipo 46,XX,t(5p-;21q+). A mesma translocação equilibrada foi transmitida a uma

das irmãs de dois casos com síndrome do "cri du chat", as quais receberam apenas o cromossomo 5p- mas não o 21q+.

O autor pôde também demonstrar que a responsabilidade pela determinação do quadro clínico exibido pelos pacientes com síndrome do "cri du chat" deve ser atribuída à deficiência do braço menor do cromossomo número 5, independentemente de ter sido esse cromossomo aberrante transmitido por um dos genitores com translocação equilibrada, ou de ter tal deficiência ocorrido durante a gametogênese de progenitores com cariótipo normal, ou pós-zigoticamente, associada ou não a outras aberrações dos cromossomos.

Finalmente, o autor chegou ao estabelecimento dos critérios necessários ao diagnóstico da síndrome do "cri du chat" em récem-nascidos e durante a evolução dos casos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLEN, G. and KALLMANN, F.J.- Mongolism in twin sibships. Acta genet., 7: 385-393, 1957.

2. ALMEIDA, J.C.C. de; GONZAGA, M.; VIEIRA, H.; BARBOSA, L.T.; ABREU, M.C. and BARCINSKY, M.A.- Partial deletion of the short arm of chromosome 5. "Le cri du chat". Another example. Arq. bras. Endocrin. Metab., 13: 183-192, 1964.

3. ANTICH, J.; RIBAS-MUNDÓ, M.; PRATS, J. and ROCA, M.- Cri-du-chat with chromosomal mosaicism. Lancet, I: 538, 1968.

4. BACH, Ch.; GAUTIER, M.; SCHAEFER, P. et MOSZER, M.- La maladie du cri du chat. Une observation anatomoclinique. Ann. Pédiat., 44: 339-343, 1968.

5. BECKER, P.E.- Genética Humana, vol. III/1. Barcelona, Ed. Toray, 1968 788p.

6. BECKER, P.E.- Genética Humana, vol. V/2. Barcelona, Ed. Toray, 1969. 620p.

7. BEIGUELMAN, B.- Citogenética Humana. São Paulo, EDART Livraria Ed., 1967. 79p.

8. BEIGUELMAN, B.; PINTO JR., W.; ROSSI, S. de; SOUZA-PRADO, J.J. e SAITO, M.Y.- Anomalias do desenvolvimento físico e mental e baixo peso do récem-nascido. Ciência e Cultura, 20: 182-183, 1968.

9. BEIGUELMAN, B.- Dinâmica dos genes nas populações e nas famílias. São Paulo, EDART Livraria Ed.,1968. 212p.

10. BERG, J.M.; DELHANTY, J.D.A.; FAUNCH, A. and RIDLER, M.A.C.- Partial deletion of short arm of a chromosome of the 4-5 group (Denver) in an adult male. J. Ment. Defic. Res., 9: 219-228, 1965.

11. BERGMAN, S.; FLODSTRØM, I. and ANSÉHN, S.- "Cri du-chat". Lancet, I: 768-769, 1965.

12. BETTECKEN, F.; REINWEIN, H.; KÜNZER, W.; WOLF, U.und BAITSCH, H.- Klinische und genetische untersuchungen an einen patienten mit cri-du-chat-syndrom. Dtsch. med. Wschr., 90: 2008-2013, 1965.

13. BLANK, C.E.; GEMMELL, E.; CASEY, M.D. and LORD, M.- Mosaicism in a mother with a mongol child. Brit. Med. J., II: 378-380, 1962.

14. BOON, W.H. and SENG, C.T.- "Cri du chat" (cat cry) syndrome in Singapore. J. Singapore Paediat. Soc. 10: 104-114, 1968.

15. BOTTURA, C.; FERRARI, I. and VEIGA, A.A.- Chromosome abnormalities in Waldenström's macroglobulinaemia. Lancet. I: 1170, 1961.

16. BREG, W.R.; STEELE, M.W.; MILLER, O.J.; WARBURTON, D.; De CAPOA,A. and ALLDERDICE, W.- The cri-du-chat syndrome in adolescents and adults. Clinical findings in the 13 older patients with partial deletion of the short arm of chromosome nº 5(5p-). J. Pediat., 77: 782-791, 1970.

17. BUFFONI, L.; MONTEVERDE, R.; BELOTTI, B.M.- Studio clinico e genetico della malattia del "cri du chat". Min. Ped., 19: 860-866, 1967.

18. CALDARINI, G. and RUSSO, R.- La sindrome del "cri du chat". Clin. Pediat.(Bologna), 49: 657-671, 1967.

19. DE CAPOA, A.; WARBURTON, D.; BREG, W.R.; MILLER, D. A. and MILLER, O.J.- Translocation heterozygosis: A cause of five cases of the cri du chat syndrome and two cases with a duplication of chromosome number five in three families. Amer. J. Hum. Gen., 19: 586-603, 1967.

20. CAPOTORTI, L. e FERRANTE, E.- Traslocazione D B in un lattante com 45 cromosomi e con alcune manifestazioni fenotipiche della malattia del "Cri du chat". Acta Paediat. Latina, 19: 471-488, 1966.

21. CARAKUSHANSKY, G.; SOUZA, S.C. e NEVES, M.D.- Síndrome do "cri-du-chat". Bol. Inst. Puer. M. Gesteira, 26: 1-7, 1970.

22. CARTER, C.O.; HAMERTON, J.L.; POLANI, P.E.; GUNALP, A. and WELLER, S.D.V.- Chromosome translocation as a cause of familial mongolism. Lancet, II: 678-680, 1960.

23. CATTI, A. and SCHMID, W.- A pericentric inversion , 5p-q+, and additional complex rearrangement in a case of cri-du-chat syndrome. Cytogenetics, 10: 50-60, 1971.

24. CAVALIERI, S.; MASTELLA, G. e TIEPOLO, L.- La sindrome della voce da gatto. Fracastoro, 57: 369-381, 1964.

25. CHICAGO CONFERENCE: STANDARDIZATION IN HUMAN CYTOGENETICS. Birth Defects: Original Article Series, 2: 3-15, 1966.

26. CUNNINGHAM, D. and PETERS, E.R.- Cervical hernia of the lung associated with the cri du chat syndrome. Amer. J. Dis. Child, 118: 769-771, 1969.

27. DALLAIRE, L. and DESTINÉ, M.L.- Localisation of the cystic-fibrosis gene. Lancet, I: 419-420, 1969.

28. DUILLO, M.T.; PANTAROTTO, M.F. e VIANELLO, M.G.- Un caso discusso di sindrome del "Cri-du-chat". Quad. Clin. Ostet Ginecol., 24: 235-245, 1969.

29. DUMARS, K.W. Jr.; GASKILL, C. and KITZMILLER, N.- Le cri du chat (crying cat) syndrome. Amer. J. Dis. Child., 108: 533-537, 1964.

30. DYGGVE, H.V. and MIKKELSEN, M.- Partial deletion of the short arms of a chromosome of the 4-5 group(Denver). Arch. Dis. Childh , 40: 82-85, 1965.

31. EDWARDS, J.H.; HARNDEN, D.G.; CAMERON, A.H.; CROSSE , V.M. and WOLFF, O.H.- A new trisomic syndrome. Lancet, I: 787-790, 1960.

32. EGAN, B. and McNICHOLL, B.- "Cri-du-chat" syndrome. J. Irish Med. Assoc., 61: 21-22, 1968.

33. ENGEL, E.; MERRILL, R.E.; HASTINGS, C.P.; McFARLAND, B. S. and NANCE, W.E.- Apparent cri-du-chat and "antimongolism" in one patient. Lancet, I: 1130-1132, 1966.

34. ESPOSITO, L.; REA, F. e TULLIO, M.T. di - La sindrome del "cri du chat" (delezione parziale del braccio corto del cromosoma 5). Ped.(Napoli), 78: 466-484, 1970.

35. FEDERMAN, D.D.- Abnormal sexual development. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1968 206p.

36. FIEHRING, C.; MEERBACH, W. und WALCH, R.- Cri du chat-(Katzenschrei-) syndrom. Deutsch. Gesundh., 24: 457-459, 1969.

37. FORD, C.E.; JONES, K.W.; POLANI, P.E.; ALMEIDA, J.C.de and BRIGGS, J.H.- A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis ("Turner's syndrome). Lancet, I: 711-713, 1959.

38. FORSSMAN, H. and LEHMANN, O.- Chromosome studies in eleven families with mongolism in more than one member. Acta Paediat., 51: 180-188, 1962.

39. GARDNER, L.I.- Endocrine and genetics diseases of childhood. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1969. 1072p.

40. GENEST, P.; TREMBLAY, M. et MORTEZAÏ, M.- Le syndrome du "cri du chat". Étude d'un cas par délétion partielle du bras court du chromosome 5 et translocation au chromosome 4. Laval Médical, 36: 319-327, 1965.

41. GERMAN, J.L.; BIRO, C.E. and BEARN, A.G.- Chromosomal abnormalities in Waldenström's macroglobulinaemia. Lancet, II: 48, 1961.

42. GERMAN, J.L.- DNA synthesis in human chromosomes. Transac. N.Y. Acad. Sci., 24: 395-407, 1962.

43. GERMAN, J.L.; LEJEUNE, J.; MACINTYRE, M.N. and GROUCHY, J. de- Chromosomal autoradiography in the Cri du Chat syndrome. Cytogenetics, 3: 347-352, 1964.

44. GILBERT, C.W.; MULDAL, S.; LAJTHA, L.G. and ROWLEY, J.- Time-sequence of human chromosome duplication. Nature, 195: 869-873, 1962.

45. GIORGI, P.L.; CECCARELLI, M. e PACI, A.- Su un caso di sindrome del "cri du chat" com peculiari anomalie fenotipiche. Min. Ped., 17: 1972-1975, 1965.

46. GIORGI, P.L.- Revisione critica delle attuali conoscenze di patologia cromosomica in campo pediatrico. Min. Ped., 22: 603-606, 1970.

47. GIORGI, P.L.; DINELLI, P.; CECCARELLI, M. e MARCO, A. di- Su un caso di sindrome del cri du chat con cariotipo apparentemente normale. Min. Ped., 22: 833-836, 1970.

48. GORDON, R.R. and COOKE, P.- Facial appearance in cri du chat syndrome. Develop. Med. Child Neurol., 10: 69-76, 1968.

49. GREULICH, W.N. and PYLE,S.I.-Radiographic Atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford, Stanford University Press, 1966. 256p.

49a GREEN, M. and RICHMOND, J.B.- El diagnostico en Pediatria. Madrid, Ed. Alhambra S.A., 1960. 482p.

50. GROTSKY, H.; HSU, L.Y.F. and HIRSCHHORN, K.- A case of cri-du-chat associated with cataracts and transmitted from a mother with a 4/5 translocation. J. Med. Genet., 8: 369-371, 1971.

51. GROUCHY, J. de; ARTHUIS, M.; SALMON, Ch.; LAMY, M.; THIEFFRY, S.; ROUBIN, M. et PASSAGE, E.- Le syndrome du cri du chat . Une nouvelle observation. Ann. Génét., 7: 13-16, 1964.

52. GROUCHY, J. de; GABILAN, J.C.; ROUBIN, M. et PASSAGE, E.- Translocation 5 - 21-22 et syndrome du cri du chat. Ann. Génét., 8: 31-38, 1965.

53. GUDE, W.D.; UPTON, A.C. and ODELL, T.T. Jr.- Giemsa staining of autoradiograms prepared with stripping film. Stain Technol., 30: 161-162, 1955.

54. HANHART, E.- Mongoloide idiotie bei mutter und zwei kindern aus inzesten. Acta Genet. Med.(Roma), 9: 112-130, 1960.

55. HIJMANS, J.C. and SHEARIN, D.B.- Partial deletion of short arms of chromosome nº 5. Amer. J. Dis. Child, 109: 85-89, 1965.

56. HOBOLTH, N. and MIKKELSEN, M.- "Maladie du cri du chat". Acta Obstet. Gynec. Scand., 44: 572-578, 1966.

57. HUSTINX, T.W.J. and WIJFFELS, J.C.H.M.- "Cri-du-chat" syndrome. Lancet, II: 135-136, 1965.

58. HUSTINX, T.W.J. and WIJFFELS, J.C.H.M.- "Cri du chat" syndrome. Partial deletion of the short arm of a chromosome nº 5. Report of a case. Maadschr. Kindergeneesk., 33: 286-298, 1965.

59. IKEUCHI, T.; MITANI, M. and TAMURA, T.- Chromosome studies in 2 patients with suspected "cri du chat" syndrome. J. Fac. Sci. Hokkaido Univ.(Zoology), 15: 706-711, 1965.

60. IKEUCHI, T.; MAKINO, S.; SASAKI, M.; MOMMA, T. and OIKAWA, K.- A chromosome anomaly new to the "cri du chat" syndrome. Proc. Japan Acad., 43: 986-990, 1967.

61. ITOH, Y. and GOTOH, H.- Cat cry syndrome. Tohoku J. exp. Med., 91: 349-354, 1967.

62. JACKSON, L. and BARR, M.- A 45,XY,5-15-,t(5q15q) cri-du-chat child. J. Med. Genet., 7: 161-163, 1970.

63. JACOBS, P.A. and STRONG, J.A.- A case of human intersexualy having a possible XXY sex determining mechanism. Nature, 183: 302-303, 1959.

64. JACOBS, P.A.; BAIKIE, A.G.; BROWN, W.M.C.; MacGREGOR, T.N.; MACLEAN, N. and HARDNDEN, D.G.- Evidence for the existence of the human "super female". Lancet, II: 423-425, 1959.

65. JANNUZZI, C. e VIANELLO, M.G.- Sindrome del "cri du chat". Min. Ped., 22: 125-130, 1970.

66. KAJII, T.; HOMMA, T.; OIKAWA, K.; FURUYAMA, M. and KAWARAZAKI, T.- Cri du chat syndrome. Arch. Dis. Child, 41: 97-101, 1966.

67. KOCH, G.; ROTT, H.D.; SCHWANITZ, G. und LUDWIG, H.- Cri-du-chat syndrom bei zwillingen. Arztliche Praxis, 22: 3221-3222, 1970.

68. KOULISCHER, L. et QUERSIN, Cl.- La délétion des bras courts d'un chromosome du groupe 4-5. Étude d'un cas. Acta Paediat. Belg., 19: 167-179, 1965.

69. KOULISCHER, L.; PETIT, P. et HAYEZ-DELATTE, F.- La maladie du cri du chat - Ségrégation familiale d'une translocation t(5p-; Dp+)(I). Ann. Génét., 10: 150-152, 1967.

70. LADEKARL, S.- Combination of Goldenhar's syndrome with the cri-du-chat syndrome. Acta Ophthal., 46: 605-610, 1968.

71. LANGDON-DOWN, J.- Observation on an ethnic classification of idiots. Clin. Lect. & Reps., London Hospital, 3: 259, 1866, cf. PENROSE & DELHANTY, J.D.A. Ann. Hum. Genet., 25: 243-252, 1961.

72. LAURENT, C. and ROBERT, J.M.- Étude génétique et clinique d'une famille de sept enfants dans laquelle trois sujets sont atteints de la "maladie du cri du chat". Ann. Génét., 9: 113-122, 1966.

73. LEBEDEV, B.V.; MAZAYEVA, I.V.; MLADKOVSKAYA, T.B.- Concerning the diagnosis of the "cat's cry" syndrome. Zh Nevropatol.Psikhiartr., 70: 1571-1574, 1970.

74. LEGROS, J.- La maladie du cri du chat. Soc. Roy. Belg. Gynec Obstet., 37: 201-209, 1967.

75. LEJEUNE, J.; TURPIN, R. et GAUTIER, M.- Le mongolisme, premier exemple d'aberration autosomique humaine. Ann. Génét., 1: 41-49, 1959.

76. LEJEUNE, J.; LAFOURCADE, J.; BERGER, R.; VIALATTE, J.; BOESWILLWALD, M.; SERINGE, P. et TURPIN, R.- Trois cas de délétion partielle du bras court d'un chromosome 5. C. R. Acad. Sci. (Paris), 257: 3098-3102, 1963.

77. LEJEUNE, J.; LAFOURCADE, J.; GROUCHY, J.de; BERGER, R.; GAUTIER, M.; SALMON, C. et TURPIN, R.- Délétion partielle du bras court du chromosome 5. Individualisation d'un nouvel état morbide. Sem. Hôp. Paris, 40: 1069-1079, 1964.

78. LEJEUNE, J.; GAUTIER, M.; LAFOURCADE, J.; BERGER, R. et TURPIN, R.- Délétion partielle du bras court du chromosome 5. Cinquième cas de syndrome do cri du chat. Ann. Génét., 7: 7-11, 1964.

79. LEJEUNE, J.; LAFOURCADE, J.; BERGER, R. et RETHORÉ, M. O.- Maladie du cri du chat et sa réciproque. Ann. Génét., 8: 11-15, 1965.

80. LELONG, M.; BORNICHE; KREISLER et BAÜDY - Mongolien issu de mére mongolienne. Arch. Franc. Pediat., 6: 231-238, 1949.

81. LENDVAI, D.; FERRANTE, E. e CAPOTORTI, L.- Sindrome del "cri du chat". Arch. Ital. Ped., 24: 449-459, 1966.

82. LEVINE, H.- Clinical cytogenetics. Boston, U.S.A., Little Brown & Co., 1971. 572p.

83. LICHTENBERGER, M. et MORINEAUD, J.P.- Un cas de délétion du bras court du chromosome 5 au Vietnam (syndrome du cri du chat). Ann. Pédiat., 43: 234-247, 1967.

84. MACINTYRE, M.N.; STAPLES, W.I.; LaPOLLA, J. and HEMPEL, J.M.- The "cat cry" syndrome. Amer. J. Dis. Child, 108: 538-542, 1964.

85. McCRACKEN, J.S. and GORDON, R.R.- "Cri du chat" syndrome. A new clinical and cytogenetic entity. Lancet, I: 23-25, 1965.

86. McGAVIN, D.D.M.; CANT, J.S.; FERGUSON-SMITH, M.A. and ELLIS, P.M.- The cri-du-chat syndrome with an apparently normal karyotype. Lancet, II: 326-330, 1967.

87. MÉNIBUS, C.H. de et HÉMET, J.- Délétion partielle du bras court du chromosome 5. Ann. Pédiat., 14: 2811-2820, 1967.

88. MENNICKEN, U.; PFEIFFER, R.A.; PUYN, U.; WORBES, H. und WAGENER, A.- Klinische und cytogenetische befunde von 7 patienten mit cri-du-chat-syndrom. Z. Kinderheilk., 104: 230-256, 1968.

89. MILUNSKY, A. and CHITHAM, R.G.- The cri du chat syndrome. J. Ment. Defic. Res., 10: 153-157, 1966.

90. MORISHIMA, A.; GRUMBACH, M.M. and TAYLOR, J.H.- Asynchronous duplication of human chromosomes and the origin of sex chromatin. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.), 48: 756-763, 1962.

91. NAIR, N.S.- Cri du chat syndrome. Ind. Practit., 18: 435-437, 1965.

92. NELSON, W.E.; VAUGHAN, V.C. and McKAY, R.J.- Textbook of Pediatrics. Philadelphia, U.S.A., W.B. Saunders Co., 9º ed., 1969. 1589p.

93. NEUHAUSER, G. und LOTHER, K.- Das katzenschrei-syndrom. Mschr. Kinderheilk., 114: 278-281, 1966.

94. NEUHAUSER, G.; SINGER, H. und ZANG, K.D.- Cri du chat-syndrom mit chromosomenmosaik 46,XY/46,XY,5p-. Humangenetik, 5: 315-320, 1968.

95. NOEL, B.; QUACK, B. et THIRIET, M.- Ségrégation d'une translocation balancée t(5p-;Gp+). Ann. Génét., 11: 247-252, 1968.

96. NOWELL, P.C. and HUNGERFORD, D.A.-A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. Science, 132: 1497, 1960.

97. OLIVE, D.; GILGENKRANTZ, S.; CABROL, C. et WOLKOWICZ, M.W.- Maladie du cri du chat (5p-) avec gueule de loup. Pediatrie, 23: 795-800, 1968.

98 . PATAU, K.; SMITH, D.W.; THERMAN, E.; INHORN, S.L. and WAGNER, H.P.- Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. Lancet, I: 790-793, 1960.

99 . PATAU, K.; THERMAN, E.; SMITH, D.W. and DeMARS, R.I.- Trisomy for chromosome nº 18 in man. Chromosoma (Berl.), 12: 280-285, 1961.

100. PENROSE, L.S.-Memorandum on dermatoglyphic nomenclature. Birth Defects Orginal Article Series, 4:1-12, 1968.

101. PENROSE, L.S. and DELHANTY, J.D.A.- Familial Langdon Down anomaly with chromosomal fusion. Ann. Hum. Genet., 25: 243-252, 1961.

102. PHILIP, J.; BRANDT, N.J.; FRIIS-HANSEN, B.; MIKKELSEN, M. and TYGSTRUP, I.- A deleted B chromosome in a mosaic mother and her cri du chat progeny. J. Med. Genet., 7: 33-36, 1970.

103. PITT, D.; BRASCH, J.; WONG, J. and FERGUSON,J.- Another "cri du chat". Med. J. Aust., 2: 606-607, 1966.

104. PUNNETT, H.H.; CARPENTER, G.G. and DiGEORGE, A. M. - Deletion of short arm of chromosome 5. Lancet, II: 588, 1964.

105. PYLE, S.I. and HOERR, N.L.- A radiographic standard of reference for the growing knee. Springfield, Illinois, U.S.A., Charles C. Thomas, 1969. 135p.

106. RACE, R.R. and SANGER, R.- Blood groups in man. Oxford,Black-weel Scientific Publ., 1962. 456p.

107. REHN, A.T. and THOMAS, E.J.- Family history of a mongoloid girl who bore a mongoloid child. Amer. J. Ment. Defic., 62: 496-499, 1957.

108. REICHELT, W.; VOIGT, G. und ZERNAHLE, K.- Zur symptomatik und cytogenetik eines weiteren falles mit katzenschrei-syndrom. Mschr. Kinderheilk., 114: 592-596, 1966.

109. REZENDE, J.de - Obstetrícia. Rio de Janeiro, GB, Ed. Guanabara Koogan S.A., 2ª ed., 1969. 1174p.

110. RICCI, N.; VENTIMIGLIA, B.; DALLAPICCOLA, B.; FRANCESCHINI, F. and PRETO, G.- "Cri du chat" syndrome. Lancet, I: 1278-1279, 1965.

111. ROHDE, R.A. and TOMPKINS, R.- "Cri du chat" due to a ring-B (5) chromosome. Lancet, II: 1075-1076, 1965.

112. SACHSSE, W.; SCHMIDT, E. und HELLMICH, E.- Beobachtungen zum mosaizismus beim Cri-du-chat-syndrom. Humangenetik, 8: 71-74, 1969.

113. SANDBERG, A.A.; KOEPF, G.F.; ISHIHARA, T. and HAUSCHKA, T.S.- An XYY human male. Lancet, II: 488-489, 1961.

113a. SCHERES, J.M.J.C.- Identification of two Robertsonian translocations with a Giemsa banding technique. Humangenetik, 15: 253-256, 1972.

114. SCHLEGEL, R.J.; NEU, R.L.; LEÃO, J.C.; REISS, J.A.; NOLAN, T.B. and GARDNER, L.I.- Cri-du-chat syndrome in a 10 years old girl with deletion of the short arms of chromosome number 5. Observations on dermatoglyphics, maxillo-mandibular measurements and sound spectrograms. Helv. paediat. Acta, 22: 2-12, 1967.

115. SCHMID, W.- DNA replication patterns of human chromosomes. Cytogenetics, 2: 175-193, 1963.

116. SCHMID, W. and VISCHER, D.- Cri-du-chat syndrome. Case report. Helv. paediat. Acta, 22: 22-27, 1967.

117. SCHNEEGANS, E.; ROHMER, A.; LEVY-SILAGY, J.; RUMPLER, Y.; RUCH, J.V. et GERLINGER, P.- Un cas de maladie du cri du chat. Délétion partielle du bras court du chromosome 5. Pédiat., 21: 823-834, 1966.

118. SCHROEDER, H.J.; SCHLEIERMACHER, E.; SCHROEDER, T. M.; BAUER, H.; RICHTER, C. und SCHWENK, J.- Zur klinischen differentialdiagnose des cri du chat-syndroms. Ergebnisse akustischer analysen des "Katzenschreies" und ähnlich klingender Säuglingsschreie. Humangenetik, 4: 294-304, 1967.

119. SCHWARTZ, J.J.; CHINITZ, J. and KUSHNICK,T.- "Cri du chat" syndrome with additional physical findings of trisomy 17-18. J. Lancet, 88: 295-305, 1968.

120. SERGOVICH, F.; VALENTINE, G.H.; CHEN, A.T.I.; KINCH, R.A.H. and SMOUT, M.S.- Chromosome aberrations in 2159 consecutive newborn babies. New Wng J. Med., 280: 851-855, 1969.

121. SILBER, D.L.; ENGEL, E. and MERRILL, R.E.- So called Cri-du-chat syndrome. Amer. J. Ment. Defic., 71: 486-491, 1966.

122. SMITH, D.W.; PATAU, K.; THERMAN, E. and INHORN, S.L.- A new autosomal trisomy syndrome: Multiple congenital anomalies caused by an extra chromosome. J. Pediat., 57: 338-345, 1960.

123. SMITH, D.W.; THERMAN, E.M.; PATAU, K.A. and INHORN, S. L.- Mosaicism in mother of two mongoloids. Amer. J. Dis. Child, 104: 534, 1962.

124. SMITH, D.W.; DOCTER, J.M.; FERRIER, P.E.; FRIAS, J.L. and SPOCK, A.- Possible localisation of the gene for cystic fibrosis of the pancreas to the short arm of chromosome 5. Lancet, II: 309-311, 1968.

124a. SMITH, D.W.- Atlas de malformaciones somáticas en el niño. Editorial Pediatrica, Barcelona, Espanha, 1972. 367p.

125. SNEDECOR, G.W.- Statistical methods. The Iowa University Press, Ames, Iowa, U.S.A., 5º ed., 1956. 535p.

126. STAHL, A.; LOUCHET, E.; GIRAUD, F.; SOULAYROL, R.; HARTUNG, M.; BRUSQUET, Y. et BERNARD, P.J.- Le syndrome de délétion des bras courts d'un chromosome nº 5. (maladie du cri du chat). Pédiat., 21: 581-582, 1967.

127. STEELE, M.W.; BREG, W.R.; EIDELMAN, A.I.; LION, D.T. and TERZAKIS, T.A.- A B-group ring chromosome with mosaicism in a newborn with cri du chat syndrome. Cytogenetics, 5: 419-429, 1966.

128. STOECKENIUS, M.; BOEHNCKE, H.; OHLMS, F.; OSTER, H.; SCHULTZE-JENA, B.S. und WEDEMEYER, F.W.- Chromosomenanomalien. Ein beitrag zur diagnostik autosomaler aberrationen. München Med. Wschr., 108: 1441-1455, 1966.

129. SUMNER, A.T.; EVANS, H.J. and BUCKLAND, R.A.- New technique for distinguishing between human chromosome. Nature New Biol., 232: 31-32, 1971.

130. TAVERAS, J.M. and WOOD, E.H.- Diagnostic neuroradiology. Baltimore, U.S.A., The Williams & Wilkins Co., 1964. 1960p.

131. TAYBI, H. and KANE, P.- Small acetabular and iliac angles and associated diseases. Radiol. clin. North Amer., 6: 215-221, 1968.

132. TURNER, J.H.; BASS, L.W. and KAPLAN, S.- Chromosome mosaicism in a child with features characteristic of the "cat cry" syndrome. J. Med. Genet., 3: 66-69, 1966.

133. URANO, J.; KAMIMURA, K.; NAKAMURA, K.; MATSUI, I.; NAKAGOME, Y. et TANAE, A.- Le syndrome du cri du chat. Paediat. Univ. Tokyo, 11: 63-68, 1965.

134. VASSELLA, F.; JOSS, E.; LUCHSINGER, R.; DUBOIS, C.; GLOOR, R. und WIESMANN, U.- Cri-du-chat syndrom. Ein kasuistischer beitrag mit spektralanalyse des "Miauens". Helv. paediat. Acta, 22: 13-21, 1967.

135. VERRESEN, H.; BERGHE, H. van den and CREEMERS, J.- Mosaic trisomy in phenotypically normal mother of mongol. Lancet, I: 526-527, 1964.

136. VISCARDI, A.C.- A syndrome secondary to an aberration of chromosome 5, group B. J. Amer. Osteopath. Assoc., 67: 1297- 1301, 1968.

137. VISSIAN, L.; MANASSÉRO, J.; BLAIVE, B. et BORJA, A.- Un nouvel état morbide lié a une anomalie chromosomique: syndrome d'Ehlers-Danlos associé à une maladie du "cri du chat". Presse Med., 73: 2991-2994, 1965.

138. VISSIAN, L.; MANASSÉRO, J.; KERMAREC, J.; DUPLAY, H. et VAILLAUD, M.J.C.- Modifications des fibres élastiques cutanées dans la maladie du "cri du chat". A propos d'un nouveau cas. Bull. Soc. Franç. Syph., 76: 512-514, 1969.

139. WARD, P.H.; ENGEL, E. and NANCE, W.E.- The larynx in the cri du chat (cat cry) syndrome. Tr. Am. Acad. Ophth. & Otol., 72: 90-102, 1968.

140. WARKANY, J.; WEINSTEIN, E.D.; SOUKUP, S.W.; RUBINSTEIN, J.H. and CURLESS, M.C.- Chromosome analyses in a children's hospital. Selection of patients and results of studies. Pediatrics, 33: 290-305, 454-465, 1964.

141. WEINKOVE, C.; WEBB, P.M. and McDONALD, R.- The cat-cry syndrome. S.A. Med. J., 43: 218-220, 1969.

142. WOLF, U.; REINWEIN, H.; GEY, W. und KLOSE, J.- Cri-du-chat-syndrom mit translokation $5/D_2$. Humangenetik, 2: 63-77, 1966.

143. ZELLWEGER, H.- Cri-du-chat with chromosomal mosaicism. Lancet, II: 57, 1966.

144. ŽIŽKA, J.- Katzenschrei -syndrom. Storn. Ved. Prac. Lek. Fak. Karlov., 12: 193-199, 1969.