

UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE  
CAMPINAS

**BC/9207**  
**IB/80545**

MESTRADO

INSTITUTO DE BIOLOGIA

*1988*

Este Exemplo corresponde a redação final da  
Tese defendida pela candidata Antonia Paula Mar-  
ques de Faria e aprovada pela Comissão Julgadora.  
Fernando Siguel  
9.2.88

Antonia Paula Marques de Faria

ESTUDO DE DEFICIENTES MENTAIS SEM SÍNDROME DE DOWN QUE MANIFESTAM  
SETE OU MAIS SINAIS CLÍNICOS ASSOCIADOS A ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS

Tese apresentada ao Instituto de Biologia  
da Universidade Estadual de Campinas para  
a obtenção do grau de Mestre

Campinas

1988

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Beiguelman  
Professor Titular do Departamento de Genética  
Médica da Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas.

Aos meus pais, Olympio e Therezinha.

A minha avó, Antonia Paula (*in memoriam*)

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof.Dr. Bernardo Beiguelman, meu orientador, pelo incentivo e disposição constantes, pelo seu exemplo de dedicação à ciência e pelo muito que tem contribuído para minha formação profissional.

Ao Prof.Dr. Walter Pinto Júnior, pelos ensinamentos de genética clínica e pelo interesse e disponibilidade com que sempre me atendeu.

A Prof.Dra. Christine Hackel, pelo apoio, pela orientação nos aspectos citogenéticos e na revisão das análises cromossômicas realizadas nesse trabalho.

Ao Prof.Dr. Luís Alberto Magna, pelo interesse e pelas opiniões sobre a análise estatística.

A técnica Edi Lúcia Sartorato, com quem pude contar sempre e cuja participação na realização do trabalho fotográfico, na análise cromossômica e na aplicação de técnicas de bandamento cromossômico, foi fundamental para o desenvolvimento dessa pesquisa.

Aos técnicos Antonio Conceição Costa, Geralda Luzia Alves, Henry Norberto Ciolfi e Jossimar Aparecida Alves do Nascimento, pela colaboração no laboratório de Citogenética Humana.

As técnicas Inára Ignacchitti de Sena e Sônia Aparecida Alípio dos Santos, pela colaboração no laboratório de Genética Bioquímica.

As Dras. Andréa Trevas Maciel, Denise Pontes Cavalcanti, Denise Yvonne Janovitz Norato e Rosa Maria Baldini, pelo auxílio na seleção e na realização da observação clínica de pacientes do ambulatório de Genética do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Ao psicólogo Roberto B. de Paiva e Silva, pelas opiniões e pelo auxílio na avaliação dos pacientes selecionados através do ambulatório de Genética do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Aos demais docentes e funcionários do Departamento de Genética Médica da UNICAMP.

A equipe da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Araras, SP, pela forma carinhosa e solícita com fui recebida nessa instituição.

A Profa.Dra. Lêda Luzia Alves de Sena, da Disciplina de Genética, Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, pela gentileza de ter fornecido os dados utilizados em sua tese de Mestrado, para a análise comparativa com os deste trabalho.

A Profa. Leny Toma, do Departamento de Bioquímica da Escola Paulista de Medicina, pela gentileza de ter realizado as eletroforeses para detecção de mucopolissacarídes.

As colegas de pós-graduação, Elizabeth Maria Costa de Oliveira e Rosa Chelminsky Teixeira pelo seu apoio e interesse,

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desse trabalho, em especial ao meu marido, Dr. Plínio Conte de Faria Júnior, pelo auxílio no dia a dia do nosso lar, e ao meu filho, Lucas, cuja presença luminosa torna os meus dias mais vibrantes e felizes.

Ao Prof. Dr. Sílvio dos Santos Carvalhal,  
a quem devo grande parte de minha formação  
em Medicina, o meu agradecimento especial.

A análise é racional, mas a lembrança de cada um me emociona e entenece.

A vocês, crianças e jovens excepcionais, e àqueles que se dedicam ao seu cuidado e orientação, o meu respeito e a minha gratidão.



Este trabalho foi realizado no Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, tendo recebido apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e, em fase inicial, da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

## INDICE

|                                                                                                         |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| I - INTRODUÇÃO E OBJETIVOS. ....                                                                        | 1   |
| II - CASUÍSTICA E MÉTODOS                                                                               |     |
| 1. Seleção da amostra.....                                                                              | 20  |
| 2. Avaliação do desempenho intelectual.....                                                             | 21  |
| 3. Análise cromossômica.....                                                                            | 23  |
| 4. Pesquisa de sítio frágil do cromossomo X.....                                                        | 25  |
| 5. Pesquisa de erros inatos do metabolismo.....                                                         | 26  |
| 6. Análise estatística.....                                                                             | 30  |
| III - RESULTADOS                                                                                        |     |
| 1. Caracterização da casuística.....                                                                    | 32  |
| 2. Análise do QI com relação ao sexo, a idade e o número de<br>sinais.....                              | 42  |
| 3. Análise cromossômica.....                                                                            | 45  |
| 4. Análise de algumas características entre os deficientes<br>mentais com aberrações cromossômicas..... | 63  |
| 5. Erros inatos do metabolismo.....                                                                     | 71  |
| 6. Outros diagnósticos.....                                                                             | 72  |
| IV - DISCUSSÃO                                                                                          |     |
| 1. A razão de sexo e a avaliação do desempenho intelectual....                                          | 75  |
| 2. Os dados anamnésticos.....                                                                           | 79  |
| 3. As aberrações cromossômicas.....                                                                     | 89  |
| 4. A síndrome do cromossomo X frágil.....                                                               | 104 |

|                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------|-----|
| 5. Os sinais clínicos associados a aberrações cromossômicas... | 113 |
| V - SUMARIO E CONCLUSÕES.....                                  | 118 |
| VI - SUMMARY.....                                              | 123 |
| VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....                          | 124 |
| APÊNDICE I.....                                                | 134 |
| APÊNDICE II.....                                               | 138 |
| APÊNDICE III.....                                              | 143 |
| APÊNDICE IV.....                                               | 145 |

## I - INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

O estudo da deficiência mental é um desafio para os profissionais da área de saúde envolvidos na análise dessa característica. As dificuldades relacionam-se com a sua definição e classificação, a correlação dos dados obtidos através da observação clínica com os diferentes mecanismos etiológicos, a utilização adequada dos recursos diagnósticos e os diferentes aspectos relacionados ao prognóstico e a terapêutica. Devido a essa complexidade e por ser o principal fator a ser considerado na avaliação da qualidade de vida, a deficiência mental representa, também no âmbito da genética clínica, um vasto campo de ação que deve ser objeto de investigação contínua, através da aplicação da metodologia utilizada em genética médica.

De acordo com Opitz (1984), o retardamento mental deve ser identificado com o atraso do desenvolvimento psicomotor durante a infância, independentemente dos mecanismos etiológicos, enquanto que a deficiência mental deve significar o atraso acentuado da função mental do adulto, como consequência do retardamento mental. Tanto a avaliação da redução do desenvolvimento psicomotor quanto a da função mental é feita levando-se em conta a média da população geral. Considerando, porém, a freqüente dificuldade em diferenciar as situações nas quais um ou outro termo deve ser aplicado, eles serão utilizados como sinônimos no presente trabalho.

A deficiência mental é uma manifestação clínica associada a uma ampla categoria de distúrbios, definida arbitrariamente, por intermédio de testes de QI, sendo classificados como mentalmente retardados tanto os indivíduos com desempenho intelectual no limite inferior da normalidade (QI 85) quanto aqueles com profundo *deficit* de inteligência (QI 20) (Sena & Beiguelman, 1985). Além dessas diferenças significativas nos níveis de desempenho intelectual, o quadro clínico apresentado por tais indivíduos é bastante variado, englobando desde a deficiência mental, como sinal isolado, até as síndromes nas quais o retardamento mental está associado a graves alterações anatómicas e/ou fisiológicas.

É difícil determinar a prevalência dos casos de deficiência mental, tendo em vista os diferentes critérios diagnósticos relacionados a essa alteração, principalmente quando ela é de grau leve e os indivíduos afetados são facilmente integrados na comunidade e podem passar despercebidos (Knobloch, 1962). Além disso, em diferentes estudos populacionais, subestimativas da frequência de oligofrênicos podem decorrer da não inclusão de habitantes de zonas rurais e de regiões isoladas geograficamente (Lindsay & Russel, 1981). Contudo, mesmo nos países desenvolvidos, onde são minimizados os efeitos de fatores do ambiente que podem estar associados a esse fenótipo patológico, tais como a desnutrição protéico-calórica, as infecções que afetam o sistema nervoso central, a gestação e o parto com assistência médica precária ou inexistente, estima-se que, pelo menos, 3% da população são mentalmente retardados. Desse contingente, aproximadamente 90% são constituídos por casos de retardamento mental leve (QI entre 50 e 70), sendo o restante composto por indivíduos com oligofrenia grave (QI en-

tre 20 e 50) (Bundey & Carter, 1974; Milunsky, 1975; Crawford, 1982; Opitz, 1984).

O amplo espectro de variação das características clínicas da deficiência mental exige uma abordagem multidisciplinar desse fenótipo patológico, razão pela qual ele pode ser interpretado e classificado de acordo com vários critérios, além do QI, tais como os mecanismos etiológicos, o quadro clínico associado e a expectativa de resposta aos esquemas terapêuticos e programas educacionais (Capute e Biehl, 1973).

Um aspecto importante nas pesquisas sobre deficiência mental diz respeito aos mecanismos etiológicos responsáveis por essa alteração, visto que uma conclusão diagnóstica pode ser útil em um número significativo de situações, que permitem o estabelecimento de programas terapêuticos racionais e/ou esquemas preventivos. É o caso, por exemplo, do tratamento dietético apropriado da fenilcetonúria ou o da reposição de hormônio tireoidiano no hipotireoidismo congênito, os quais, quando iniciados precocemente, garantem um desenvolvimento neuropsicomotor normal. A indicação de diagnóstico pré-natal de alterações cromossômicas ou de defeitos de fechamento do tubo neural para evitar a recorrência de tais anomalias, bem como a prevenção de infecções congênitas por acompanhamento pré-natal, são outros exemplos que enaltecem a importância dos estudos sobre as etiologias da deficiência mental.

As múltiplas etiologias associadas ao retardamento mental tanto podem ser de origem genética quanto ambiente, mas o predomínio desses mecanismos etiológicos varia conforme as características da população analisada. Assim, por exemplo, quando são levadas em conta

apenas as causas genéticas do retardamento mental, observa-se que entre os indivíduos com deficiência mental leve predominam os casos de herança multifatorial, enquanto entre os gravemente afetados são mais freqüentes as aberrações cromossômicas e as doenças genéticas com padrão de herança monogênico (Gustavson *et al.*, 1977a,b; Blomquist *et al.*, 1981; Opitz, 1984). Um outro aspecto importante a ser considerado é que, apesar do crescente desenvolvimento de métodos para a determinação da etiologia da deficiência mental, na maioria dos estudos sobre o tema, uma proporção substancial de casos ainda permanece com sua origem indeterminada, conforme os dados relacionados na TABELA 1 (Angeli & Kirman, 1975; Gustavson *et al.*, 1977b; Blomquist, 1981; Elwood & Darragh, 1981; Crawford, 1982; Op't Hof *et al.*, 1985).

A alta associação entre as aberrações cromossômicas numéricas e estruturais, principalmente dos autossomos, com o retardamento mental, é considerada como uma indicação de que as anomalias cromossômicas constituem, dentre as causas genéticas, importante fator desencadeante de deficiência mental. Nesse grupo, a trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down) é responsável pela maioria dos casos, enquanto que as outras alterações cromossômicas formam um grupo heterogêneo, com incidência bastante variada nas diversas amostras analisadas (Newton *et al.*, 1972; Singh *et al.*, 1974; Sutherland *et al.*, 1976; Jacobs *et al.*, 1978; Gripenberg *et al.*, 1980; Rasmussen *et al.*, 1982; Tajara *et al.*, 1982; Fryns *et al.*, 1984; Op't Hof *et al.*, 1985).

Dentre os casos de deficiência mental associada a aberrações cromossômicas, também merece destaque a síndrome do cromossomo X frágil, apontada, atualmente, como uma das principais fontes genéticas de retardamento mental, superada apenas pela síndrome de Down (Mayer *et al.*, 1985; Gustavson *et al.*, 1986).

TABELA\_1: ETIOLOGIAS DA DEFICIÊNCIA MENTAL EM DIFERENTES AMOSTRAS.  
(Valores percentuais)

| Referência                      | etiologia<br>genética | etiologia<br>não genética | etiologia<br>indeterminada | Nº   |
|---------------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------------|------|
| Angeli & Kirman (1975)          | 21                    | 28                        | 51                         | 698  |
| Gustavson <i>et al.</i> (1977b) | 43                    | 23                        | 34                         | 122  |
| Blomquist <i>et al.</i> (1981)  | 31                    | 20                        | 49                         | 171  |
| Elwood & Darragh (1981)         | 35                    | 14                        | 51                         | 4701 |
| Op't Hof <i>et al.</i> (1985)   | 30                    | 20                        | 50                         | 105  |



A síndrome do cromossomo X frágil é uma forma de retardamento mental ligada ao cromossomo X, que se caracteriza, citogeneticamente, pela presença de um sítio frágil na região Xq 27-28, de transmissão hereditária, o qual é evidenciado quando são utilizados meios de cultura deficientes em ácido fólico. Uma das hipóteses elaboradas para justificar tal fragilidade cromossômica é a de que ela seja determinada por um gene mutante, cujo efeito primário se relaciona a uma alteração no metabolismo do folato, especificamente na reação catalisada pela timidilato-sintetase, prejudicando a síntese do DNA (Sutherland, 1979a; Branda *et al.*, 1984; Sherman *et al.*, 1984). Essa é a razão pela qual Vogel *et al.* (1985) mencionam que a síndrome do cromossomo X frágil também pode ser incluída entre os casos de deficiência mental determinados por um padrão de herança monogênico. Encarada desse modo, ela seria a causa mais freqüente de deficiência mental provocada monogenicamente.

Os erros inatos do metabolismo também se destacam dentre as heredopatias com transmissão monogênica associadas ao retardamento mental. De fato, dentre, aproximadamente, duzentas enzimopenias determinadas por um efeito alélico primário, cerca de uma centena é responsável por anormalidades bioquímicas que afetam o metabolismo de aminoácidos, ácidos orgânicos, lipídios e carboidratos complexos, os quais, quase sempre, interferem no desenvolvimento do sistema nervoso central e podem produzir diversas alterações neurológicas e somáticas, além da deficiência mental (vide, por exemplo, Stanbury *et al.*, 1983). Apesar de os erros metabólicos hereditários que determinam retardamento mental serem raramente detectados na população geral, eles são relativamente freqüentes nos chamados grupos de alto risco, principal-

mente nos casos em que há consangüinidade entre os genitores, visto que a maior parte dessas anormalidades metabólicas tem padrão de herança recessivo autossômico (Moore *et al.*, 1972; Thomas & Scott, 1973; Eldjarn *et al.*, 1975; Kolodny & Cable, 1982; Rosenberg, 1981; Wannamacher *et al.*, 1982; Op't Hof *et al.*, 1985).

Além dos erros inatos do metabolismo, um número significativo de síndromes com padrão de herança monogênico, cujo efeito primário do gene é desconhecido, também está implicado na determinação de retardamento mental. Tais síndromes caracterizam-se pela associação de anormalidades fenotípicas, mais ou menos constantes, com a deficiência mental. Em sua maioria, elas têm mecanismo de herança recessivo autossômico, apesar de haver um número considerável com padrão de herança recessivo ligado ao X e um menor contingente determinado de forma dominante autossômica (Scott & Thomas, 1973; Milunsky, 1975; McKusick *et al.*, 1983).

Dentre as causas genéticas da deficiência mental, também merece destaque a etiologia multifatorial, que reflete o efeito aditivo de fatores do ambiente e do genótipo, havendo, freqüentemente, a implicação de um sistema de herança poligênico (Milunsky, 1975). Esse mecanismo de herança está mais associado aos casos de oligofrenia leve, com recorrência familiar, nos quais não são detectadas anomalias cromossômicas, erros metabólicos hereditários ao mesmo tempo que o exame físico e a análise dos dados familiares não são sugestivos de qualquer entidade nosológica já descrita, com padrão de herança monogênico (Czeizel, 1977; Nora & Fraser, 1985).

A análise de coleções de famílias, através do cálculo do coeficiente de regressão e, principalmente, o estudo de pares de

gêmeos têm sido utilizados para demonstrar a participação da herança poligênica na determinação do retardamento mental (Becker, 1971). A avaliação do desempenho intelectual entre pares de gêmeos é particularmente útil quando fazem parte da amostra pares monozigóticos que tenham sido criados separadamente ou nos quais apenas um dos elementos é exposto à ação deletéria de determinado fator do ambiente (Stott, 1960; Burt, 1966). Por outro lado, as pesquisas que analisam comparativamente amostras de oligofrênicos e indivíduos com inteligência normal, levando em conta a ocorrência de diversos fatores relacionados ao ambiente, além da taxa de consangüinidade, também evidenciam, claramente, a existência do efeito de herança poligênica (Czeizel, 1977).

Além de os casos de deficiência mental atribuídos ao efeito de herança poligênica serem, geralmente, brandos, eles são mais leves, regra geral, do que aqueles determinados por anomalias cromossômicas, genes mutantes ou pela ação deletéria de fatores do ambiente. Nos primeiros parece haver uma inibição no potencial de desenvolvimento da inteligência bem como a associação de diversos fatores genotípicos e exógenos, cada um reduzindo parcialmente a função mental. Esses, quando isolados, podem nem ser nocivos (Nora & Fraser, 1985). Os casamentos preferenciais podem favorecer esse tipo de evento pois provocam uma tendência à isogamia, ficando essa situação agravada em um ambiente empobrecido cultural e sócio-economicamente.

É notória a participação do ambiente na determinação da deficiência mental e, principalmente, na variabilidade dessa característica. Além da interação de fatores do ambiente com alterações genotípica, uma parcela significativa dos casos de retardamento mental

pode ser provocada apenas pela ação de alguns desses fatores, que interferem de forma negativa sobre o desenvolvimento, principalmente quando exercem seus efeitos entre o 2º mês de vida intra-uterina e o 2º ano de vida. Isso porque esse é o período de maior crescimento cerebral e, portanto, de maior suscetibilidade à ação deletéria dos fatores do ambiente (Isaacson & Van Hartesveldt, 1978).

Sabe-se que a ocorrência de um grande número de complicações e doenças durante a gravidez, o parto e a infância são mais prevalentes entre os oligofrênicos do que entre os indivíduos normais. Esses fatores podem ser classificados como pré-natais, perinatais e pós-natais.

Os fatores pré-natais incluem, entre outros, a idade materna avançada, a ocorrência de toxemia gravídica e hemorragias durante o período gestacional, os abortamentos recentes e/ou múltiplos e a exposição da gestante a agentes teratogênicos físicos (radiações ionizantes, hipertermia, etc.), químicos (álcool e numerosas outras drogas e medicamentos) e biológicos (infecções como a rubéola, a sífilis, a citomegalovirose e a toxoplasmose) (Drillien *et al.*, 1968; Gustavson *et al.*, 1977b; Sinha, 1979; Costeff *et al.*, 1981; Hagberg *et al.*, 1981; Nora & Fraser, 1985).

Entre os fatores perinatais relacionados à deficiência mental merecem menção o trabalho de parto prolongado, o sofrimento fetal, a apresentação não cefálica do feto, a aparente anóxia neonatal de qualquer grau, o baixo peso ao nascimento, a icterícia neonatal significativa e as convulsões durante o período neonatal (Drillien, 1968; Gustavson *et al.*, 1977b; Costeff *et al.*, 1981; Hagberg *et al.*, 1981).

Quanto aos fatores pós-natais, são freqüentemente mencionadas as convulsões, as perturbações cerebrais vasculares ou degenerativas, as infecções que podem acometer o sistema nervoso central, tais como meningites e encefalites, os traumatismos cranianos, a desnutrição protéico-calórica, dando-se ênfase à pouca assistência fornecida à criança pelos pais ou responsáveis, à privação sócio-cultural, à hospitalização prolongada precoce e às múltiplas admissões em hospitais, pois elas também podem atuar de forma negativa sobre o desenvolvimento mental (Chase *et al.*, 1974; Gustavson *et al.*, 1977b; Isaacson & Van Hartesveldt, 1978; Costeff *et al.*, 1981; Das & Privatto, 1981; Hagberg *et al.*, 1981).

Costeff *et al.*, (1981), avaliando a ocorrência de fatores patogênicos do ambiente em indivíduos portadores de retardamento mental idiopático, verificaram que, pelo menos, sete fatores são significativamente mais freqüentes nesse grupo. Tais fatores são a ineficiência reprodutiva materna, as hemorragias durante o período gestacional, a toxemia gravídica, o sofrimento perinatal, a anoxia neonatal, a icterícia neonatal e as convulsões durante o primeiro ano de vida.

Diante dos inúmeros fatores etiológicos expostos, incluindo os genéticos e aqueles relacionados ao ambiente, compreende-se a colocação inicial de que a deficiência mental é uma entidade complexa associada às mais variadas causas e características clínicas, o que pode justificar as eventuais divergências dos resultados das investigações que têm como objetivo verificar a freqüência das diferentes etiologias dessa manifestação fenotípica.

Tomando como exemplo o caso específico das anomalias cromossômicas, constata-se que grande parte das pesquisas foi realiza-

da sem o estabelecimento prévio de critérios clínicos que justificassem a indicação da análise citogenética, exceto o retardamento mental. Analisando os resultados finais de alguns desses estudos (TABELA 2), verifica-se que a porcentagem de anomalias cromossômicas detectadas (incluindo autossomos e cromossomos sexuais) varia entre 8,2% e 39,3%, e, quando são excluídos os casos em que se diagnosticou trissomia completa ou parcial do cromossomo 21, a proporção de outras anomalias cromossômicas passa a oscilar entre 1,0% e 8,9% (Newton *et al.*, 1972a, b; Singh *et al.*, 1974; Sutherland *et al.*, 1976; Jacobs *et al.*, 1978; Gripenberg *et al.*, 1980; Kondo *et al.*, 1980; Rasmussen *et al.*, 1982; Tajara *et al.*, 1982; Fryns *et al.*, 1984; Op't Hof *et al.*, 1985).

Por outro lado, quando analisamos alguns estudos onde somente foram incluídos casos de retardamento mental idiopático, ou nos quais só foram selecionados para a análise citogenética os pacientes que apresentavam alguns sinais clínicos sugestivos de cromossomopatias (em geral três) e, excluídos os portadores da síndrome de Down, a porcentagem de anomalias cromossômicas detectadas variou entre 5,5% e 21,0% (TABELA 3) (Erdtman *et al.*, 1975; Doyle, 1976; Magnelli, 1976; Moghe *et al.*, 1981; Coco & Penchaszadeh, 1982). A maior proporção de aberrações cromossômicas, principalmente estruturais, detectadas em tais trabalhos, quando comparadas àquelas obtidas em amostras de oligofrênicos não submetidas à seleção mencionada, fala a favor de que, pelo menos no concernente às cromossomopatias, há a necessidade de definição de critérios clínicos para a indicação do estudo do cariótipo entre deficientes mentais.

Afora os aspectos conflitantes em relação às anomalias cromossômicas, diversos outros fatores devem ser considerados quando

TABELA 2:

## ABERRAÇÕES CROMOSSOMICAS DETECTADAS EM DIFERENTES AMOSTRAS DE DEFICIENTES MENTAIS

| REFERENCIA               | Nº DE<br>PACIENTES | SÍNDROME<br>DE DOWN<br>Nº % | OUTRAS ABER.<br>AUTOSSOMICAS<br>Nº % | ABER. CROM.<br>SEXUAIS<br>Nº % | TOTAL<br>Nº % | POPULAÇÃO                                                                       |
|--------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Newton et al. (1972a,b)  | 1255               | 104 8,3                     | 14 1,1                               | 10 0,8                         | 128 10,2      | pacientes institucionali-<br>zados (maiores de 15 anos)                         |
| Singh et al. (1974)      | 504                | 89 17,7                     | 11 2,2                               | 10 2,0                         | 110 21,8      | crianças institucionali-<br>zadas                                               |
| Sutherland et al. (1976) | 588                | 73 12,4                     | 12 2,0                               | 5 0,9                          | 90 15,3       | pacientes institucionali-<br>zados (4 a 75 anos)                                |
| Jacobs et al. (1978)     | 475                | 40 8,4                      | 14 3,0                               | 3 0,6                          | 57 12,0       | pacientes institucionali-<br>zados (menores de 27 anos)                         |
| Kondo et al. (1980)      | 449                | 33 7,3                      | 3 0,7                                | 1 0,2                          | 37 8,2        | pacientes institucionali-<br>zados (idades diversas)                            |
| Gripenberg et al. (1980) | 1062               | 305 28,8                    | 35 3,3                               | 9 0,9                          | 349 32,9      | pacientes com malforma-<br>ções congênitas múltiplas<br>e/ou deficiência mental |
| Rasmussen et al. (1982)  | 1905               | 281 14,8                    | 45 2,4                               | 33 1,7                         | 359 18,9      | pacientes institucionali-<br>zados ou da comunidade                             |
| Tejara et al. (1982)     | 84                 | 28 33,3                     | 4 4,8                                | 1 1,2                          | 33 39,3       | pacientes institucionali-<br>zados (APAE)                                       |
| Fryns et al. (1984)      | 1991               | 295 14,8                    | 59 3,0                               | 12 0,6                         | 366 18,4      | pacientes institucionali-<br>zados                                              |
| Op't Hof et al. (1985)   | 105                | 14 13,3                     | 3 2,9                                | 1 2,9                          | 18 17,1       | crianças institucionali-<br>zadas                                               |

TABELA 3:

ABERRAÇÕES CROMOSSOMICAS DETECTADAS EM PACIENTES COM ANOMALIAS CONGÊNITAS MÚLTIPLAS E DEFICIÊNCIA MENTAL  
(EXCLUINDO A SÍNDROME DE DOWN)

| REFERÊNCIA                 | Nº DE<br>PACIENTES | ABER. CROM.<br>SEXUAIS<br>Nº | ABER. CROM.<br>SEXUAIS<br>% | ANEUPLOIDIAS<br>AUTOSSÔMICAS<br>Nº | ANEUPLOIDIAS<br>AUTOSSÔMICAS<br>% | DEFICIÊNCIA<br>E ANEIS<br>Nº | DEFICIÊNCIA<br>E ANEIS<br>% | MARCADORES<br>OU ANEIS<br>Nº | MARCADORES<br>OU ANEIS<br>% | REARRANJOS<br>ESTRUTURAIS<br>Nº | REARRANJOS<br>ESTRUTURAIS<br>% | OUTRAS<br>Nº | OUTRAS<br>% | TOTAL<br>Nº | TOTAL<br>% |
|----------------------------|--------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------|-------------|-------------|------------|
| Erdtmann et al. (1975)     | 51                 | 1                            | 2,0                         | 1                                  | 2,0                               | 2                            | 3,9                         | 1                            | 2,0                         |                                 |                                |              |             | 5           | 9,8        |
| Maguelli (1976)            | 50                 |                              |                             |                                    |                                   | 2                            | 4,0                         | 1                            | 2,0                         | 3                               | 6,0                            |              |             | 6           | 12,0       |
| Doyle (1976)               | 90                 | 1                            | 1,1                         |                                    |                                   | 1                            | 1,1                         |                              |                             |                                 |                                | 3            | 3,3         | 5           | 5,6        |
| Moqhe et al. (1981)        | 74                 | 7                            | 9,5                         | 1                                  | 1,4                               | 5                            | 6,8                         |                              |                             |                                 |                                |              |             | 13          | 17,6       |
| Coco & Panchaszadeh (1982) | 200                | 5                            | 2,5                         | 11                                 | 5,5                               | 10                           | 5,0                         | 3                            | 1,5                         | 13                              | 6,5                            |              |             | 42          | 21,0       |



se tem como objetivo investigar as causas da deficiência mental, para que não se obtenham meras descrições de amostras, com valor restrito, que provocam, freqüentemente, conclusões discordantes, além de pouco contribuírem para a elucidação dos mecanismos etiológicos da deficiência mental.

Para exemplificar tais situações, podemos considerar os diferentes resultados obtidos quando são analisadas amostras de deficientes mentais oriundos de diferentes níveis sócio-econômicos. É óbvio que, nas camadas populacionais sócio-economicamente menos favorecidas, há maior prevalência de oligofrênicos, pois, além do efeito dos mecanismos genéticos, são maiores os riscos de exposição a fatores do ambiente determinantes de deficiência mental (Richardson, 1976; Hagberg *et al.*, 1981). Nas camadas mais favorecidas, onde os fatores exógenos relacionados ao retardamento mental são reduzidos, as causas genéticas de tal alteração, evidentemente, passam a se destacar (Gustavson *et al.*, 1977b; Hagberg *et al.*, 1981).

Outro aspecto importante se relaciona à medida do desempenho intelectual, pois, quando as amostras de deficientes mentais são classificadas de acordo com os níveis de QI, nota-se, obviamente, que entre os indivíduos com deficiência mental grave predominam as etiologias genéticas relacionadas a aberrações cromossômicas e às síndromes com padrão de herança monogênico, enquanto a maioria dos casos de oligofrenia leve tem etiologia multifatorial (Opitz, 1984). Observa-se, também, que as cromossomopatias autossômicas são bem mais freqüentes que as dos cromossomos sexuais entre os excepcionais com QI abaixo de 54, o inverso ocorrendo nas amostras de indivíduos com oligofrenia moderada ou leve (Drillien, 1968; Newton *et al.*, 1972a,b).

Uma situação que também pode determinar resultados heterogêneos, quando não se levam em conta os níveis de QI, diz respeito à síndrome do cromossomo X frágil. De fato, devido ao seu padrão de herança ligado ao X, tal síndrome se manifesta, caracteristicamente, na maioria dos homens hemizigotos, causando retardamento mental mais grave nesse grupo. As mulheres heterozigotas, por sua vez, podem apresentar oligofrenia moderada ou leve, eventualmente não diagnosticada, o que pode determinar subestimativas da prevalência de tal anomalia nas populações (Howard-Peebles, 1980; Mayer *et al.*, 1985; Sherman *et al.*, 1984). Sob esse aspecto, a frequência da síndrome do cromossomo X frágil pode até superar a da síndrome de Down dentre as causas genéticas da deficiência mental (Webb *et al.*, 1986).

A taxa de consangüinidade também é um importante fator a ser considerado, quando se analisam amostras de deficientes mentais. Em análises comparativas do percentual de homozigotos entre indivíduos mentalmente retardados, Costeff *et al.* (1977) detectaram o efeito de genes recessivos em homozigose entre 18% a 19% dos indivíduos com retardamento mental idiopático, filhos de casais não consangüíneos, e entre 74% e 76% dos filhos de consangüíneos. Com relação aos casos de deficiência mental leve, esses autores detectaram porcentagens de 5% e 41% nos respectivos grupos. Tais resultados favorecem a hipótese de que tanto os casos de deficiência mental associada a hereditários autossômicos recessivos, quanto aqueles atribuídos a herança poligênica, prevalecem na prole de casais consangüíneos.

Tendo em vista essas considerações, parece claro que, as pesquisas sistemáticas sobre os fatores etiológicos da deficiência mental, devem ser realizadas de acordo com critérios clínicos previa-

mente definidos, que incluam a avaliação do desempenho intelectual, e com dados fornecidos por interrogatório anamnético, o que contribuiria para melhor aproveitamento das conclusões obtidas ao término das investigações.

No Brasil são poucos os estudos genético-clínicos sobre deficientes mentais e, nos trabalhos de Tajara *et al.*, (1982) e Sena & Beiguelman (1985), que analisaram amostras de excepcionais procedentes de APAEs (Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais), ficou bem clara a necessidade de se iniciar um estudo sistemático das causas de deficiência mental em nosso meio.

Os resultados obtidos por Tajara *et al.*, (1982), analisando a correlação cariótipo-fenótipo entre oligofrênicos portadores de pelo menos um sinal clínico associado a cromossomopatias, demonstraram que a presença desses sinais não implica, obrigatoriamente, na detecção de alterações cariotípicas. Além disso, esses autores verificaram que, com menos de sete sinais clínicos sugestivos de aberração cromossômica, a probabilidade de serem encontradas alterações no cariótipo é, praticamente, nula. Por outro lado, essa probabilidade aumentaria no grupo de indivíduos portadores de sete ou mais sinais dismórficos, além da deficiência mental.

Contudo, no trabalho de Tajara *et al.*, (1982), quando são excluídos os portadores da síndrome de Down, responsáveis pela maior parte das anormalidades cariotípicas detectadas (33,3%), a proporção remanescente de cromossomopatias (6%) não é suficientemente expressiva para permitir uma conclusão definitiva sobre a necessidade, ou não, do estabelecimento de um limite clínico para a indicação do cariótipo nos casos de deficiência mental. Para tanto, seria necessário aumentar o

tamanho amostral, investigando, citogeneticamente, apenas os portadores dos sinais mencionados e que não manifestam a síndrome de Down, a qual tem mecanismo etiológico e quadro clínico definitivamente estabelecidos.

Levando em conta os mesmos critérios clínicos, Sena & Beiguelman (1985), concluíram que, entre os excepcionais com menos de sete sinais clínicos associados a cromossomopatias, as causas mais prováveis de deficiência mental são exógenas, ou relacionadas ao ambiente. Tal conclusão se deve ao fato de que, nesses casos, tais autores observaram, em comparação aos deficientes mentais com pelo menos sete sinais clínicos, apenas discreto aumento da taxa de consangüinidade entre os genitores dos pacientes, menor variedade de sinais clínicos, maior QI médio e, também, maior porcentagem de partos domiciliares. Por outro lado, quando consideraram os deficientes mentais que apresentavam pelo menos sete sinais clínicos sugestivos de anomalias cromossômicas, excetuando aqueles com a síndrome de Down, Sena & Beiguelman (1985) verificaram uma expressiva elevação do coeficiente de consangüinidade entre os genitores desses pacientes, além de maior percentual de partos hospitalares. Tais resultados favorecem a hipótese de que, nesse grupo devem prevalecer os casos em que a deficiência mental tem etiologia genética.

É importante ressaltar, porém, que apesar dos dados obtidos por Sena & Beiguelman (1985) serem baseados em um estudo clínico bastante extenso e criterioso, eles não foram complementados com o estudo do cariótipo, nem com outros exames subsidiários.

Os resultados alcançados por Sena & Beiguelman (1985), são indicadores de que, entre os pacientes com sete ou mais sinais

clínicos associados a aberrações cromossômicas e sem a síndrome de Down, deve ocorrer maior frequência de casos nos quais a deficiência mental é decorrente da homozigose de genes com efeito recessivo. Tais conclusões não são contrárias àquelas obtidas por Tajara *et al.* (1982), com relação a alta probabilidade de que sejam detectadas aberrações cromossômicas entre os deficientes mentais portadores das mesmas características clínicas. Na verdade, os resultados dos dois trabalhos (Tajara *et al.*, 1982; Sena & Beiguelman, 1985), se completam e são sugestivos de que, entre os oligofrênicos com as características clínicas acima referidas, devem prevalecer as causas genéticas da deficiência mental.

De acordo com essas últimas colocações e com a somatória das perspectivas criadas pelos trabalhos de Tajara *et al.*, (1982) e por Sena & Beiguelman (1985), foi realizado um estudo genético clínico, complementado com exames laboratoriais, em uma amostra de oligofrênicos com características semelhantes àquelas analisadas nos referidos trabalhos, obtida entre indivíduos matriculados em APAEs ou instituições congêneres, os quais, em sua grande maioria, não apresentam deficiência motor grave, são treináveis, educáveis e semi-dependentes, com idades variando entre 6 e 35 anos e QI geralmente superior a 20, mas inferior a 85.

Com tal pesquisa pretendeu-se alcançar os seguintes objetivos:

1. Verificar, entre os deficientes mentais portadores de sete ou mais sinais clínicos frequentemente associados a aberrações cromossômicas, mas sem a síndrome de Down, como se distribuem as alterações cariotípicas, os erros inatos do metabolismo, as síndromes

monogênicas nas quais se desconhece o efeito primário do gene ou as anomalias genéticas decorrentes do efeito de herança poligênica.

2. Determinar a razão de sexo entre esses pacientes.

3. Verificar a distribuição dos oligofrênicos de acordo com o sexo, a idade e as classes do QI.

4. Determinar a freqüência dos sinais clínicos associados a cromossomopatias e averiguar as associações mais frequentes entre tais sinais, correlacionando-as com o diagnóstico etiológico, quando for possível estabelecê-lo.

5. Correlacionar o QI com o número de sinais detectados.

6. Estimar a freqüência dos principais fatores patogênicos reconhecidos no ambiente, além de estabelecer a relação entre a deficiência mental e dados anamnésticos tais como cianose e baixo peso ao nascer, prematuridade, parto domiciliar e abortos ou natimortos na mesma irmandade.

7. Determinar a distribuição da idade dos genitores, por ocasião do nascimento dos oligofrênicos.

8. Avaliar a recorrência familiar de deficiência mental e determinar o coeficiente de endocruzamento através da análise das genealogias.

9. Comparar os resultados com os da literatura, em especial com aqueles obtidos por Tajara *et al.* (1982) e Sena & Beiguelman (1985).

## II - CASUÍSTICA E MÉTODOS

### 1. SELEÇÃO DA AMOSTRA

Para a obtenção da amostra, foram examinados 143 deficientes mentais, no período de março de 1985 a dezembro de 1986, os quais incluíram 96 que estavam matriculados na APAE (Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais) de Araras e 47 encaminhados ao Ambulatório de Genética Clínica do Hospital de Clínicas da UNICAMP para investigação da etiologia do retardamento mental. Em relação a esses últimos, só foram considerados para análise neste trabalho os pacientes que mostravam condições similares aos avaliados na APAE, ou seja, não apresentavam deficiências motoras graves, eram educáveis, treináveis, semi-dependentes e, em geral, também frequentavam APAEs ou instituições congêneres.

O critério de seleção desses oligofrênicos baseou-se nas características clínicas por eles apresentadas, as quais foram detectadas por exame físico completo, com especial atenção à presença de sinais dismórficos comumente associados a aberrações cromossômicas, relacionados de acordo com os dados combinados de Beiguelman (1982) e Smith (1985) no APÊNDICE I. Levando em consideração esses dados e estabelecido o limite clínico de sete sinais, além do retardamento mental, foi possível a seleção de 75 oligofrênicos, sendo 49 do sexo

masculino e 26 do sexo feminino, com idades variando entre 5 e 37 anos, para comporem a amostra analisada.

Em uma segunda fase foram convocados os genitores (de preferência a mãe) ou os responsáveis por tais oligofrênicos, para realização da anamnese, que incluiu a identificação dos genitores, os antecedentes clínicos maternos e paternos, a condição sócio-econômica da família, a história obstétrica materna, as condições gerais do caso-índice ao nascimento, bem como as características do seu desenvolvimento neuro-motor, seu passado mórbido, a ocorrência de crises convulsivas e a escolaridade. Nos antecedentes familiares, foram enfatizados os aspectos do interrogatório relacionados a ocorrência de casos de retardamento mental e/ou crises convulsivas. Os dados familiares permitiram que fossem feitos heredogramas representativos da genealogia de grande parte dos indivíduos que constituíram a amostra.

Para facilitar a obtenção e a posterior utilização das informações obtidas por intermédio do exame físico e da anamnese, valemo-nos de um ficha codificada, na qual estão incluídos todos os sinais relacionados no APÊNDICE I, as especificações dos dados anamnés-ticos de interesse e o QI (vide APÊNDICE II).

## 2. AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO INTELECTUAL

As informações sobre o desempenho intelectual dos oligofrênicos que compõem a amostra analisada foram fornecidas pelo setor de Psicologia da APAE de Araras ou por instituições congêneres, no caso dos deficientes mentais avaliados no ambulatório de Genética do Hospital de Clínicas da UNICAMP, os quais eram oriundos de diferentes



entidades assistenciais (APAE de Leme,SP.; APAE de Mogi-Mirim,SP.; APAE de Rio Claro,SP.; APAE de Santa Bárbara D'Oeste,SP.; APAE de Sumaré,SP.; APAE de Valinhos,SP.; Associação de Reabilitação Infantil Limeirense,ARIL de Limeira,SP.; Centro de Reabilitação Infantil de Piracicaba,SP.; Centro de Reabilitação Infantil de Rio Claro,SP.; Instituto de Educação Especial, ITARD de Campinas,SP.).

A aferição do QI foi feita, na maior parte dos casos, por intermédio do teste Columbia (Burgemeister *et al.*,1959), capaz de fornecer uma estimativa da habilidade intelectual de indivíduos com idades variando entre 3 e 12 anos, sem exigir respostas verbais e requerendo respostas motoras mínimas, o que possibilita a sua utilização em crianças com acentuado *deficit* motor e verbal. A despeito de algumas limitações, esse teste é adotado pela maioria dos serviços que dão assistência aos oligofrênicos, devido a seu baixo custo e facilidade de aplicação. Através do teste é obtida a idade mental do indivíduo e o quociente intelectual (QI) é o resultado da divisão da idade mental pela idade cronológica (em meses), multiplicado por 100. Nos casos de dúvida com relação ao grau de deficiência mental apresentado pelo paciente e aquele determinado pelo teste Columbia, foi aplicado o teste WISC (Weshler Intelligence Scale for Children) (Weschler,1955) para comparação dos resultados.

Alguns problemas relacionados ao retardamento mental, tais como distúrbios de comportamento e dificuldades de áudio-comunicação, impediram que, no presente trabalho, se fizesse a aplicação do teste Columbia a 8 casos. De qualquer forma, como a oligofrenia desses indivíduos era evidente, eles não foram excluídos da amostra.

Entre os deficientes mentais adultos os resultados obtidos podem subestimar a real capacidade intelectual, daí a inadequação do teste Columbia entre os indivíduos que ultrapassaram a faixa etária dos 12 anos. No presente trabalho, para classificar o grau de oligofrenia desse grupo de pacientes, foram levados em conta o resultado do último teste, aplicado antes de ser atingido o limite de idade, e a avaliação qualitativa do desempenho intelectual. Em 2 casos, também foi aplicado o teste de Raven (1947), mais adequado para adultos.

Os resultados foram interpretados de acordo com a Organização Mundial de Saúde (1978), que classifica a deficiência mental, segundo o QI, em profunda (QI abaixo de 20), grave (QI entre 20 e 34), moderada (QI entre 35 e 49), leve (QI entre 50 e 70), sendo considerados como casos de inteligência limítrofe, aqueles indivíduos cujo QI está entre 70 e 85.

### 3. ANÁLISE CROMOSSÔMICA

Dentre os 75 oligofrênicos selecionados com base nos critérios clínicos descritos no tópico anterior, 66 foram submetidos à coleta de sangue, através de punção venosa, para a realização do exame do cariótipo. Em 9 casos tal procedimento não pôde ser realizado pois os pacientes deixaram de frequentar a APAE de Araras, SP.

As culturas de linfócitos foram feitas de acordo com a técnica modificada de Moorhead *et al.* (1960), seguindo a padronização estabelecida na Unidade de Citogenética Humana do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, utilizando

meio de cultura HAM F-10, soro fetal bovino CULTILAB (15%) e fitohe-maglutinina CULTILAB (0,01ml). Os tubos eram mantidos em estufa a 37°C, durante 72 horas, sendo a colquicina SIGMA  $4 \times 10^{-6}$  M (0,1ml) adicionada cerca de 30 minutos antes da interrupção da cultura. O tratamento hipotônico das células foi feito de forma progressiva (Pinto Jr., 1985), com solução de KCl (0,075M) aquecida a 37°C. A cada tubo era acrescentado 1 ml dessa solução, por cinco vezes, com intervalos de 10 minutos, durante período de 50 minutos. Para a fixação foi utilizada a solução de metanol-ácido acético glacial, nas proporções de 3:1, respectivamente.

As preparações obtidas foram submetidas, regularmente, a técnicas de produção de bandas G (Sanchez *et al.*, 1973) e bandas Q (Caspersson *et al.*, 1970). Em 8 casos, nos quais foi necessário investigar a ocorrência de aberrações e/ou variantes cromossômicas estruturais, foram aplicadas as técnicas de bandamento C (Sumner, 1972) e R (Dutrillaux *et al.*, 1973).

Para cada caso foi analisado um número mínimo de 16 metáfases, o que determina uma probabilidade de 81,5% para a detecção do mosaicismo com até 10% de células anômalas. Quando houve suspeita de mixoploidia, o número de metáfases analisadas foi elevado para 50, o que determina uma probabilidade de 99% para a detecção de mosaicos de até 10%, de acordo com Belquelman (1982).

O registro dos cariótipos foi feito segundo as normas estabelecidas pelo "International System for Human Cytogenetic Nomenclature" (ISCN, 1978). Nesse registro foram incluídas todas as variantes cromossômicas estruturais *minor*, mesmo aquelas consideradas como heteromorfismos genéticos, com o objetivo de determinar a prevalência de tais alterações nessa amostra de oligofrênicos.

#### 4. PESQUISA DE SÍTIO FRÁGIL DO CROMOSSOMO X

Além do estudo cariotípico, também foi realizada a pesquisa de sítio frágil do cromossomo X em 14 dos 75 pacientes da amostra inicial. Contudo, como dois deles não puderam ser submetidos à análise citogenética, foram estudados 12 indivíduos. Dentre esses, 7 eram do sexo masculino e portadores de sinais clínicos associados a tal entidade, como a macrorquidia, as anomalias do pavilhão auricular, o dismorfismo facial e os distúrbios de linguagem (Cantúet *et al.*, 1976; Howard-Peebles & Stoddard, 1979, 1980; Howard-Peebles *et al.*, 1979,); Sutherland & Ashfort, 1979; Sutherland, 1979b; Nielsen *et al.*, 1982). Tal alteração também foi investigada em 5 oligofrênicos, sendo 2 do sexo feminino e 4 do sexo masculino, devido à informação de recorrência familiar de retardamento mental idiopático, principalmente entre os indivíduos do sexo masculino.

Assim como no exame do cariótipo, foi feita punção de sangue venoso, para a cultura de linfócitos do sangue periférico, sendo levados em conta os diversos fatores que, aparentemente, favorecem a expressão do sítio frágil do cromossomo X. O material coletado foi processado logo após a coleta, sendo utilizados os meios de cultura M-199 sem ácido fólico CULTILAB ou M-199 com trimetoprim CULTILAB (Sutherland, 1977, 1979a; Lejeune *et al.*, 1982). A proporção de soro fetal bovino foi reduzida para 5% e o pH do meio foi controlado, no início da cultura, sendo elevado para 7,5 - 7,8, às custas de NaOH 0,1M, levando em conta os resultados obtidos por Sutherland (1979a,c). As culturas sempre foram feitas em duplicata, sendo interrompidas após

72 e 96 horas, respectivamente, com base nas informações de Obe & Beck (1984) e Mayer *et al.*, 1985. O tempo de exposição à colquicina foi de, aproximadamente, 60 minutos, com o objetivo de promover a condensação cromossômica, que facilita a detecção do fra(X) (Krawczun *et al.*, 1985).

A hipotonia e a fixação foram realizadas de forma similar àquela descrita para o exame do cariótipo, sendo as preparações submetidas à coloração usual com Giemsa.

Em cada caso, pelo menos 50 metáfases eram analisadas e, sendo detectado um cromossomo do grupo C com sítio frágil em braço longo, fotografava-se a metáfase e procedia-se a técnica de bandamento G, para confirmar se o cromossomo alterado era, realmente, o cromossomo X.

## 5. PESQUISA DE ERROS INATOS DO METABOLISMO

Todos os oligofrênicos incluídos na presente amostra foram submetidos a exames de triagem para a detecção de erros metabólicos hereditários. Esses testes não são capazes de diagnosticar alterações enzimáticas específicas, mas podem indicar a via metabólica comprometida em diversas condições patológicas associadas ao retardamento mental. Sendo assim, são de grande utilidade na investigação diagnóstica da deficiência mental, pois, quando interpretados de forma criteriosa, podem orientar a indicação de exames bioquímicos suplementares.

Os testes realizados são, em sua maioria, qualitativos e caracterizam-se pela ocorrência de reações coloridas ou de turvação,

não exigem aparelhagem especial e podem ser feitos com amostras de urina fresca ou conservada sob refrigeração. No presente trabalho utilizamos amostras de urina congelada e coletada em período de 24 horas, considerando a possibilidade de que, sendo detectadas anormalidades, fossem necessários exames quantitativos específicos. Para a obtenção de tais amostras, os responsáveis pelos oligofrênicos foram orientados, pessoalmente, sobre as condições de coleta e, em data próxima à da realização dos exames, receberam impresso detalhando as mesmas instruções. Quando eram previamente verificadas condições domiciliares inadequadas para a obtenção das amostras, elas passavam a ser colhidas e congeladas no serviço freqüentado pelos pacientes.

Os exames foram processados na Unidade de Genética Bioquímica do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, sendo feitas, inicialmente, as anotações sobre cor e odor, bem como a verificação da densidade, pH, presença de proteínas, glicose, corpos cetônicos, bilirrubina e sangue na urina, através de fita reagente especial (BILI-LABSTIX ou N-MULTISTIX). Após esses procedimentos, passavam a ser realizadas as diversas reações abaixo relacionadas, baseadas nos métodos descritos por Renuart (1966), Buist (1968), Thomas & Howell (1973) e Davidsohn & Henry (1974).

Reação de Benedict (Benedict, 1909), que detecta substâncias redutoras, sendo utilizada para a pesquisa de açúcares simples na urina. Em casos de positividade, quando o exame com fita reagente não indica glicosúria, são realizados os testes de Selivanoff (Selivanoff, 1887) e de Rubner (1884) específicos para frutose e lactose, respectivamente.

Reação da dinitrofenilhidrazina(DNPH) (Penrose & Quastel 1937), que detecta alfa-ceto-ácidos, sendo positiva em alterações como a fenilcetonúria, a histidinemia, a hipermetioninemia, a tirosinose, a tirosinemia e outras aminoacidúrias, além de indicar cetonúrias de qualquer origem.

Reação da ninidrina (Buist,1968), utilizada para a pesquisa de aminoacidúrias de qualquer origem.

Reação do cianeto-nitroprussiato (Brand,1930; Gerritsen & Waisman,1972), específica para cistinúria e homocistinúria.

Reação do cloreto férrico (Meulemans,1960;Renuart,1966), utilizada para a detecção de grupos hidroxila aromáticos. Essa reação foi inicialmente empregada para o diagnóstico da fenilcetonúria, devido à cor verde característica que o cloreto férrico adquire, quando adicionado a urina de pacientes portadores de tal aminoacidúria. Contudo, posteriormente, outras mudanças de coloração foram descritas, em associação com diversas alterações metabólicas, hereditárias ou adquiridas, e com a administração de alguns fármacos. Para exemplificar, podemos citar a tirosinose, a histidinemia, a acidose láctica, a ocorrência de bilirrubinúria ou melanúria, e a ingestão de substâncias como os salicilatos e a hidrazida.

Reação do nitroso-naftol (Perry et al.,1966), capaz de detectar aumentos na concentração urinária da tirosina e seus metabólitos, o que pode ocorrer nos erros inatos do metabolismo da tirosina, na frutosemia, na galactosemia e em casos de disfunção hepática grave.

Reação da isatina (Buist,1968), utilizada especificamente para a pesquisa de prolina e de hidroxiprolina.

Reação do azul de toluidina (Berry & Spinanger, 1960), baseada nas propriedades metacromáticas dos grupamentos básicos do corante azul de toluidina em presença de mucopolissacárides ácidos, sendo específica para as mucopolissacaridoses.

Reação da albumina bovina ácida (Dorfman, 1966), baseada na capacidade dos diferentes mucopolissacárides de formar precipitados com globulinas séricas, quando em meio ácido.

Reação do brometo de cetil-trimetil-amônio (CTAB) (Renuart, 1966). Assim como a anterior, esta é uma reação de turvação, também positiva nas mucopolissacaridoses.

Prova de Erlich (Watson & Hawkinson, 1947): possibilita a detecção de urobilinogênio e de porfobilinogênio na urina.

Sendo detectada qualquer anormalidade em pelo menos uma das provas acima relacionadas, coletava-se outra amostra de urina para novo exame. Caso os resultados se mantivessem inalterados, dava-se continuidade à investigação, através de cromatografia ou eletroforese específicas para as substâncias que, mais provavelmente, fossem responsáveis pelas alterações iniciais. As cromatografias foram realizadas no Laboratório Biociência/LAVOISIER, em virtude do convênio do Hospital de Clínicas da UNICAMP com tal instituição, enquanto as eletroforeses de mucopolissacárides foram feitas no Departamento de Bioquímica da Escola Paulista de Medicina.



## 6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As proporções obtidas através da análise da distribuição dos oligofrênicos conforme o sexo, a idade e as classes do QI foram comparadas, sendo aplicados testes de  $\chi^2$  para verificar a significância das diferenças entre as proporções.

A comparação de resultados obtidos na presente amostra com aqueles observados em outros trabalhos que analisam deficientes mentais, também foi feita por cálculo do  $\chi^2$  em tabelas de contingência 2xN (Beiguelman, 1981).

As médias das variáveis idade materna e paterna, QI dos oligofrênicos do sexo masculino e feminino, QI dos oligofrênicos com cariótipo normal e dos portadores de aberrações cromossômicas, número de sinais dismórficos entre oligofrênicos com cariótipo normal e portadores de aberrações cromossômicas foram comparadas por meio do teste  $t$  de Student (Beiguelman, 1981), utilizando a fórmula abaixo mencionada, específica para amostras que não possuem o mesmo tamanho, mas cujas variâncias não diferem significativamente:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2} \cdot \frac{SQ_1 + SQ_2}{(n_1 + n_2) - 2}}}$$

As estimativas da correlação entre idade e número de sinais dismórficos, idade e QI, número de sinais e QI foram obtidas através do cálculo do coeficiente de correlação simples ( $r$ ), verificando-se a significância desse coeficiente por meio de um  $t$  com  $n-2$

graus de liberdade, calculado a partir da fórmula proposta por Fisher (1950) (cf. Beiguelman, 1981):

$$t = r \sqrt{\frac{n-2}{1-r^2}}$$

### III - RESULTADOS

#### 1. CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA

Foram examinados 143 deficientes mentais com síndrome de Down e selecionados 75, de acordo com os critérios clínicos estabelecidos previamente. Portanto, 52,5% dos indivíduos avaliados apresentavam sete ou mais sinais físicos associados a aberrações cromossômicas, além do retardamento mental. Visto que 9 dentre esses 75 oligofrênicos não puderam ser submetidos ao exame do cariótipo, a amostra final foi reduzida para 66 pacientes. Todos os dados obtidos por observação clínica, incluindo o número de sinais dismórficos, o QI e o resultado do interrogatório anamnético estão dispostos nos APÊNDICES III e IV.

Com relação ao nível sócio-econômico, informativos em 53 casos, apenas 20,8% tinham renda *per capita* igual ou superior a um salário mínimo, predominando os casos em que a referida renda variou entre 0,39% e 0,64% do salário mínimo (34,0%). Em 26,4% dos pacientes a renda *per capita* variou de 0,2% a 0,39% do salário mínimo e, entre os restantes, 9,4% tinham renda variando de 0,64% a 100% e inferior a 0,2%, respectivamente.

A distribuição dos 66 oligofrênicos, segundo o sexo e a idade, pode ser observada na TABELA 4, onde se nota um predomínio do sexo masculino que não chega a ser significativo nesse tamanho amostral ( $\chi^2=2,97$ ; 1q.l.;  $p>0,05$ ), mas passa a sê-lo quando são considerados

TABELA\_4: DISTRIBUIÇÃO DE 66 OLIGOFRÊNICOS SEGUNDO O SEXO E A FAIXA ETÁRIA. Valores percentuais entre parênteses.

| SEXO | FAIXA ETÁRIA (em anos) |          |          |         |        | TOTAL     |
|------|------------------------|----------|----------|---------|--------|-----------|
|      | 5-10                   | 10-15    | 15-20    | 20-25   | >25    |           |
| M    | 12(18,2)               | 15(22,7) | 7(10,6)  | 2(3,0)  | 4(6,1) | 40(60,6)  |
| F    | 6(9,1)                 | 8(12,1)  | 6(9,1)   | 5(7,6)  | 1(1,5) | 26(39,4)  |
| M+F  | 18(27,3)               | 23(34,8) | 13(19,7) | 7(10,6) | 5(7,6) | 66(100,0) |

(  $\chi^2=4,52$ ; 4 g.l.;  $p>0,30$  )

os 75 oligofrênicos da amostra inicial ( $\chi^2=7,05$ ; 1q.l.;  $p<0,001$ ). Já a distribuição dos deficientes mentais nas diferentes faixas etárias mostrou-se independente do sexo ( $\chi^2=4,52$ ; 4q.l.;  $p>0,30$ ).

A média amostral do número de sinais dismórficos foi  $\bar{X}=11,68$  sendo  $s(x)=2,99$  e  $n=66$ , com o valor mínimo de 7 e o máximo de 20 sinais. A freqüência de cada um dos sinais dismórficos detectados nos pacientes estudados encontra-se na TABELA 5, enquanto que a distribuição dos pacientes de acordo com o número de sinais está disposta na TABELA 6. O coeficiente de correlação entre essa variável e a idade ( $r=-0,21$ ) não foi significativo ( $t=-1,71$ ; 64q.l.;  $p>0,05$ ).

Na TABELA 7 estão relacionadas as informações mais relevantes extraídas do interrogatório anamnético, as quais incluem os casos de recorrência familiar de retardamento mental, abortos e natimortos na mesma irmandade, idade materna ao nascimento igual ou superior a 35 anos, consangüinidade entre os genitores, prematuridade, baixo peso ao nascimento em gravidez a termo, ocorrência de anoxia perinatal ou exposição a fatores do ambiente capazes de exercer influência negativa sobre o desenvolvimento neuropsicomotor, tanto na vida intra-uterina quanto após o nascimento. O número de casos informativos varia conforme o dado analisado pois, em algumas situações, as informações obtidas não foram completas.

Dentre os 65 casos nos quais foi possível a obtenção dos antecedentes familiares, observa-se que 32 (53,3%) são positivos quanto à recorrência familiar de deficiência mental com diferentes graus de parentesco, os quais são especificados na TABELA 8.

A idade materna média por ocasião do nascimento dos oligofrênicos foi  $\bar{X}=27,76$  com  $s(x)=7,22$ , em 63 casos informativos, sendo

TABELA 5: ESPECIFICAÇÃO E FREQUÊNCIA DOS SINAIS DISMÓRFICOS DETECTADOS ENTRE 66 OLIGOFRÊNICOS NÃO PORTADORES DA SÍNDROME DE DOWN.

| SINAL                                | Nº | %    |
|--------------------------------------|----|------|
| Baixa estatura                       | 7  | 10,7 |
| Microcefalia                         | 12 | 18,2 |
| Macrocefalia                         | 5  | 7,6  |
| Dolicocefalia                        | 5  | 7,6  |
| Braquicefalia                        | 3  | 4,6  |
| Hidrocefalia                         | 1  | 1,5  |
| Craniossinostose                     | 1  | 1,5  |
| Occipital plano                      | 17 | 25,8 |
| Occipital proeminente                | -  | -    |
| Frontal proeminente                  | 8  | 12,1 |
| Glabela proeminente                  | 3  | 4,6  |
| Assimetria craniana                  | -  | -    |
| Desproporção crânio-facial           | -  | -    |
| Hipoplasia malar                     | 4  | 6,1  |
| Assimetria facial                    | 1  | 1,5  |
| Face achatada                        | 1  | 1,5  |
| Face alongada                        | 6  | 9,1  |
| Face triangular                      | 4  | 6,1  |
| Orelhas de implantação baixa         | 5  | 7,6  |
| Orelhas de implantação inclinada     | 1  | 1,5  |
| Orelhas em abano                     | 14 | 21,2 |
| Microtia                             | 5  | 7,6  |
| Dismorfismo auricular                | 20 | 30,3 |
| Apêndices auriculares                | 2  | 3,0  |
| Fístulas (região auricular)          | -  | -    |
| Estenose do conduto auditivo externo | -  | -    |
| Ausência do conduto auditivo externo | -  | -    |
| Sinofrismo                           | 19 | 28,8 |
| Blefaroptose                         | 9  | 13,6 |
| Hipertelorismo ocular                | 32 | 48,5 |
| Fendas palpebrais mongolóides        | 19 | 28,8 |
| Fendas palpebrais anti-mongolóides   | 4  | 6,1  |
| Fendas palpebrais estreitas          | 6  | 9,1  |
| Prega epicântica interna             | 14 | 21,2 |
| Prega epicântica externa             | -  | -    |
| Anoftalmia                           | -  | -    |
| Microftalmia                         | -  | -    |
| Exoftalmia                           | -  | -    |
| Coloboma de íris                     | -  | -    |
| Coloboma de esclerótica              | -  | -    |
| Coloboma de pálpebra                 | -  | -    |
| Aniridia                             | -  | -    |
| Esclerótica azulada                  | -  | -    |
| Manchas na íris                      | 1  | 1,5  |

| SINAL                                  | Nº | %    |
|----------------------------------------|----|------|
| Opacidade de córnea                    | 1  | 1,5  |
| Catarata                               | 2  | 3,0  |
| Nistagmo                               | 5  | 7,6  |
| Estrabismo                             | 18 | 27,3 |
| Nariz em sela                          | 10 | 15,2 |
| Nariz pequeno                          | -  | -    |
| Nariz proeminente                      | 24 | 36,4 |
| Base nasal alargada                    | 2  | 3,0  |
| Hipoplasia alar                        | 2  | 3,0  |
| Narinas antevertidas                   | 4  | 6,1  |
| Hipoplasia maxilar                     | 2  | 3,0  |
| Micrognatia                            | 6  | 9,1  |
| Retrognatia                            | 8  | 12,1 |
| Prognatismo                            | 17 | 25,8 |
| Macrostomia                            | -  | -    |
| Microstomia                            | 1  | 1,5  |
| Comissuras bucais desviadas para baixo | 7  | 10,6 |
| Lábios volumosos                       | 6  | 9,1  |
| Lábio leporino                         | 2  | 3,0  |
| Fissura palatina                       | 1  | 1,5  |
| Palato alto                            | 37 | 56,1 |
| Palato ogival                          | 11 | 16,7 |
| Macroglossia                           | 2  | 3,0  |
| Língua fendida                         | 2  | 3,0  |
| Língua geográfica                      | 10 | 15,2 |
| Lúvula bífida                          | 2  | 3,0  |
| Filtro alongado                        | 11 | 16,7 |
| Anomalias dentais                      | 19 | 28,8 |
| Cistos em região cervical              | -  | -    |
| Fístulas em região cervical            | -  | -    |
| Pescoço curto                          | 6  | 9,1  |
| Pescoço alado                          | 1  | 1,5  |
| Esterno curto                          | 2  | 3,0  |
| Esterno proeminente                    | 1  | 1,5  |
| Tórax em quilha                        | -  | -    |
| Tórax em barril                        | -  | -    |
| Tórax pequeno                          | -  | -    |
| Peito escavado                         | 4  | 6,1  |
| Defeitos costais                       | -  | -    |
| Distância inter-mamilar aumentada      | 13 | 19,7 |
| Mamilos anormais                       | 5  | 7,6  |
| Mamilos supra-numerários               | -  | -    |
| Ginecomastia                           | 1  | 1,5  |
| Ausculata cardíaca anormal             | 14 | 21,2 |
| Diástase de músculos retos abdominais  | 14 | 21,2 |
| Hérnia umbilical                       | 1  | 1,5  |
| Hérnia inguinal                        | 2  | 3,0  |

| SINAL                                                  | Nº | %    |
|--------------------------------------------------------|----|------|
| Apêndice pré-sacral                                    | 1  | 1,5  |
| Fóvea coccígea                                         | 7  | 10,6 |
| Desvios da coluna vertebral                            | 17 | 25,8 |
| Cúbito valgo                                           | 2  | 3,0  |
| Mãos pequenas                                          | -  | -    |
| Hipoplasia de metacarpianos                            | 2  | 3,0  |
| Aracnodactilia (mãos)                                  | -  | -    |
| Braquidactilia (mãos)                                  | -  | -    |
| Camptodactilia (mãos)                                  | 8  | 12,1 |
| Clinodactilia (mãos)                                   | 42 | 63,6 |
| Polidactilia (mãos)                                    | 1  | 1,5  |
| Sindactilia (mãos)                                     | -  | -    |
| Zigodactilia (mãos)                                    | -  | -    |
| Hipoplasia da falange média do 5º dedo                 | 1  | 1,5  |
| Acavalgamento de dedos                                 | -  | -    |
| Implantação proximal de dedos                          | 2  | 3,0  |
| <i>Genu valgum</i>                                     | 4  | 6,1  |
| <i>Genu varum</i>                                      | 1  | 1,5  |
| Pés pequenos                                           | 1  | 1,5  |
| Hipoplasia de metatarsianos                            | 1  | 1,5  |
| Distância aumentada entre o hálux e o 2º dedo          | 11 | 16,7 |
| Sulco plantar                                          | 6  | 9,1  |
| Aracnodactilia (pés)                                   | -  | -    |
| Braquidactilia (pés)                                   | -  | -    |
| Camptodactilia (pés)                                   | -  | -    |
| Clinodactilia (pés)                                    | 9  | 13,6 |
| Polidactilia (pés)                                     | 1  | 1,5  |
| Sindactilia (pés)                                      | 1  | 1,5  |
| Zigodactilia (pés)                                     | 8  | 12,1 |
| Pé torto congênito                                     | 2  | 3,0  |
| Pé plano                                               | 6  | 9,1  |
| Calcâneo proeminente                                   | -  | -    |
| Pés em cadeira de balanço                              | -  | -    |
| Edema linfangiectásico de mãos e/ou pés                | -  | -    |
| Limitação articular                                    | 8  | 12,1 |
| Hiperextensibilidade articular                         | 2  | 3,0  |
| Luxações congênitas                                    | -  | -    |
| Cintura pélvica andróide (sexo feminino)               | -  | -    |
| Criptorquidia                                          | 3  | 4,6  |
| Microrquidia                                           | 3  | 4,6  |
| Macrorquidia                                           | 9  | 13,6 |
| Pênis curvo                                            | 1  | 1,5  |
| Pênis hipoplásico                                      | 1  | 1,5  |
| Hipoplasia de grandes lábios                           | 2  | 3,0  |
| Hipospadia                                             | 2  | 3,0  |
| Genitais ambíguos                                      | -  | -    |
| Ausência ou escassez de caracteres sexuais secundários | 1  | 1,5  |
| Nevus pigmentados                                      | 6  | 9,1  |
| Hemangiomas                                            | 1  | 1,5  |



| SINAL                                             | Nº | %    |
|---------------------------------------------------|----|------|
| Telangiectasias                                   | 1  | 1,5  |
| Manchas cor de café com leite                     | -  | -    |
| Implantação baixa dos cabelos na nuca             | 4  | 6,1  |
| Implantação alta dos cabelos na nuca              | -  | -    |
| Áreas de aplasia do couro cabeludo                | -  | -    |
| Excesso de redemoinhos no couro cabeludo          | -  | -    |
| Hirsutismo                                        | 2  | 3,0  |
| Ônicodisplasia                                    | 2  | 3,0  |
| Prega palmar transversal única                    | 11 | 16,7 |
| Trirrádio axial em posição distal                 | 20 | 30,3 |
| Excesso de arcos na falange distal dos dedos      | 5  | 7,6  |
| Excesso de verticilos na falange distal dos dedos | 11 | 16,7 |
| Hipotonia                                         | 5  | 7,6  |
| Hipertonia                                        | 4  | 6,1  |
| Convulsões e/ou alterações eletrencefalográficas  | 24 | 36,3 |

TABELA\_6: DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE SINAIS CLÍNICOS ENTRE OS 66 DEFICIENTES MENTAIS DA AMOSTRA ESTUDADA.

| Nº DE<br>SINAIS | P A C I E N T E S |      |
|-----------------|-------------------|------|
|                 | Nº                | %    |
| 7 a 8           | 7                 | 10,6 |
| 9 a 10          | 22                | 33,3 |
| 11 a 12         | 15                | 22,7 |
| 13 a 14         | 11                | 16,7 |
| 15 a 16         | 5                 | 7,6  |
| 17 a 18         | 4                 | 6,1  |
| 20 a 21         | 2                 | 3,0  |

TABELA\_Z: FREQUÊNCIA DE ALGUNS DADOS ANAMNÉSTICOS NOS 66 PACIENTES ESTUDADOS. Valores percentuais entre parênteses.

| TIPO DE INFORMAÇÃO                                                                    | NÚMERO DE CASOS POSITIVOS    | NÚMERO DE CASOS INFORMATIVOS |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| A) Da família                                                                         |                              |                              |
| Recorrência familiar de deficiência mental                                            | 32(53,3)                     | 60*                          |
| Ocorrência de abortos na irmandade                                                    | 13(20,0)                     | 65                           |
| Ocorrência de natimortos na irmandade                                                 | 4( 6,2)                      | 65                           |
| Idade materna ao nascimento (>35 anos)                                                | 12(19,1)                     | 63                           |
| Consangüinidade entre os genitores                                                    | 6( 9,5)                      | 63                           |
| B) Do propósito                                                                       |                              |                              |
| Prematuridade                                                                         | 7(11,5)                      | 61                           |
| Parto domiciliar                                                                      | 6( 9,2)                      | 65                           |
| Baixo peso ao nascer (<2500g em gravidez a termo)                                     | 15(25,0)                     | 60                           |
| Cianose ao nascimento                                                                 | (+) 19(28,8)<br>(?) 25(37,9) | 66                           |
| Fatores do ambiente (infecções, hospitalização prolongada, traumatismo craniano, etc) | (+) 11(16,7)<br>(?) 25(37,9) | 66                           |

\*: Foram excluídos 3 irmãos e 2 primos em 2º grau também portadores de deficiência mental que fazem parte da amostra inicial de 65 casos informativos.

TABELA\_8: ESPECIFICAÇÃO DO GRAU DE PARENTESCO ENTRE 32 CASOS COM RECORRÊNCIA FAMILIAR DE RETARDAMENTO MENTAL.

| PACIENTE | SEXO | GRAU DE PARENTESCO                          |
|----------|------|---------------------------------------------|
| 16       | F    | mãe                                         |
| 1        | F    | irmão                                       |
| 10       | F    | irmão                                       |
| 13       | F    | irmão / primo 1º grau (mat.)                |
| 15       | F    | irmã                                        |
| 20       | F    | primo 1º grau (mat.)                        |
| 26       | F    | primo 1º grau (mat.)                        |
| 9        | F    | prima 1º grau (mat.)                        |
| 17       | F    | prima 1º grau (mat.)                        |
| 7        | F    | primo 2º grau (mat.)                        |
| 19       | F    | prima 2º grau (mat.) / tia avó (mat.)       |
| 12       | F    | primo 5º grau (mat.)                        |
| 41       | M    | irmão                                       |
| 42       | M    | irmão                                       |
| 44       | M    | irmão                                       |
| 61       | M    | irmão                                       |
| 30       | M    | irmão / tio e tia (mat.)                    |
| 34       | M    | irmão / tia (mat.)                          |
| 65       | M    | irmão / primo 2º grau (mat.) ***            |
| 63       | M    | irmãs **                                    |
| 32       | M    | irmã                                        |
| 55       | M    | irmã                                        |
| 27       | M    | tio (pat.)                                  |
| 47       | M    | primo 1º grau (mat.) / primo 1º grau (pat.) |
| 62       | M    | primo 1º grau (mat.) / tio avô (mat.)       |
| 56       | M    | primo 1º grau (pat.)                        |
| 28       | M    | prima 1º grau (pat.)                        |
| 58       | M    | primo 2º grau (pat.)                        |
| 38       | M    | primo 2º grau (mat.) *                      |
| 48       | M    | primo 2º grau (mat.) / tio e tia (mat.)     |
| 57       | M    | tio avô (pat.)                              |

\* Caso nº 51 da presente amostra

\*\* Casos nº 23 e 24 da presente amostra

\*\*\* Casos nº 66 e 59 da presente amostra

verificado que 12 mães (19,1% dos casos) tinham 35 anos ou mais nessa época (TABELA 8). Quanto à idade paterna, a média foi  $\bar{X}=31,19$  com  $s(x)=7,49$  em 59 casos informativos. Essas duas variáveis, quando se consideram os oligofrênicos portadores e os não portadores de aberrações cromossômicas, serão analisadas no tópico 4 deste capítulo.

Com relação aos dados referentes à consangüinidade entre os genitores, foram 63 os casos informativos, sendo detectados 6 casamentos consangüíneos, 2 entre primos em 1º grau, 3 entre primos em 3º grau e 1 entre primos em 5º grau. A partir dessas informações foi possível calcular o coeficiente de endocruzamento ( $f$ ) para os filhos desses casais e estimar o coeficiente médio de endocruzamento da amostra ( $F=0,0028$ ).

## 2. ANÁLISE DO QI COM RELAÇÃO AO SEXO, A IDADE E O NÚMERO DE SINAIS

Para a análise do desempenho intelectual foram computados os resultados dos testes de QI aplicados a 50 dos 66 oligofrênicos que compõem a amostra, pois, em 4 casos, os pacientes eram portadores de deficiência mental profunda ( $QI < 20$ ) e em 12 casos os testes não puderam ser aplicados. O QI médio foi de 50,50 com desvio padrão de 13,79, estando cerca de 68% dos valores contidos no intervalo entre 36,7 e 64,29. Em outras palavras, com relação à distribuição do QI, a maior parte da amostra é constituída de indivíduos portadores de deficiência mental leve ou moderada, de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (1978).

Considerando o nível do QI em relação ao sexo, verificou-se um QI médio de 54,65, com desvio padrão de 11,65 em 17 oligofrênicos do sexo feminino, bem como um QI médio de 48,36 com desvio padrão de 14,47 em 33 indivíduos do sexo masculino, sendo que tais médias não diferem significativamente ( $t=-1,55; 48 \text{ g.l.}; p>0,1$ ). Contudo, como em ambos os sexos o desvio padrão é alto, usou-se a alternativa de verificar se a distribuição dos pacientes segundo as classes de QI era independente do sexo, hipótese essa que foi aceita conforme se pode constatar na TABELA 9 ( $\chi^2=2,06; 3 \text{ g.l.}; p>0,56$ ).

O QI mostrou-se correlacionado de forma negativa e significativa com a idade, pois o coeficiente de correlação entre essas duas variáveis é  $r=-0,58$  ( $t=-4,99; 48 \text{ g.l.}; p<0,001$ ). Considerando, porém, que o QI nada mais é do que uma relação entre idade mental e idade cronológica, parece óbvia a sua diminuição conforme aumenta a idade. Para evitar possíveis subestimativas do QI entre os oligofrênicos com mais de 12 anos, optou-se pela correção do QI em função da média da idade.

Os valores do QI corrigido conforme a média da idade foram utilizados para o cálculo do coeficiente de correlação com o número de sinais dismórficos, cujo resultado foi de  $r=-0,33$  ( $t=2,45; 4 \text{ g.l.}; p<0,02$ ) o qual é significativo, mesmo com a não inclusão dos 4 oligofrênicos portadores de QI inferior a 20. Para que esses 4 pacientes fossem considerados nos cálculos desse coeficiente de correlação, utilizando os valores originais do QI, optou-se pela codificação dessa variável através do estabelecimento de 9 classes, incluindo aquela correspondente ao  $QI<20$ . Os valores estabelecidos para cada classe foram correlacionados com os respectivos valores da variável número de

TABELA\_9: DISTRIBUIÇÃO DE 54 OLIGOFRÊNICOS SEGUNDO O SEXO E AS CLASSES DE QI (de acordo com a classificação da OMS). Valores percentuais entre parênteses.

| SEXO | C L A S S E S D E Q I |          |          |        | TOTAL     |
|------|-----------------------|----------|----------|--------|-----------|
|      | <20/20-34             | 35-49    | 50-70    | 71-85  |           |
| M    | 8(14,8)               | 8(14,8)  | 15(27,8) | 2(3,7) | 33(61,1)  |
| F    | 5( 9,3)               | 2( 3,7)  | 12(22,2) | 2(3,7) | 21(38,9)  |
| M+F  | 13(24,1)              | 10(18,5) | 27(50,0) | 4(7,4) | 54(100,0) |

(  $\chi^2=2,06$ ; 3 g.l.;  $p>0,56$  )

sinais (TABELA 10) e o coeficiente de correlação obtido foi de  $r=-0,36962$ , que também é significativo ( $t=-2,87; 52g.l., p<0,01$ ).

### 3. ANÁLISE CROMOSSÔMICA

Os cariótipos dos pacientes estão apresentados na TABELA 11, na qual se pode observar que, dentre os 66 deficientes mentais submetidos a análise do cariótipo, 54 (81,8%) tinham constituição cromossômica normal e 9 (13,6%) eram portadores de anomalias cariotípicas. Além disso, foi realizada a pesquisa do sítio frágil do cromossomo X em 12 casos, sendo que três foram positivos. Os resultados dessa pesquisa estão dispostos na TABELA 12. Os dados clínicos a respeito dos pacientes com aberrações cromossômicas, separadas conforme sua ocorrência tivesse sido em autossomos (5 casos) ou em cromossomos sexuais (3 casos), bem como as informações sobre 3 pacientes com sítio frágil do cromossomo X serão fornecidos em seguida.

46,XX,del(9)(p21→pter): paciente do sexo feminino (caso 8), com 11 anos, QI<20, nascida a termo, de parto normal, com 2500g. As idades materna e paterna ao nascimento eram, respectivamente, 20 e 22 anos. A análise cromossômica foi feita com o emprego das técnicas de bandamento C e G e o resultado revelou uma deficiência terminal do braço curto do cromossomo 9. Ao exame físico a proposita apresentou frontal proeminente, hipoplasia malar, microtia, hipertelorismo ocular, prega epicântica interna, nariz em sela, palato alto, língua geográfica, úvula bífida, anomalias dentais, distância intermamilar aumentada, diástase dos músculos retos abdominais, hipoplasia de grandes



TABELA 10: DISTRIBUIÇÃO DE 54 DEFICIENTES MENTAIS DE ACORDO COM AS CLASSES DO Q1 E O Nº DE SINAIS.

| CLASSES<br>DE Q1 | GRUPO | Nº DE<br>CASOS | NÚMERO DE SINAIS                          |
|------------------|-------|----------------|-------------------------------------------|
| <20              | 1     | 4              | 10, 14, 18, 18                            |
| 20-27            | 2     | 3              | 10, 11, 13                                |
| 28-35            | 3     | 6              | 9, 9, 10, 13, 15, 16                      |
| 36-43            | 4     | 9              | 9, 10, 10, 11, 11, 12, 14, 15, 18         |
| 44-51            | 5     | 8              | 8, 8, 9, 10, 10, 10, 11, 12               |
| 52-59            | 6     | 11             | 8, 10, 10, 10, 11, 11, 11, 12, 12, 13, 14 |
| 60-67            | 7     | 7              | 9, 9, 11, 12, 13, 13, 14                  |
| 68-75            | 8     | 5              | 8, 8, 9, 10, 16                           |
| 76-84            | 9     | 1              | 7                                         |

$r = -0,37$   
 $t = -2,87; 52 \text{ g.l.}; p < 0,01$

TABELA\_11: RESULTADOS DA ANALISE DO CARIÓTIPO DE 66 PACIENTES.

| CARIÓTIPO                          | NÚMERO | %    |
|------------------------------------|--------|------|
| NORMAL                             |        |      |
| 46,XX                              | 32     | 48,5 |
| 46,XY                              | 22     | 33,3 |
| TOTAL                              | 54     | 81,8 |
| CROMOSSOMOPATIAS<br>(autossômicas) |        |      |
| 46,XX,del(9)(p13→pter)             | 1      | 1,5  |
| 46,XX,del(9)(q32→qter)             | 1      | 1,5  |
| 46,XX,del(15)(q13→q14)             | 1      | 1,5  |
| 46,XY,18p+                         | 1      | 1,5  |
| 47,XY,+mar                         | 1      | 1,5  |
| 47,XX,+mar,min,min                 | 1      | 1,5  |
| Subtotal                           | 6      | 9,1  |
| (cromossomos sexuais)              |        |      |
| 45,X/46,X,i(Xq)                    | 1      | 1,5  |
| 47,XXY                             | 1      | 1,5  |
| 48,XXXY                            | 1      | 1,5  |
| Subtotal                           | 3      | 4,5  |
| TOTAL                              | 9      | 13,6 |
| SÍTIO FRÁGIL DE X                  |        |      |
| 46,XY,fra(Xq27-28)                 | 3      | 4,6  |

TABELA\_12: RESULTADO DA PESQUISA DE SÍTIO FRÁGIL DO CROMOSSOMO X EM 12 PACIENTES DA AMOSTRA ESTUDADA.

| PACIENTE | Idade | Sexo | Pesquisa de fra(X) | Total de Metáfases | %   |
|----------|-------|------|--------------------|--------------------|-----|
| 29       | 5     | M    | negativa           | 0/200              | -   |
| 38       | 9     | M    | positiva           | 3/113              | 2,7 |
| 41       | 10    | M    | negativa           | 0/100              | -   |
| 47       | 12    | M    | negativa           | 0/100              | -   |
| 51       | 12    | M    | negativa           | 0/100              | -   |
| 55       | 16    | M    | negativa           | 0/100              | -   |
| 58       | 17    | M    | negativa           | 0/60               | -   |
| 60       | 18    | M    | positiva           | 1/60               | 1,7 |
| 65       | 31    | M    | positiva           | 3/208              | 1,4 |
| 66       | 37    | M    | negativa           | 0/50               | -   |
| 18       | 17    | F    | negativa           | 0/110              | -   |
| 26       | 27    | F    | negativa           | 0/75               | -   |

lábios, acentuação da cifose sacral e escoliose, clinodactilia bilateral do 5º quírodáctilo, falanges médias alongadas (mãos), pés planos, excesso de verticilos e hipotonia muscular. O cariótipo materno foi normal, enquanto o pai não pôde ser submetido a análise cromossômica (FIGURA 1).

46,XX,del(9)(q32→qter): paciente do sexo feminino (caso 14), com 13 anos, QI<20, nascida através de parto normal, prematura (8 meses), pesando 2500g. As idades materna e paterna ao nascimento eram, respectivamente, 29 e 30 anos. A análise cromossômica, utilizando técnicas de bandamento G, Q e C, detectou uma deficiência terminal no braço longo do cromossomo 9. Ao exame físico, a propósita apresentou orelhas de implantação baixa, blefaroptose, hipertelorismo ocular, prega epicântica interna, estrabismo divergente, palato alto com perfuração, anomalias dentais, peito escavado, escoliose, sulco plantar, hipoplasia de grandes lábios, alterações eletroencefalográficas, trirrádio axial deslocado distalmente (t") e prega simiesca unilateral incompleta (FIGURA 2).

46,XX,del(15)(q13→q14): paciente do sexo feminino (caso 17), com 17 anos, QI<20, nascida de parto domiciliar, normal e a termo, pesando 1900g. O resultado da análise cromossômica, feita com o emprego das técnicas de bandamento G e Q, é sugestivo de uma deficiência intersticial no braço longo do cromossomo 15 (FIGURA 3). Ao exame físico, a propósita apresentou baixa estatura, obesidade, occipital plano, fendas palpebrais estreitas, olhos amendoados, língua geográfica, pés pequenos e planos, escoliose, prega palmar transversal única bilateral e trirrádio axial deslocado distalmente (t"), além de distúrbios de comportamento caracterizados por crises de ira e agressivi-

FIGURA 1

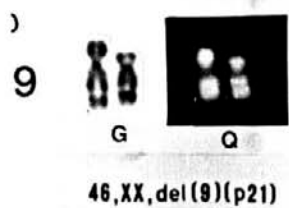
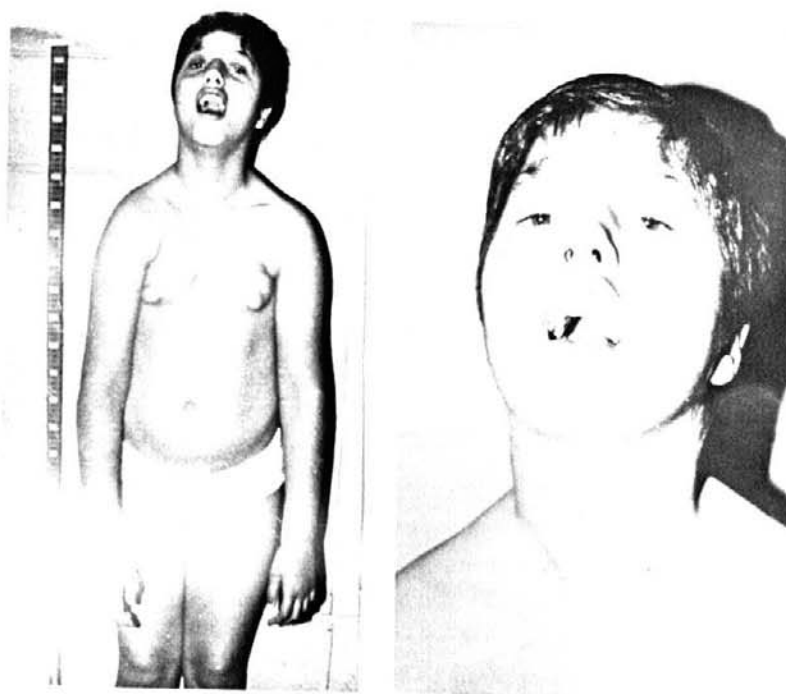


FIGURA 2



9



G



C



Q

46,XX,del(9)(q32)

**FIGURA 3****BANDA G****15****15****15****46, XX, del (15) (q13q14)**

---

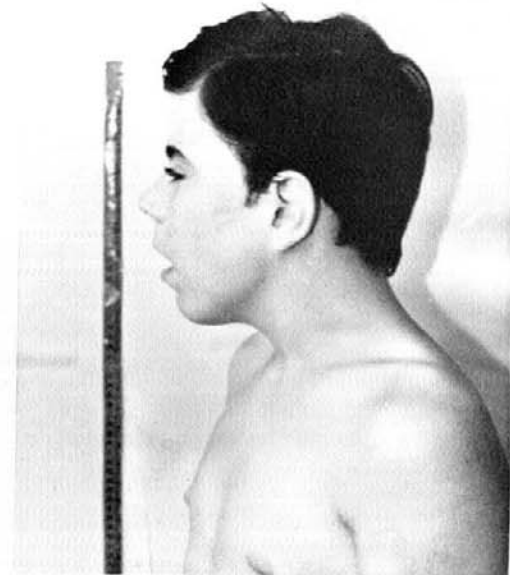
dade. Tais dados permitem estabelecer a hipótese diagnóstica do síndrome de Prader-Willi, na qual é descrita a deficiência intersticial do cromossomo 15 em cerca de 50% dos casos.

46,XY,18p+: paciente do sexo masculino (caso 53), com 14 anos, QI=36, nascido através de cesariana, sem informações sobre a idade gestacional. A idade materna ao nascimento era de 25 anos e a idade paterna, assim como os antecedentes familiares paternos, são desconhecidos. A análise cariotípica, utilizando técnicas de bandamento G, Q e R, revelou um acréscimo de material cromossômico no braço curto do cromossomo 18, de origem não identificada. O propósito é criado pela avó materna e nem um dos genitores pode ser localizado para ser submetido a exame do cariótipo. Ao exame físico, o paciente apresentou craniossinostose com turricefalia, abaulamento frontal, orelhas dismórficas, sinofre, blefaroptose, nariz bulboso, prognatismo leve, filtro alongado, diástase dos músculos retos abdominais, apêndice pré-sacral, camptodactilia, clinodactilia de 5º quirodáctilo, aumento da distância entre o hálux e o 2º dedo, *nevi* pigmentados em dorso e pescoço, comprometimento de nervos cranianos, excesso de arcos nas falanges distais dos dedos e prega palmar transversa única bilateral (FIGURA 4).

47,XY,+mar(pat): paciente do sexo masculino (caso 34), com 8 anos, QI=60, nascido de parto normal e a termo, pesando 2580g e medindo 45cm. As idades materna e paterna ao nascimento eram de, respectivamente, 23 e 24 anos. A análise cariotípica, com o emprego da técnica de bandamento G, detectou um pequeno cromossomo marcador, provavelmente de origem paterna, pois no cariótipo do pai foram encontradas, em 50 metafases analisadas, as seguintes constituições cromossô-



FIGURA 4



18



G



Q



R

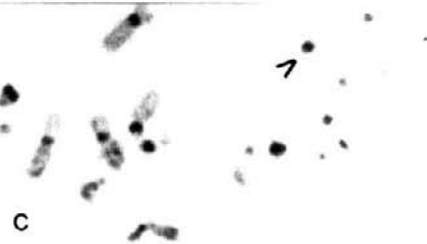
46,XY,18p+

micas: 47,XY,+mar (1 célula), 47,XY,-15,+aco,+mar (1 célula), 46,XY,t(7;14)(q36;q13) (1 célula) e 46,XY (47 células), sendo que o cromossomo marcador não tem as mesmas características daquele detectado no cariótipo do propósito. A análise cromossômica materna foi normal. Ao exame físico apresentou orelhas dismórficas e de implantação baixa, estrabismo convergente, hipertelorismo ocular, palato ogival, arritmia cardíaca (extrassístolia), clinodactilia de quirodáctilos e pododáctilos, hipoplasia da falange distal dos quirodáctilos, implantação proximal dos polegares, distância aumentada entre o hálux e o 2º dedo, calcâneo proeminente, prega palmar transversal única bilateral e convulsões (FIGURA 5).

47,XX,+mar.min.min: paciente do sexo feminino (caso 6), com 9 anos, QI=60, nascida a termo, através de cesariana (para laqueadura tubária), pesando 2750g e medindo 49cm. As idades materna e paterna ao nascimento eram de, respectivamente, 34 e 37 anos. A análise cariotípica, empregando técnicas de bandamento G, Q e C, detectou um pequeno cromossomo marcador e dois fragmentos acêntricos com espessura menor que a de uma cromátide. O cariótipo de ambos os genitores foi normal. Ao exame físico, a propósita apresentou dismorfismo auricular, hipertelorismo ocular, fendas palpebrais mongolóides, lábios volumosos, retrognatismo leve, pescoço curto, hipoplasia de metacarpianos, leve clinodactilia de 5º quirodáctilo e aumento da distância entre o hálux e o 2º dedo (FIGURA 6).

45,X/46,X,i(Xq): paciente do sexo feminino (caso 8), com 11 anos, QI=75. É criada por uma tia avó pelo lado materno, que não dispõe de informações sobre os antecedentes gestacionais, as condições ao nascimento e os antecedentes maternos. A idade paterna ao nascimen-

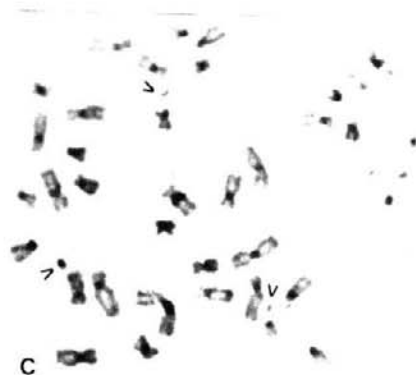
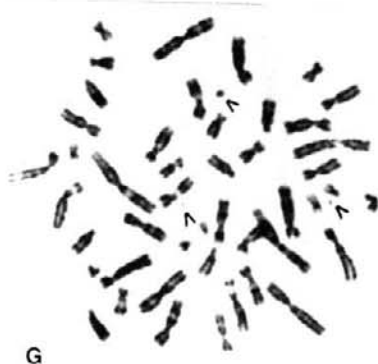
FIGURA 5



47,XY,+mar(pat)



FIGURA 6



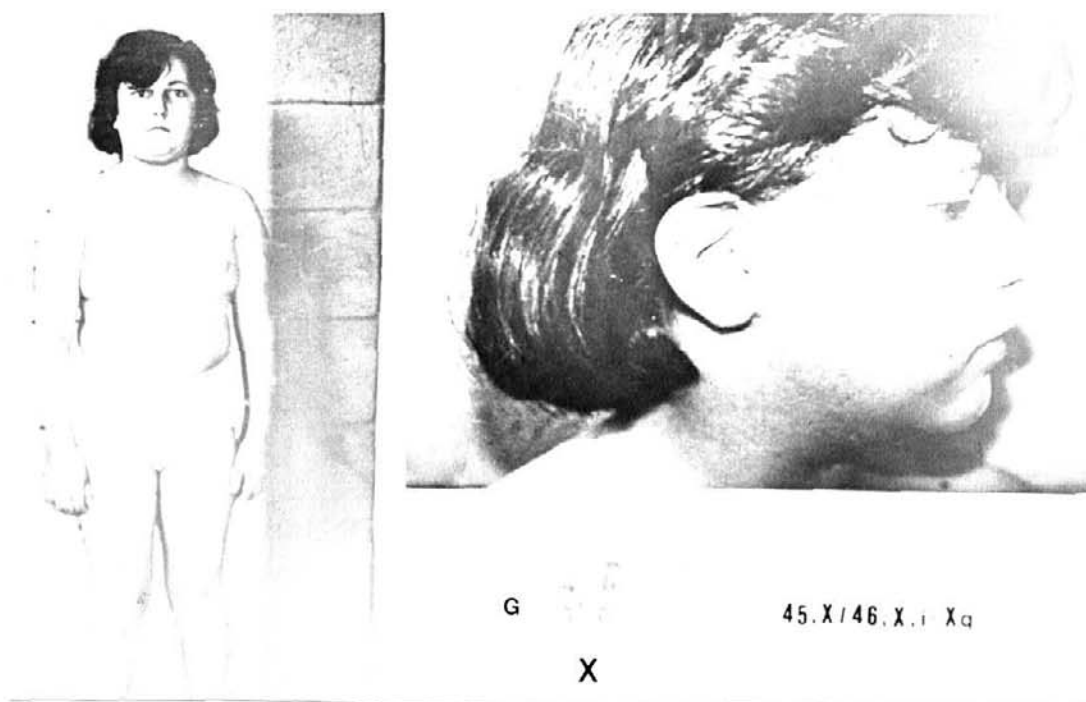
47,XX,+mar,min,min

to era de 22 anos. A análise cariotípica, utilizando técnicas do bandamento G, Q e C, detectou um mosaicismo, sendo uma das linhagens celulares monossômica para o cromossomo X (66,67%) e a outra com um isocromossomo formado pelo braço longo de X (33,33%). Ao exame físico, a propósita apresentou baixa estatura, orelhas dismórficas, hipertelorismo ocular, estrabismo convergente, palato alto, discreto alargamento torácico, distância intermamilar aumentada, clinodactilia bilateral do 5º quírodáctilo, excesso de verticilos nas falanges distais dos dedos e alguns *nevi* pigmentados em dorso. A pesquisa da cromatina X foi positiva (17%). A ecografia revelou rins e vias urinárias sem alterações, útero de dimensões reduzidas, não sendo visualizados os ovários (FIGURA 7).

47,XXY: paciente do sexo masculino (caso 64), com 28 anos, QI=31, nascido de parto domiciliar, normal e a termo. As idades materna e paterna ao nascimento eram, respectivamente, 41 e 46 anos. A análise cromossômica foi feita com o emprego das técnicas de bandamento G e Q, e o cariótipo mostrou ser 47,XXY. Ao exame físico, o propósito apresentou microcefalia, occipital plano, sinofrismo, orelhas em abano, distância intermamilar aumentada, clinodactilia bilateral do 2º e do 5º quírodáctilo, hipoplasia de metatarsianos, convulsões e micro-orquidia.

48,XXXY: paciente do sexo masculino (caso 54), com 15 anos, QI=39, nascido de parto domiciliar, normal e a termo. As idades materna e paterna ao nascimento eram, respectivamente, 32 e 42 anos. A análise cromossômica foi feita com a utilização das técnicas de bandamento G e Q, sendo o cariótipo 48,XXXY. Ao exame físico apresentou microcefalia, face achatada, dismorfismo auricular, hipertelorismo ocu-

FIGURA 7



lar, fendas palpebrais estreitas e desviadas para cima, nariz em sola, palato alto, anomalias dentais, mamilos hipoplásicos, ausência de caracteres sexuais secundários, microrquidia, lordose, clinodactilia bilateral de 3º, 4º e 5º pododáctilos, trirrádio axial deslocado distalmente (t") e hipotonia muscular (FIGURA 8).

46.XY.fra(X): em três pacientes do sexo masculino (casos 38, 60 e 65) a análise cariotípica, utilizando coloração usual além das técnicas de bandamento G e Q, revelou um sítio frágil em região Xq27-q28 (FIGURA 9).

O caso 38, com 9 anos e QI=33, nasceu de parto normal, a termo, pesando 2450g e medindo 47cm. As idades materna e paterna ao nascimento eram, respectivamente, 19 e 23 anos. Ao exame físico apresentou frontal proeminente, orelhas dismórficas e em abano, hipoplasia malar, fendas palpebrais estreitas, nariz bulboso, lábios volumosos, palato alto, filtro alongado, distância intermamilar aumentada, diástase dos músculos retos abdominais, fôvea coccígea, clinodactilia de 4º e 5º quirodáctilos e de 5º pododáctilo, zigodactilia de 2º e 3º pododáctilos, limitação articular (punhos), crises convulsivas e macrorquidia (FIGURA 9).

O caso 60, com 18 anos e QI=34, nasceu a termo, através de cesariana, pesando 4050g e medindo 52cm. As idades materna e paterna ao nascimento eram, respectivamente, 25 e 22 anos. Ao exame físico, o propósito apresentou dolicocefalia, sinofrismo, hipertelorismo ocular, nariz proeminente, prognatismo leve, palato ogival, filtro alongado, excesso de verticilos, convulsões, alterações de linguagem e macrorquidia (FIGURA 9).

FIGURA 8



G

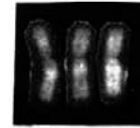


X

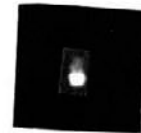


Y

Q



X



Y

48,XXX,Y



FIGURA 9



CASO 38



CASO 60



CASO 65



X



X



46,XY,tra(X)(q27)

O caso 65, com 31 anos e  $QI=32$ , nasceu de parto normal a termo, pesando 3800. As idades materna e paterna ao nascimento eram, respectivamente, 34 e 35 anos. Ao exame físico, apresentou occipital plano, dismorfismo e apêndices auriculares, sinofrismo, nariz proeminente, prognatismo leve, fissura palatina, palato ogival, peito escavado, sopro sistólico em foco mitral, clinodactilia de 2º quirodáctilo, hipotonia leve, convulsões e macrorquidia (FIGURA 9).

Os casos 60 e 65 são primos em 2º grau pelo lado materno e há informação de recorrência familiar de deficiência mental, incluindo o caso 66 da presente amostra, irmão do nº 65, que é portador de características clínicas associadas a síndrome do cromossomo X frágil. Contudo, nas duas culturas de linfócitos desse paciente, utilizando meio deficiente em ácido fólico, não houve expressão do sítio frágil do cromossomo X, o que não invalida a hipótese diagnóstica inicial da referida síndrome também nesse caso.

#### 4. ANÁLISE DE ALGUMAS CARACTERÍSTICAS ENTRE OS DEFICIENTES MENTAIS COM ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS

A freqüência dos sinais dismórficos na amostra, considerando os 54 oligofrênicos com cariótipo normal e os 12 portadores de anomalias cromossômicas encontra-se na TABELA 13. Na TABELA 14 pode-se observar que a distribuição dos deficientes mentais segundo o número de sinais clínicos não depende dos resultados da análise cromossômica ( $\chi^2=6,18; 6g.l.; p>0,40$ ). Já na TABELA 15, verifica-se que a distribuição dos pacientes segundo as anomalias do cariótipo apresenta desvios significativos conforme a classe de  $QI$  ( $\chi^2=10,99; 3 g.l.; p<0,02$ ).

TABELA 13: FREQUENCIA DOS SINAIS DISMÓRFICOS ENTRE 54 OLIGOFRÊNICOS COM CARÍOTIPO NORMAL E 12 OLIGOFRÊNICOS PORTADORES DE ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS.

| SINAL                                        | CARÍOTIPO NORMAL |      | ABERRAÇÃO CROMOSSÔMICA |      | TOTAL |      |
|----------------------------------------------|------------------|------|------------------------|------|-------|------|
|                                              | Nº               | %    | Nº                     | %    | Nº    | %    |
| 1. Palato alto ou ogival                     | 40               | 74,1 | 8                      | 66,7 | 48    | 72,7 |
| 2. Clinodactilia (mãos)                      | 34               | 63,0 | 8                      | 66,7 | 42    | 63,6 |
| 3. Hipertelorismo ocular                     | 26               | 48,2 | 6                      | 50,0 | 32    | 48,5 |
| 4. Convulsões e/ou alterações do EEG         | 17               | 31,5 | 7                      | 58,3 | 24    | 36,4 |
| 5. Nariz proeminente                         | 20               | 37,0 | 4                      | 33,3 | 24    | 36,4 |
| 6. Dismorfismo auricular                     | 13               | 24,1 | 7                      | 58,3 | 20    | 30,3 |
| 7. Fendas palpebrais mongolóides             | 18               | 33,3 | 2                      | 16,7 | 20    | 30,3 |
| 8. Trirrádio axial distal                    | 17               | 31,5 | 3                      | 25,0 | 20    | 30,3 |
| 9. Sinofre                                   | 15               | 27,8 | 4                      | 33,3 | 19    | 28,8 |
| 10. Anomalias dentais                        | 15               | 27,8 | 4                      | 33,3 | 19    | 28,8 |
| 11. Estrabismo                               | 16               | 29,6 | 2                      | 16,7 | 18    | 27,3 |
| 12. Occipital plano                          | 14               | 25,9 | 3                      | 25,0 | 17    | 25,8 |
| 13. Prognatismo                              | 14               | 25,9 | 3                      | 25,0 | 17    | 25,8 |
| 14. Desvios da coluna vertebral              | 13               | 24,1 | 4                      | 33,3 | 17    | 25,8 |
| 15. Orelhas em abano                         | 12               | 22,2 | 2                      | 16,7 | 14    | 21,2 |
| 16. Prega epicântica                         | 12               | 22,2 | 2                      | 16,7 | 14    | 21,2 |
| 17. Ausculta cardíaca anormal                | 12               | 22,2 | 2                      | 16,7 | 14    | 21,2 |
| 18. Diástase de retos abdominais             | 11               | 20,4 | 3                      | 25,0 | 14    | 21,2 |
| 19. Distância intermamilar aumentada         | 9                | 16,7 | 4                      | 33,3 | 13    | 19,7 |
| 20. Microcefalia                             | 10               | 18,5 | 2                      | 16,7 | 12    | 18,2 |
| 21. Filtro alongado                          | 8                | 14,8 | 3                      | 25,0 | 11    | 16,7 |
| 22. Distância aumentada entre hálux e 2ºdedo | 8                | 14,8 | 3                      | 25,0 | 11    | 16,7 |
| 23. Prega simiesca                           | 7                | 13,0 | 4                      | 33,3 | 11    | 16,7 |
| 24. Excesso de verticilos                    | 8                | 14,8 | 3                      | 25,0 | 11    | 16,7 |
| 25. Nariz em sela                            | 7                | 13,0 | 3                      | 25,0 | 10    | 15,2 |
| 26. Língua geográfica                        | 8                | 14,8 | 2                      | 16,7 | 10    | 15,2 |
| 27. Blefaroptose                             | 7                | 13,0 | 2                      | 16,7 | 9     | 13,6 |
| 28. Clinodactilia (pés)                      | 6                | 11,1 | 3                      | 25,0 | 9     | 13,6 |
| 29. Macrorquidia                             | 6                | 11,1 | 3                      | 25,0 | 9     | 13,6 |
| 30. Frontal proeminente                      | 5                | 9,3  | 3                      | 25,0 | 8     | 12,1 |
| 31. Retrognatia                              | 7                | 13,0 | 1                      | 8,3  | 8     | 12,1 |
| 32. Camptodactilia (mãos)                    | 7                | 13,0 | 1                      | 8,3  | 8     | 12,1 |
| 33. Zigodactilia (pés)                       | 7                | 13,0 | 1                      | 8,3  | 8     | 12,1 |
| 34. Limitação articular                      | 7                | 13,0 | 1                      | 8,3  | 8     | 12,1 |
| 35. Baixa estatura                           | 6                | 11,1 | 1                      | 8,3  | 7     | 10,6 |
| 36. Fendas palpebrais estreitas              | 4                | 7,4  | 3                      | 25,0 | 7     | 10,6 |
| 37. Comissuras bucais desviadas para baixo   | 7                | 13,0 | -                      | -    | 7     | 10,6 |
| 38. Fóvea coccógeas                          | 6                | 11,1 | 1                      | 8,3  | 7     | 10,6 |
| 39. Face alongada                            | 4                | 7,4  | 2                      | 16,7 | 6     | 9,1  |
| 40. Micrognatia                              | 6                | 11,1 | -                      | -    | 6     | 9,1  |
| 41. Lábios volumosos                         | 5                | 9,3  | 1                      | 8,3  | 6     | 9,1  |
| 42. Pescoço curto                            | 5                | 9,3  | 1                      | 8,3  | 6     | 9,1  |

| SINAL                                     | CARIÓTIPO<br>NORMAL |     | ABERRAÇÃO<br>CROMOSSÔMICA |      | TOTAL |     |
|-------------------------------------------|---------------------|-----|---------------------------|------|-------|-----|
|                                           | Nº                  | %   | Nº                        | %    | Nº    | %   |
| 43. Sulco plantar                         | 5                   | 9,3 | 1                         | 8,3  | 6     | 9,1 |
| 44. Pé plano                              | 4                   | 7,4 | 2                         | 16,7 | 6     | 9,1 |
| 45. Nevus pigmentado                      | 4                   | 7,4 | 2                         | 16,7 | 6     | 9,1 |
| 46. Macrocefalia                          | 5                   | 9,3 | -                         | -    | 5     | 7,6 |
| 47. Dolicocefalia                         | 3                   | 5,6 | 2                         | 16,7 | 5     | 7,6 |
| 48. Orelhas de implantação baixa          | 3                   | 5,6 | 2                         | 16,7 | 5     | 7,6 |
| 49. Microtia                              | 3                   | 5,6 | 2                         | 16,7 | 5     | 7,6 |
| 50. Nistagmo                              | 5                   | 9,3 | -                         | -    | 5     | 7,6 |
| 51. Mamilos hipoplásicos                  | 4                   | 7,4 | 1                         | 8,3  | 5     | 7,6 |
| 52. Excesso de arcos nas falanges distais | 4                   | 7,4 | 1                         | 8,3  | 5     | 7,6 |
| 53. Hipotonia                             | 3                   | 5,6 | 2                         | 16,7 | 5     | 7,6 |
| 54. Hipoplasia malar                      | 3                   | 5,6 | 1                         | 8,3  | 4     | 6,1 |
| 55. Face triangular                       | 4                   | 7,4 | -                         | -    | 4     | 6,1 |
| 56. Fendas palpebrais anti-mongolóides    | 4                   | 7,4 | -                         | -    | 4     | 6,1 |
| 57. Narinas antevertidas                  | 4                   | 7,4 | -                         | -    | 4     | 6,1 |
| 58. Peito escavado                        | 2                   | 3,7 | 2                         | 16,7 | 4     | 6,1 |
| 59. Genu valgum                           | 4                   | 7,4 | -                         | -    | 4     | 6,1 |
| 60. Implantação baixa dos cabelos na nuca | 4                   | 7,4 | -                         | -    | 4     | 6,1 |
| 61. Hipertonía                            | 3                   | 5,6 | 1                         | 8,3  | 4     | 6,1 |
| 62. Glabella proeminente                  | 3                   | 5,6 | -                         | -    | 3     | 4,6 |
| 63. Braquicefalia                         | 3                   | 5,6 | -                         | -    | 3     | 4,6 |
| 64. Criptorquidia                         | 3                   | 5,6 | -                         | -    | 3     | 4,6 |
| 65. Microrquidia                          | 1                   | 1,9 | 2                         | 16,7 | 3     | 4,6 |
| 66. Apêndices auriculares                 | 1                   | 1,9 | 1                         | 8,3  | 2     | 3,0 |
| 67. Catarata                              | 2                   | 3,7 | -                         | -    | 2     | 3,0 |
| 68. Base nasal alargada                   | 2                   | 3,7 | -                         | -    | 2     | 3,0 |
| 69. Hipoplasia alar                       | 2                   | 3,7 | -                         | -    | 2     | 3,0 |
| 70. Hipoplasia maxilar                    | 1                   | 1,9 | 1                         | 8,3  | 2     | 3,0 |
| 71. Labio leporino                        | 2                   | 3,7 | -                         | -    | 2     | 3,0 |
| 72. Macroglossia                          | 1                   | 1,9 | 1                         | 8,3  | 2     | 3,0 |
| 73. Língua fendida                        | 2                   | 3,7 | -                         | -    | 2     | 3,0 |
| 74. Úvula bífida                          | 1                   | 1,9 | 1                         | 8,3  | 2     | 3,0 |
| 75. Esterno curto                         | 2                   | 3,7 | -                         | -    | 2     | 3,0 |
| 76. Hernia inguinal                       | 2                   | 3,7 | -                         | -    | 2     | 3,0 |
| 77. Cubito valgo                          | 2                   | 3,7 | -                         | -    | 2     | 3,0 |
| 78. Hipoplasia de metacarpianos           | 1                   | 1,9 | 1                         | 8,3  | 2     | 3,0 |
| 79. Implantação proximal de dedos         | 1                   | 1,9 | 1                         | 8,3  | 2     | 3,0 |
| 80. Hiperextensibilidade articular        | 2                   | 3,7 | -                         | -    | 2     | 3,0 |
| 81. Hipoplasia de grandes lábios          | -                   | -   | 2                         | 16,7 | 2     | 3,0 |
| 82. Hipospadia                            | 2                   | 3,7 | -                         | -    | 2     | 3,0 |
| 83. Hirsutismo                            | 2                   | 3,7 | -                         | -    | 2     | 3,0 |
| 84. Onicodisplasia                        | 2                   | 3,7 | -                         | -    | 2     | 3,0 |
| 85. Hidrocefalia                          | 1                   | 1,9 | -                         | -    | 1     | 1,5 |
| 86. Cranioestenose                        | -                   | -   | 1                         | 8,3  | 1     | 1,5 |
| 87. Assimetria facial                     | 1                   | 1,9 | -                         | -    | 1     | 1,5 |
| 88. Face achatada                         | -                   | -   | 1                         | 8,3  | 1     | 1,5 |

| SINAL                                           | CARIÓTIPO NORMAL |     | ABERRAÇÃO CROMOSSÔMICA |     | TOTAL |     |
|-------------------------------------------------|------------------|-----|------------------------|-----|-------|-----|
|                                                 | Nº               | %   | Nº                     | %   | Nº    | %   |
| 89. Orelhas de implantação inclinada            | 1                | 1,9 | -                      | -   | 1     | 1,5 |
| 90. Microstomia                                 | 1                | 1,9 | -                      | -   | 1     | 1,5 |
| 91. Fissura palatina                            | -                | -   | 1                      | 8,3 | 1     | 1,5 |
| 92. Pescoço alado                               | 1                | 1,9 | -                      | -   | 1     | 1,5 |
| 93. Esterno proeminente                         | 1                | 1,9 | -                      | -   | 1     | 1,5 |
| 94. Ginecomastia                                | 1                | 1,9 | -                      | -   | 1     | 1,5 |
| 95. Hernia umbilical                            | 1                | 1,9 | -                      | -   | 1     | 1,5 |
| 96. Apêndice pré-sacral                         | -                | -   | 1                      | 8,3 | 1     | 1,5 |
| 97. Polidactilia (mãos)                         | 1                | 1,9 | -                      | -   | 1     | 1,5 |
| 98. Hipoplasia da falange média do 5º dedo      | 1                | 1,9 | -                      | -   | 1     | 1,5 |
| 99. <i>Genu varum</i>                           | 1                | 1,9 | -                      | -   | 1     | 1,5 |
| 100. Pés pequenos                               | -                | -   | 1                      | 8,3 | 1     | 1,5 |
| 101. Hipoplasia de metatarsianos                | -                | -   | 1                      | 8,3 | 1     | 1,5 |
| 102. Polidactilia (pés)                         | 1                | 1,9 | -                      | -   | 1     | 1,5 |
| 103. Sindactilia (pés)                          | 1                | 1,9 | -                      | -   | 1     | 1,5 |
| 104. Calcâneo proeminente                       | -                | -   | 1                      | 8,3 | 1     | 1,5 |
| 105. Pênis curvo                                | 1                | 1,9 | -                      | -   | 1     | 1,5 |
| 106. Pênis hipoplásico                          | 1                | 1,9 | -                      | -   | 1     | 1,5 |
| 107. Ausência de caracteres sexuais secundários | -                | -   | 1                      | 8,3 | 1     | 1,5 |
| 108. Hemangiomas                                | 1                | 1,9 | -                      | -   | 1     | 1,5 |
| 109. Telangiectasias                            | 1                | 1,9 | -                      | -   | 1     | 1,5 |

TABELA\_14: DISTRIBUIÇÃO DE 66 DEFICIENTES MENTAIS SEGUNDO O NÚMERO DE SINAIS CLÍNICOS E O RESULTADO DA ANÁLISE CITOGENÉTICA.

| SINAIS CLÍNICOS | ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS |             |        | SUB-TOTAL | CARIÓTIPO NORMAL | TOTAL |
|-----------------|--------------------------|-------------|--------|-----------|------------------|-------|
|                 | autossomos               | cr. sexuais | fra(X) |           |                  |       |
| 7 - 9           |                          | 1           |        | 1         | 6                | 7     |
| 9 - 11          | 2                        | 1           | 1      | 4         | 18               | 22    |
| 11 - 13         | 1                        |             | 1      | 1         | 14               | 15    |
| 13 - 15         | 1                        | 1           | 2      | 2         | 9                | 11    |
| 15 - 17         |                          |             | 2      | 2         | 3                | 5     |
| 17 - 19         | 2                        |             |        | 2         | 2                | 4     |
| 19 - 21         |                          |             |        | 0         | 2                | 2     |
| TOTAL           | 6                        | 3           | 3      | 12        | 54               | 66    |

$$\chi^2=6,18; 6 \text{ g.l.}; p>0,40$$

**TABELA 15:** DISTRIBUIÇÃO DE 54 DEFICIENTES MENTAIS DE ACORDO COM O QI E O RESULTADO DA ANÁLISE CITOGENÉTICA.

| CLASSES<br>DE QI | ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS |            |        | SUB-<br>TOTAL | CARIÓTIPO<br>NORMAL | TOTAL |
|------------------|--------------------------|------------|--------|---------------|---------------------|-------|
|                  | autossomos               | cr.sexuais | fra(X) |               |                     |       |
| <35              | 3                        | 1          | 3      | 7             | 6                   | 13    |
| 35 - 49          | 1                        | 1          |        | 2             | 8                   | 10    |
| 50 - 70          | 2                        |            |        | 2             | 25                  | 27    |
| 71 - 85          |                          | 1          |        | 1             | 3                   | 4     |
| TOTAL            | 6                        | 3          | 3      | 12            | 42                  | 54    |

$$\chi^2 = 10,99; 3 \text{ g.l.}; p < 0,02$$

Pode-se notar que entre os oligofrênicos portadores de anomalias cromossômicas estão 3 indivíduos com deficiência mental profunda, cujo QI é inferior a 20, para os quais é impossível estabelecer um número exato para representar o nível de desempenho intelectual. Tal fato impede a sua inclusão no cálculo do QI médio dos deficientes mentais portadores de aberrações cromossômicas. Uma forma de evitar isso foi considerar que os 3 apresentavam QI=19, o que representa o limite entre os graus profundo e grave da deficiência mental. Nesse caso, a média do QI entre os oligofrênicos portadores de anomalias cromossômicas e sítio frágil de X ficou sendo  $\bar{X}=38,08$  com  $s(x)=17,97$  e  $n=12$  (TABELA 16), a qual é significativamente diferente daquela obtida para os deficientes mentais com cariótipo normal, que é de  $\bar{X}=51,04$  com  $s(x)=13,86$  e  $n=42$  ( $t=2,67; 52g.l.; p<0,05$ ).

Por outro lado, os deficientes mentais portadores de aberrações dos cromossomos sexuais têm um QI médio de  $\bar{X}=48,33$  com  $s(x)=23,44$  e  $n=3$  (TABELA 15), o qual não difere significativamente daquele obtido para o restante da amostra com cariótipo normal ( $t=0,31; 43g.l.; p>0,7$ ).

Com relação à associação entre alterações cariotípicas e número de sinais dismórficos observa-se que o valor médio do número de sinais, entre os oligofrênicos portadores de aberrações cromossômicas e sítio frágil do cromossomo X, é de  $\bar{X}=12,75$  sendo  $s(x)=3,57$  e  $n=12$  (TABELA 16). Tal valor não difere significativamente daquele obtido para os indivíduos com cariótipo normal, que é de  $\bar{X}=11,44$  com  $s(x)=2,83$  e  $n=54$  ( $t=1,46; 64g.l.; p>0,10$ ).

A idade materna média, por ocasião do nascimento dos oligofrênicos portadores de aberrações cromossômicas foi de  $\bar{X}=28,55$



TABELA 16: RESULTADO DO TESTE DE QI E Nº DE SINAIS CLÍNICOS DOS DEFICIENTES MENTAIS PORTADORES DE ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS.

| CARIÓTIPO                      | QI    | Nº SINAIS | IDADE |
|--------------------------------|-------|-----------|-------|
| Autossomos e sítio frágil de X |       |           |       |
| 46,XX,del(9)(p13→pter)         | 19    | 18        | 11    |
| 46,XX,del(9)(q32→qter)         | 19    | 14        | 13    |
| 46,XX,del(15)(q13→q14)         | 19    | 10        | 17    |
| 46,XY,fra(X)                   | 32    | 15        | 31    |
| 46,XY,fra(X)                   | 33    | 16        | 9     |
| 46,XY,fra(X)                   | 34    | 10        | 18    |
| 46,XY,18p+                     | 36    | 18        | 14    |
| 47,XX,+mar,min,min             | 60    | 9         | 9     |
| 47,XY,+mar                     | 60    | 12        | 8     |
| MÉDIA                          | 34,67 | 13,56     | 14,44 |
| Cromossomos sexuais            |       |           |       |
| 45,X/46,X,i(Xq)                | 75    | 8         | 11    |
| 48,XXXY                        | 39    | 14        | 15    |
| 47,XXY                         | 31    | 9         | 28    |
| MÉDIA                          | 48,33 | 10,33     | 18    |
| TOTAL                          | 38,08 | 11,44     | 15,33 |

com  $s(x) = 6,77$  e  $n=12$ , a qual não difere significativamente da média da idade materna ao nascimento dos indivíduos com cariótipo normal, que é de  $\bar{X}=27,29$ ,  $s(x)=7,37$  e  $n=51$  ( $t=-0,39$ ;  $61g.l$ ;  $p>0,6$ ). Não foi observada, também, diferença significativa entre a média da idade paterna ao nascimento dos deficientes mentais com cariótipo normal ( $\bar{X}=31,35$ ) com  $s(x)=7,29$  e  $n=47$ , e aqueles com aberrações cromossômicas ( $\bar{X}=30,45$ ) com  $s(x)=8,68$  e  $n=12$  ( $t=0,36$ ;  $57g.l$ ;  $p>0,6$ ).

## 5. ERROS INATOS DO METABOLISMO

Todos os 66 pacientes foram submetidos ao conjunto de testes para a detecção de erros inatos do metabolismo. Em 3 casos, as alterações encontradas foram compatíveis com mucopolissacaridúria. Frente a tais resultados foi realizada cromatografia (2 casos) e eletroforese (1 caso) de mucopolissacárides na urina. Em apenas 1 caso (1,52%) o resultado desse exame foi sugestivo de mucopolissacaridose, provavelmente do tipo VII ou síndrome de Sly, mas o diagnóstico ainda não pôde ser confirmado através de ensaio enzimático.

O paciente com provável alteração no metabolismo de mucopolissacárides (caso 51), do sexo masculino, com 11 anos, nasceu de parto normal, a termo e distócico, pesando 3700g. Seus pais não são consangüíneos mas há menção de recorrência familiar de crises convulsivas e retardamento mental. Ao exame físico apresentou baixa estatura, sinofrismo, hipertelorismo ocular, fendas palpebrais estreitas e desviadas para cima, deficiência visual, palato alto, lábios volumosos, anomalias dentais, discreta hepatomegalia, distância aumentada

entre o hálux e o 2º dedo, clinodactilia leve de 5º quirodáctilo e 4º pododáctilo, excesso de verticilos nas falanges distais dos dedos, trirrádio axial deslocado no sentido distal (t'), limitação articular, macrorquidia e crises convulsivas. O estudo cromossômico, incluindo a pesquisa de sítio frágil do cromossomo X, não detectou qualquer anormalidade.

Em um caso foi detectada glicosúria e, então, solicitada glicemia, a qual confirmou a hipótese diagnóstica de diabetes *mellitus*. Finalmente, em outro caso, foi encontrada uma proteinúria leve, que não pôde ser melhor investigada pois o paciente não compareceu para dar continuidade aos exames.

## 6. OUTROS DIAGNÓSTICOS

Dentre os 53 oligofrênicos nos quais não foram detectadas aberrações cromossômicas, sítio frágil do cromossomo X ou qualquer alteração que sugerisse a ocorrência de algum erro inato do metabolismo, a análise das características clínicas permitiu o estabelecimento de uma hipótese diagnóstica em três casos, os quais são relatados a seguir.

Síndrome de Noonan: paciente do sexo feminino (caso 25), com 24 anos, QI=50, sem informações sobre os antecedentes gestacionais, as condições de parto e a idade dos pais por ocasião de seu nascimento, mas com as referências de parentesco distante entre os genitores, cujo grau não pôde ser determinado, e de recorrência familiar de baixa estatura e retardamento mental. Ao exame físico, a propósito

apresentou baixa estatura, face triangular, orelhas em abano, estrabismo convergente, discreta ptose palpebral, pescoço alado, clinodactilia (4º e 5º quirodáctilos), camptodactilia (2º quirodáctilo), hipoplasia bilateral do 5º metacarpiano e excesso de arcos nas falanges distais dos dedos. As características clínicas da paciente se assemelham, em parte, às descritas na síndrome de Turner mas, sendo a sua constituição cromossômica normal, é plausível supor o diagnóstico da síndrome de Noonan, que pode estar associada à deficiência mental leve ou moderada (Nora & Fraser, 1985; Smith, 1985).

Síndrome oro-fácio-digital tipo III: paciente do sexo masculino (caso 31), com 7 anos, QI não avaliável, nasceu através de parto normal, a termo, com período expulsivo prolongado, pesando 4400g, apresentando cianose leve e hipotonia. As idades materna e paterna por ocasião do nascimento eram, respectivamente, 19 e 25 anos. O propósito é o primeiro filho do casal, que não é consangüíneo, não havendo recorrência familiar de casos semelhantes. Ao exame físico apresentou braquicefalia, occipital plano, dismorfismo auricular, ponte nasal proeminente, hipoplasia alar, lábio leporino, palato ogival, úvula bífida, anomalias dentais e pequenas tumorações na língua (já removidas cirurgicamente), distância intermamilar aumentada, sopro sistólico, polidactilia em mãos e pés, clinodactilia de 4º e 5º quirodáctilo, implantação baixa dos cabelos na nuca e musculatura hipotrófica e hipotônica. A associação de retardamento mental, geralmente grave, com anomalias dentais, presença de hamartomas na língua, úvula bífida e polidactilia é descrita na chamada síndrome oro-fácio digital tipo III, cujo mecanismo de herança é autossômico recessivo (McKusick, 1983).

Síndrome de Russel-Silver: paciente do sexo masculino (caso 36), com 9 anos, QI=60, nasceu de parto normal; a termo, com peso inferior a 2000g e estatura de 45cm, aparentemente sem intercorrências durante o período neonatal. As idades materna e paterna por ocasião de seu nascimento eram de, respectivamente, 39 e 49 anos. Seus pais não são consangüíneos e não há informação de recorrência familiar de retardamento mental. Ao exame físico o propósito apresentou baixa estatura, discreta assimetria corporal, braquicefalia, face triangular, orelhas de implantação baixa, telecanto, discreta hipoplasia alar, filtro pouco marcado, escoliose, hérnia inguinal bilateral, discreta limitação articular (joelhos), clinodactilia bilateral do 5º quírodáctilo e pequeno hemangioma plano em região frontal. Foi solicitado estudo radiológico para verificação da idade óssea, a qual foi compatível com 6 anos de idade. Tal conjunto de sinais permite estabelecer a hipótese diagnóstica da síndrome de Russel-Silver, cujos sinais predominantes são baixa estatura, já por ocasião do nascimento, assimetria corporal, idade óssea retardada, clinodactilia do 5º dedo e oligofrenia leve ou moderada. Tanto a etiologia quanto os aspectos genéticos relacionados a tal entidade não estão definidos (Nora & Fraser, 1985; Smith, 1985).

#### IV - DISCUSSÃO

##### 1. A RAZÃO DE SEXO E A AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO INTELECTUAL

No presente trabalho observou-se um predomínio do sexo masculino (razão de sexo=1,54), que não chegou a ser significativo, fato que pode ser atribuído ao tamanho amostral. De qualquer forma, esse excesso de homens não causa estranheza pois, de acordo com Turner & Turner (1974), desde 1938, quando Penrose notou um predomínio de oligofrênicos do sexo masculino na amostra por ele estudada, isso vem sendo verificado na maioria das pesquisas subsequentes entre deficientes mentais. Na TABELA 17 foram relacionados alguns estudos nos quais esse fato foi observado, incluindo os de Tajara *et al.* (1982) e Sena & Beiguelman (1985). Diversas causas podem ser supostas para justificar esse tipo de resultado, tais como a matrícula preferencial de oligofrênicos do sexo masculino em serviços especializados, devido à maior expectativa de sucesso social que ainda existe em relação às pessoas desse sexo. Contudo, uma explicação mais plausível é a de que entre os indivíduos do sexo masculino as causas genéticas da deficiência mental devem ser mais freqüentes do que entre os do sexo feminino.

Várias doenças com mecanismo de herança recessivo ligado ao cromossomo X incluem, entre as suas características clínicas, a deficiência mental. Entre elas destaca-se a síndrome do cromossomo X frágil, na qual a oligofrenia é o sinal principal. Evidentemente, diversas outras doenças poderiam ser diagnosticadas em amostras de defi-

TABELA\_17: RAZAO DE SEXO EM DIFERENTES AMOSTRAS DE DEFICIENTES MENTAIS

| AUTOR                           | Nº HOMENS | Nº MULHERES | RAZAO DE SEXO |
|---------------------------------|-----------|-------------|---------------|
| Midwinter (1972)                | 845       | 739         | 1,14          |
| Newton <i>et al.</i> (1972)     | 632       | 519         | 1,22          |
| Bundey & Carter (1974)          | 103       | 76          | 1,36          |
| Angeli & Kirman (1975)          | 400       | 298         | 1,34          |
| Erdtmann <i>et al.</i> (1975)   | 32        | 19          | 1,68          |
| Gustavson <i>et al.</i> (1977)  | 65        | 57          | 1,14          |
| Sutherland <i>et al.</i> (1978) | 330       | 258         | 1,28          |
| Gripenberg <i>et al.</i> (1980) | 627       | 435         | 1,44          |
| Blomquist <i>et al.</i> (1981)  | 110       | 61          | 1,80          |
| Tajara <i>et al.</i> (1982)     | 54        | 30          | 1,80          |
| Fryns <i>et al.</i> (1984)      | 1223      | 937         | 1,31          |
| Sena & Beiguelman (1985)        | 112       | 70          | 1,60          |
| presente trabalho               | 40        | 26          | 1,54          |
| TOTAL                           | 4573      | 3525        | 1,30          |

cientes mentais com características semelhantes às da estudada atualmente, tais como a síndrome de Coffin-Lowry, a mucopolissacaridose do tipo II ou síndrome de Hunter (em sua forma tardia), a síndrome oto-palato-digital, a síndrome óculo-cérebro-renal de Lowe ou a síndrome de Renpenning, entre outras (vide, p.e., McKusick, 1983). No entanto, na amostra estudada no presente trabalho não foram encontrados casos sugestivos dessas ou de outras síndromes com padrão de herança ligado ao cromossomo X, exceto aqueles nos quais foi estabelecida a hipótese diagnóstica da síndrome do cromossomo X frágil, que foi confirmada em três pacientes. De qualquer forma, analisando-se os dados da TABELA 8, observa-se que, mesmo com a exclusão dos portadores dessa última anomalia (casos 38 e 65), 52,6% dos casos têm recorrência familiar de retardamento mental em indivíduos do sexo masculino aparentados pelo lado materno. Tal resultado pode ser sugestivo de que, também na amostra estudada atualmente, existe maior freqüência de genes ligados ao cromossomo X relacionados à determinação da deficiência mental.

A deficiência mental leve ou moderada (QI entre 35 e 70, de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde) foi detectada em 75,9% dos indivíduos que constituem a atual amostra, conforme os dados da TABELA 9. Isso pode ser justificado pelas próprias características das instituições freqüentadas por esses pacientes, as quais, em sua maioria, têm seus programas voltados para os oligofrênicos que são treináveis, educáveis, semi-dependentes com relação às atividades de vida diária e, geralmente, não apresentam deficiências motoras graves. Em outras palavras, os próprios requisitos para a matrícula nas APAEs ou instituições congêneres acabam determinando uma seleção preferencial dos indivíduos portadores dos graus leve ou moderado de oligofrenia.



O QI médio dos indivíduos do sexo masculino não diferiu significativamente daquele constatado nos do sexo feminino. No entanto, à semelhança do que foi observado por Sena & Beiguelman (1985), analisando uma amostra de oligofrênicos com as mesmas características da atualmente estudada, apesar da diferença não ser significativa, os pacientes do sexo feminino tendem a mostrar QI mais elevado. Provavelmente, em uma amostra de maior tamanho, essa diferença sexual se torne significativa. Em diversos estudos anteriores entre deficientes mentais não são mencionadas observações a esse respeito (Midwinter, 1972; Bunday & Carter, 1974; Angeli & Kirman, 1975; Gustavson *et al.*, 1977b; Blomquist *et al.*, 1981; Elwood & Darragh, 1981; Fryns *et al.*, 1984; Op't Hof *et al.*, 1985), mas Newton *et al.*, (1972a,b) referem uma diferença significativa com relação ao QI, favorecendo o sexo masculino.

É evidente a correlação negativa entre a idade e o QI, um resultado esperado porque esse último representa o quociente entre idade mental e cronológica e, é sabido que, entre os deficientes mentais, o desenvolvimento mental não acompanha o desenvolvimento cronológico, como entre os indivíduos normais, os quais mantêm o QI constante, até que o desenvolvimento mental cessa em termos neurofisiológicos. Nos indivíduos normais a manutenção do QI passa, pois, a depender do acúmulo de conhecimentos coerentes com a idade cronológica. Nas crianças com retardamento mental o ritmo do desenvolvimento neurofisiológico se atrasa ou se interrompe à medida que aumenta a idade e o QI passa a ser tanto mais reduzido quanto mais defasada for a relação entre as idades mental e cronológica.

A correlação negativa entre o QI e o número de sinais dismórficos (TABELA 10) também era esperada, já que diversos fatores

causais, genéticos ou não genéticos, relacionados à determinação de anomalias do desenvolvimento podem atuar de forma prejudicial sobre o sistema nervoso e os mecanismos neurofisiológicos responsáveis pela determinação da inteligência.

## 2. OS DADOS ANAMNÉSTICOS

Analisando os dados da TABELA 7 complementados pelos do APÊNDICE IV, observa-se que na amostra estudada há uma alta frequência de alguns fatores do ambiente reconhecidamente associados à deficiência mental.

Assim, com relação à variável peso ao nascer nota-se que, em 60 casos informativos, 15 indivíduos (25%) apresentaram peso igual ou inferior a 2500g em gravidez a termo, e 5 (8,2%) em período gestacional inferior ou igual a 37 semanas. Os dois outros casos de prematuridade tiveram peso superior a 2500g. Julgamos interessante distinguir essas duas situações de baixo peso ao nascimento, apesar de a Organização Mundial de Saúde não fazer essa distinção, pois considera como portadores de insuficiência ponderal todos os recém-nascidos com 2500g ou menos, independentemente da idade gestacional. Na realidade, os fatores etiopatogênicos, a evolução no período neo-natal e as perspectivas de crescimento e desenvolvimento dos recém-nascidos a termo de baixo peso são diferentes dos prevalentes entre os recém-nascidos pré-termo (Trindade *et al.*, 1986 entre outros).

A incidência de recém-nascidos de baixo peso em países desenvolvidos como a Suécia e a Holanda está em torno de 5%, chegando

a 8% nos Estados Unidos, mas a distribuição dessa incidência é desigual, sendo sempre superior nas camadas menos favorecidas da população. Já nos países menos desenvolvidos, os estudos sobre o tema não são muito numerosos e têm resultados muito diversos, dependendo das diferentes localidades onde são realizados e da existência ou não de heterogeneidade nas amostras (Lechitg *et al.*, 1975). No Brasil, de acordo com Nóbrega *et al.* (1986), a taxa de recém-nascidos de baixo peso é de 8,5%, resultado semelhante ao obtido por Monetti *et al.* (1978), em um levantamento da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, que abrangeu 50 hospitais-maternidade da Capital desse Estado, onde 9% dos recém-nascidos apresentaram insuficiência ponderal.

As variáveis capazes de restringir o desenvolvimento fetal são várias e incluem influências materna, placentária, fetal e do ambiente. Em nosso meio, a baixa condição sócio-econômica representa um dos principais fatores na determinação do peso do recém-nascido pois, na realidade, essa situação envolve não apenas a desnutrição protéico-calórica materna mas, também, a ocorrência de hábitos alimentares inadequados, baixo nível cultural e de escolaridade, falta de assistência pré-natal, alta paridade e alto índice de morbidade materna, principalmente com relação às infecções (Trindade *et al.*, 1986).

A freqüência de recém-nascidos de baixo peso em gestações a termo na amostra do presente trabalho (25%) foi superior àquela verificada por Gustavson *et al.* (1977b) em portadores de deficiência mental grave (10,8%) a qual, por sua vez, é significativamente superior ao valor encontrado na população de onde se originou a amostra analisada por tal autor (4,3%), população essa que apresenta um nível sócio-econômico melhor do que o da população ora estudada. Por outro

lado, a frequência de recém-nascidos de baixo peso aqui encontrada não chega a ser tão alta quanto a observada na amostra estudada por Tajara (1979), na qual 50% dos oligofrênicos tinham baixo peso ao nascer. Nesse último trabalho, entretanto, a amostra estudada incluiu oligofrênicos com síndrome de Down.

Visto que o baixo peso do recém-nascido também se associa a quadros plurimalformativos resultantes de processos caracterizados por uma interrupção ou desorganização nas sequências normais do desenvolvimento embrionário (vide, p.e., Smith, 1985), não necessariamente causados por aberrações cromossômicas ou infecções congênicas, a seleção clínica, baseada na presença de, pelo menos, sete sinais dismórficos, deve ser um dos principais fatores relacionados ao encontro de oligofrênicos com baixo peso ao nascer na presente amostra. Além disso, grande parte dos pacientes aqui estudados, são oriundos de camadas menos favorecidas da população, o que deve ter contribuído para esse aumento considerável de deficientes mentais com peso reduzido ao nascer.

A influência do baixo peso ao nascimento sobre o desenvolvimento pós-natal já foi demonstrada em numerosos estudos como os de Lubchenco (1963) e o recente trabalho de Rantakallio & Wendt (1985) que, acompanhando, até os 14 anos de idade, 411 crianças de baixo peso ao nascer, encontraram um significativo aumento de paralisia cerebral, epilepsia, defeitos graves de audição, retardamento mental e subnormalidade educacional.

De acordo com os dados da TABELA 7, 11,5% dos 61 casos informativos tiveram idade gestacional inferior a 37 semanas. Resultado semelhante foi encontrado por Tajara (1979), que relata 11,8% de

partos prematuros em sua amostra de 84 pacientes, na qual estão incluídos 28 casos de síndrome de Down. Por sua vez, Sena & Beiguelman (1985), detectaram 16% de prematuros entre 58 oligofrênicos portadores de 7 ou mais sinais dismórficos e sem a síndrome de Down.

A prematuridade pode estar associada à ocorrência de malformações múltiplas e/ou aberrações cromossômicas (Bochkov, 1974), bem como a um prognóstico menos favorável para o desenvolvimento neuropsicomotor (McCarton & Vaughan, 1984)

Com relação às populações brasileiras, os dados obtidos sobre a incidência de partos prematuros são variáveis, pois dependem de fatores como o nível sócio-econômico das populações atendidas nas diferentes maternidades, bem como do encaminhamento das gestantes de alto risco para serviços específicos.

De acordo com Segre (1985) a frequência de nascimentos prematuros no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, SP, é de aproximadamente 7%, enquanto na Maternidade Escola de Vila Nova Cachoeirinha, São Paulo, SP, que atende a uma população sócio-economicamente menos favorecida, essa frequência é de 15%. Já Viegas & Silva (1986) referem que no Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo, em 1975, a incidência de prematuridade foi de 12,1%, enquanto que, em 1980, na Unidade de Neonatologia do Hospital Israelita "Albert Einstein", foi de 3,9%. Tal diferença pode ser atribuída, justamente, aos fatores acima mencionados, pois o Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo, além de atender a população em geral, também recebe maior número de gestantes de alto risco enquanto que no Hospital Israelita "Albert Einstein", por sua vez, são atendidas, predominantemente, aquelas de nível sócio-econômico mais elevado.

Levando em conta tais informações, e considerando as condições sócio-econômicas da amostra de oligofrênicos do presente trabalho, é plausível supor que, ao contrário do que ocorreu com os casos de baixo peso ao nascer, a frequência de 11,5% de nascimentos pré-termo seja semelhante à observada, de um modo geral, em amostras oriundas de populações com as mesmas características. Isso não impede a manutenção da hipótese de que, nos casos positivos, essa variável tenha contribuído para a determinação da deficiência mental.

A frequência elevada de abortos ou de natimortos na mesma irmandade (26,2%) e de cianose ao nascimento (28,8% de casos positivos e 37,9% de casos duvidosos) detectada na presente amostra, assemelha-se aos resultados mencionados por Tajara (1979), que são de 24,6% e 37,0% para essas variáveis, respectivamente.

Com relação aos abortos, a proporção observada foi de 20% (TABELA 7), valor que, apesar de superior, não se desvia significativamente do esperado ( $\chi^2=0,9$ ; 1g.l.:  $p>0,30$ ), levando em conta a taxa de abortos espontâneos das populações em geral, que varia de 10 a 15% (Simpson *et al.*, 1982; Beiguelman, 1982). Já a frequência de natimortos (6,2%) além de ser mais elevada, difere significativamente da taxa de 1,9%, detectada através do programa ECLAMC/Monitor em 1982, e também daquela verificada no Estado de São Paulo em 1977, que foi de, aproximadamente, 1,5% (Viegas e Monetti, 1986). Esse aumento deve estar relacionado a uma maior frequência de fatores patogênicos, de origem genética ou não genética, os quais tanto podem alterar o desenvolvimento levando à perda fetal, quanto podem estar associados a uma maior frequência de sinais dismórficos e à deficiência mental.

O percentual de partos domiciliares na amostra estudada foi de 9,2, em 65 casos informativos (TABELA 7), valor que não difere significativamente daquele obtido por Sena & Beiguelman (1985) que foi de 16%, em um grupo de oligofrênicos com as mesmas características do que o analisado atualmente. ( $\chi^2=1,13$ ; 1g.l.;  $p>0,20$ ). Já Tajara (1979) refere um percentual de partos domiciliares de 35,7%, mas aqui convém acentuar que a amostra dessa autora incluiu pacientes com pelo menos um sinal dismórfico, além da deficiência mental. Em tal grupo de pacientes espera-se, evidentemente, maior frequência de indivíduos cuja oligofrenia se relaciona à ocorrência de fatores patogênicos do ambiente, tais como tocotraumatismos e anoxia perinatal, os quais podem ser conseqüentes aos trabalhos de parto sem assistência médica adequada. Essa última colocação pode ser corroborada pelo próprio trabalho de Sena & Beiguelman (1985), pois esses autores detectaram uma frequência mais elevada de partos domiciliares (26%), entre os deficientes mentais que eram portadores de menos que sete sinais clínicos associados a aberrações cromossômicas.

A ocorrência de algum fator do ambiente relacionado à deficiência mental foi comprovada em 16,7% e duvidosa em 37,9% dos casos analisados (TABELA 7). Dentre esses fatores merecem maior destaque, pela frequência com que foram detectados, a desnutrição protéico-calórica e a chamada privação cultural. Na verdade, tais fatores refletem diretamente as condições sócio-econômicas desfavoráveis que caracterizaram a maioria dos casos que compõem a atual amostra, e acabam por se associar a outros fatores, também freqüentes, tais como os diversos tipos de infecções, principalmente as gastro-intestinais e de vias respiratórias, que determinam hospitalizações múltiplas e/ou prolongadas.

Com relação ao período gestacional, foram mencionados os mais diversos fatores, tais como episódios febris, tentativas de aborto, hipertensão arterial, hiperemese gravídica, uso de drogas diversas e tabagismo. Todavia, também chama atenção nesse grupo, devido à sua maior incidência, a desnutrição protéico-calórica materna. Na realidade, todas essas considerações podem ser resumidas em apenas uma, a de que, na presente amostra, a condição sócio-econômica inferior foi um dos principais fatores do ambiente capaz de prejudicar o desenvolvimento da capacidade intelectual.

A idade materna média por ocasião do nascimento dos oligofrênicos estudados no presente trabalho foi de 27,8 com desvio padrão de 7,22, em 63 casos informativos. Tal resultado é semelhante ao obtido por Sena & Beiguelman (1985) analisando oligofrênicos com as mesmas características clínicas, que foi de 27,7 com desvio padrão de 6,57. Cerca de 19% das mães apresentavam idade materna igual ou superior a 35 anos (TABELA 7).

O conceito de "idade materna avançada" é variável na literatura obstétrica mas, em geral, consideram-se os 35 anos como limite inferior, devido ao significativo aumento na incidência de alterações cromossômicas, principalmente a síndrome de Down, nos filhos de mulheres que ultrapassam essa idade. Além disso, em mães mais velhas, as intercorrências durante o período gestacional, as complicações durante o trabalho de parto, o nascimento de crianças prematuras e de baixo peso para a idade gestacional são mais frequentes do que nas gestantes e parturientes mais jovens (Forman *et al.*, 1984; Kirz *et al.*, 1985, entre outros).



Na presente amostra, apenas um dos oligofrênicos cuja mãe tinha mais de 35 anos por ocasião do nascimento, apresentou cariótipo aneuplóide (47,XXY). Em todos os outros casos, nos quais foram detectadas aberrações cromossômicas, as mães eram mais jovens. Isso pode ser justificado, em parte, porque dentre as aneuploidias, a de ocorrência mais freqüente em mães que atingiram faixas etárias mais altas é justamente a síndrome de Down, que não foi incluída na presente amostra. Além disso, foram considerados como portadores de anomalias cariotípicas os indivíduos com sítio frágil do cromossomo X, o qual não se relaciona à idade materna avançada. Tanto é, que a média da idade materna ao nascimento dos deficientes mentais com aberrações cromossômicas não diferiu significativamente da idade das genitoras dos deficientes mentais com cariótipo normal à época do seu nascimento.

A idade paterna avançada também pode estar associada à maior incidência de aneuploidias mas, com relação à trissomia do cromossomo 21, na qual tal efeito foi mais estudado, ele só pode ser evidenciado após os 55 anos, uma idade raramente encontrada entre pais de recém-nascidos (Stene *et al.*, 1977; Matsunaga *et al.*, 1978). A ocorrência de mutações gênicas, eventualmente, se relaciona à idade paterna em torno dos 50 anos ou mais. Tais mutações determinam anomalias como a acondroplasia, a síndrome de Waardenburg, a neurofibromatose, a síndrome de Crouzon, a síndrome óculo-dento-digital, a síndrome de Treacher-Collins e a síndrome de Apert (Jones *et al.*, 1975), dentre as quais, apenas nas duas primeiras, não são relatados casos que se acompanham de oligofrenia (Nora & Fraser, 1985; Smith, 1985). Visto que, na presente amostra, a média da idade paterna por ocasião do nascimento

dos oligofrênicos foi de 31,2 com desvio padrão de 7,49, em 59 casos informativos, está claro que o problema da idade paterna avançada, como causa de deficiência mental, não teve que ser levado em conta.

A recorrência de casos de deficiência mental entre os familiares dos oligofrênicos estudados na presente amostra é bastante elevada. Em 60 casos informativos, 53,3% têm pelo menos um parente consangüíneo afetado (TABELA 7). Isso poderia sugerir não apenas uma tendência familiar ao retardamento mental devido à atuação de um componente genético mas, também, a possibilidade de que tenha ocorrido uma similaridade de fatores do ambiente capazes de atuar de forma negativa sobre o desenvolvimento mental. É evidente que, além do grau de consangüinidade, é obrigatório levar-se em conta as características clínicas dos pacientes quando se supõe um mecanismo etiológico semelhante para justificar a repetição familiar da oligofrenia. Em alguns casos, porém, o parentesco distante e as informações vagas sobre os indivíduos afetados, impediram uma análise mais criteriosa, o que acabou sendo possível apenas entre irmãos e, em algumas situações, entre primos em 1º ou 2º grau.

Na análise dos dados da TABELA 8 chama atenção a alta freqüência dos pares de irmãos do sexo masculino e, também, a ocorrência de indivíduos do sexo masculino aparentados pelo lado materno, o que é uma característica importante da história familiar do retardamento mental com mecanismo de herança ligado ao cromossomo X. E, dentre esses, os casos nº 38, 59, 65, 66 correspondem àqueles nos quais pela análise citogenética diagnosticou-se o sítio frágil do cromossomo X. Já nos casos nº 20, 26, 30, 41, 47 e 51 apesar desse dado anamnésico e das características clínicas dos pacientes, tal alteração não

foi detectada. De qualquer forma, esses resultados reforçam a importância dos antecedentes familiares na tentativa de determinar as causas da deficiência mental.

O coeficiente médio de endocruzamento para a totalidade da amostra estudada foi  $F=0,0028$ , em 63 casos informativos. Esse valor aumenta quando são excluídos 11 oligofrênicos portadores de aberrações cromossômicas, para os quais não há informação de consangüinidade entre os genitores ( $F=0,0034$ ), mas ainda é menor do que o obtido por Sena & Beiguelman (1985), analisando um grupo de oligofrênicos com características semelhantes, que foi  $F=0,0041$ . Contudo, tais resultados são superiores ao relatado por Freire-Maia (1967) para as populações do Sul do Brasil, bem como para as de São Paulo e do Rio de Janeiro, que é inferior a 0,001.

A verificação da taxa de endocruzamento é importante quando se consideram dois aspectos. Um deles seria a possibilidade de uma maior freqüência de casos de deficiência mental, principalmente de grau leve ou moderado, que podem ser atribuídos à homozigose de genes com efeito recessivo, participando de um sistema poligênico. Um outro aspecto seria aquele relacionado à maior incidência de heredopatias recessivas autossômicas monogênicas associadas à deficiência mental. Além disso, já foi verificado que o aumento da consangüinidade paterna está associado à maior freqüência de baixo peso ao nascimento e de malformações congênitas (Magnus *et al.*, 1985, entre outros), fatores esses que, de modo geral, podem contribuir para uma redução do desempenho intelectual.

O tamanho amostral não permite uma conclusão definitiva a esse respeito mas foi observado que, entre 6 dos oligofrênicos que

eram filhos de casais consangüíneos, 4 eram portadores de deficiência mental leve. Três desses pacientes eram do sexo feminino e não houve informação de recorrência familiar de retardamento mental. Em nenhum desses casos, o conjunto de testes para a detecção de erros inatos do metabolismo, onde as anomalias com mecanismo de herança recessivo autossômico são predominantes (Stanbury *et al.*, 1983), revelou um resultado positivo. Em dois casos os testes para a avaliação do QI não puderam ser aplicados, sendo que em um deles isso foi causado mais por uma alteração do comportamento do que por grave comprometimento do desempenho intelectual.

Diante desses dados e considerando que, em nenhum dos oligofrênicos cujos pais são consangüíneos, as características clínicas foram suficientes para estabelecer o diagnóstico de algum tipo de heredopatia com transmissão recessiva autossômica simples, é mais provável que, na presente amostra, a consangüinidade paterna deva estar mais relacionada com um efeito poligênico sobre a diminuição da inteligência.

### 3. AS ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS

Entre os 66 deficientes mentais submetidos à análise citogenética, 12 (18,2%) apresentavam alterações do cariótipo. Nesse total estão incluídos os casos com sítio frágil do cromossomo X. Visto que a pesquisa dessa alteração não foi realizada na maior parte dos estudos anteriores, optou-se pela exclusão desses pacientes da presente amostra, para fins de comparação com as outras. Tem-se, assim, que,

em 9 pacientes (13,6%) foram detectadas aberrações cromossômicas, sendo 6 (9,1%) em autossomos e 3 (4,5%) em cromossomos sexuais, conforme os dados apresentados na TABELA 11.

Comparando esses resultados com aqueles obtidos por diferentes autores entre deficientes mentais, excluindo os casos de síndrome de Down (TABELA 18), constatou-se que as amostras são heterogêneas ( $\chi^2=36,5; 8 \text{ g.l.}; p<0,001$ ), provavelmente por causa dos diferentes critérios utilizados na seleção amostral.

Pela análise da TABELA 18, observa-se que nos trabalhos de Singh *et al.* (1974), Sutherland *et al.* (1976) e Gripenberg *et al.* (1980), foi realizado o exame do cariótipo de indivíduos portadores de deficiência mental, em geral de grau moderado ou grave, independentemente das suas características clínicas. Já Erdtmann *et al.* (1975), Magnelli (1976), Doyle (1976), Moghe (1981) e Tajara *et al.* (1982) investigaram a ocorrência de anomalias cariotípicas entre pacientes que apresentavam sinais dismórficos (em geral três), além da deficiência mental. Tanto é que, quando são comparados apenas os resultados mencionados por esses autores e os obtidos no presente trabalho, não se observam diferenças significativas entre eles ( $\chi^2=6,8; 5 \text{ g.l.}; p>0,20$ ). Ou seja, a frequência das aberrações cromossômicas, que é alta entre os deficientes mentais, de um modo geral, tende a ser ainda mais elevada entre os oligofrênicos portadores de maior número de sinais dismórficos.

É interessante observar a baixa frequência de aneuploidias autossômicas nessas amostras, o que pode ser atribuído, em parte, à exclusão dos portadores da síndrome de Down, a cromossomopatia autossômica numérica mais comum entre os deficientes mentais e, também,

**TABELA 18: ABERRAÇÕES CROMOSSOMICAS DETECTADAS EM DIFERENTES AMOSTRAS DE DEFICIENTES MENTAIS (EXCLUINDO A SÍNDROME DE DOWN)**

| REFERÊNCIA                                                                                                          | Nº DE PACIENTES | ABER. CROM. |     | ANEUPLOIDIAS |     | DEFICIÊNCIAS |     | AUTOSSOMICAS |     | OU ANEIS |     | REARRANJOS |     | OUTRAS |     | TOTAL |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------|-----|--------------|-----|--------------|-----|--------------|-----|----------|-----|------------|-----|--------|-----|-------|------|
|                                                                                                                     |                 | Nº          | %   | Nº           | %   | Nº           | %   | Nº           | %   | Nº       | %   | Nº         | %   | Nº     | %   | Nº    | %    |
| Singh <i>et al.</i> (1974)<br>(pacientes com QI entre 20 e 83)                                                      | 415             | 10          | 2,4 | 3            | 0,7 | 5            | 1,2 | -            | -   | -        | -   | 3          | 0,7 | -      | -   | 21    | 5,1  |
| Erdmann <i>et al.</i> (1975)<br>(pacientes com deficiência mental em graus variados e 3 ou mais sinais dismórficos) | 51              | 1           | 2,0 | 1            | 2,0 | 2            | 4,0 | 1            | 2,0 | -        | -   | -          | -   | -      | -   | 5     | 10,0 |
| Sutherland <i>et al.</i> (1976)<br>(pacientes com deficiência mental grave ou moderada)                             | 515             | 4           | 0,8 | -            | -   | 3            | 0,6 | 4            | 0,8 | 4        | 0,8 | 4          | 0,8 | 2      | 0,4 | 17    | 3,3  |
| Magnelli (1976)<br>(pacientes com QI < 75 e 3 ou mais sinais dismórficos)                                           | 50              | -           | -   | -            | -   | 2            | 4,0 | 1            | 2,0 | -        | -   | -          | -   | 3      | 6,0 | 6     | 12,0 |
| Doyle (1976)<br>(pacientes com QI < 75 e 3 ou mais sinais dismórficos)                                              | 90              | 1           | 1,1 | -            | -   | 2            | 2,2 | -            | -   | -        | -   | -          | -   | 2      | 2,2 | 5     | 5,6  |
| Gripenberg <i>et al.</i> (1980)<br>(90% dos pacientes com QI < 50)                                                  | 757             | 10          | 1,3 | -            | -   | 14           | 1,9 | 2            | 0,3 | 4        | 0,5 | 4          | 0,5 | 15     | 2,0 | 45    | 6,0  |
| Noghe <i>et al.</i> (1981)<br>(pacientes com pelo menos 2 malformações <i>maior</i> ou 1 malformação <i>maior</i> ) | 74              | 7           | 9,4 | 1            | -   | 5            | 6,8 | -            | -   | -        | -   | -          | -   | -      | -   | 13    | 17,6 |
| Tajara <i>et al.</i> (1982)<br>(70% dos pacientes com QI < 52 e com pelo menos um sinal dismórfico)                 | 56              | 1           | 1,8 | -            | -   | 1            | 1,8 | 3            | 5,4 | -        | -   | -          | -   | -      | -   | 5     | 8,9  |
| presente amostra<br>(75% dos pacientes com QI < 70 e pelo menos 7 sinais dismórficos)                               | 66              | 3           | 4,5 | -            | -   | 3            | 4,5 | 2            | 3,0 | -        | -   | -          | -   | 1      | 1,5 | 9     | 13,6 |

devido às próprias características das amostras analisadas, constituídas por pacientes em condições de participar de programas de reabilitação em instituições especializadas. Com isso, é pouco provável que sejam detectados, por exemplo, casos de trissomia dos cromossomos 13 e 18 em tais amostras, já que os portadores dessas aberrações ou vão a óbito precocemente ou, quando sobrevivem, em geral nos casos de mosaicismos, apresentam deficiência mental profunda e disfunções neurológicas graves. Sendo assim passam a predominar, nesse tipo de amostra, as aberrações estruturais, envolvendo tanto a perda quanto o acréscimo de material cromossômico.

As cromossomopatias autossômicas detectadas no presente trabalho são comentadas a seguir.

Caso 8 - 46,XX,del(9)(pter→p21) - Deficiência terminal no braço curto do cromossomo 9: a síndrome da monossomia parcial do braço curto do cromossomo 9 foi definida clinicamente em 1976, por Alfí e colaboradores, e suas características clínicas, conforme os dados combinados de Schinzel (1983) e De Grouchy & Turleau (1984), estão relacionadas na TABELA 19, juntamente com as apresentadas no presente caso. Aproximadamente 3/4 dos pacientes são do sexo feminino, sendo relatado um discreto aumento da idade entre os genitores por ocasião do nascimento dos portadores de tal cromossomopatia. Em cerca de 2/3 dos casos, a deficiência cromossômica é classificada como esporádica (*de novo*) e, nos restantes, como resultado de translocação equilibrada em um dos genitores (Schinzel, 1983; De Grouchy & Turleau, 1984).

No caso atual, apenas a mãe pode ser submetida à análise do cariótipo, cujo resultado foi normal. Contudo, visto que não houve

TABELA\_12: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA SÍNDROME 9p- NA LITERATURA(\*)  
E NO CASO 8 DA AMOSTRA ESTUDADA

| <u>Sinais descritos</u>                                                    | <u>presente caso</u> |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Trigonocefalia                                                             | -                    |
| Sutura metópica proeminente                                                | -                    |
| Depressão temporal                                                         | -                    |
| Frontal proeminente                                                        | +                    |
| Sinofrismo                                                                 | -                    |
| Desvio das fendas palpebrais                                               | +                    |
| Hipertelorismo ocular (moderado)                                           | +                    |
| (Pseudo)exoftalmia                                                         | -                    |
| Prega epicântica interna                                                   | +                    |
| Depressão e alargamento da ponte nasal                                     | +                    |
| Narinas antevertidas                                                       | -                    |
| Filtro alongado e pouco marcado                                            | +                    |
| Boca pequena                                                               | -                    |
| Palato alto e/ou estreito                                                  | +                    |
| Micrognatia leve                                                           | -                    |
| Dentes com implantação anômala                                             | +                    |
| Dismorfismo auricular (orelhas pequenas com lóbulo hipoplásico e aderente) | +                    |
| Pescoço curto e largo                                                      | -                    |
| Distância intermamilar aumentada                                           | +                    |
| Diástase dos músculos retos abdominais                                     | +                    |
| Escoliose                                                                  | +                    |
| Hipoplasia de grandes lábios e proeminência dos pequenos lábios e clitóris | +                    |
| Falanges médias alongadas com pregas de flexão acessórias                  | +                    |
| Unhas hiperconvexas                                                        | +                    |
| Anomalias de posição dos pés                                               | +                    |
| Excesso de verticilos                                                      | +                    |
| Trirrádio axial distal                                                     | --                   |
| Retardamento mental grave ou moderado                                      | +                    |
| Hipotonia                                                                  | +                    |
| Convulsões                                                                 | -                    |

(\*): de acordo com os dados combinados de Schinzel, 1983,  
De Grouchy & Turleau, 1984 e Smith, 1985)



recorrência familiar de casos semelhantes, isso favorece a suposição de que, também nesse caso, a aberração cromossômica tenha sido esporádica apesar da constituição cromossômica paterna não ser conhecida. Cumpre salientar que o grau de retardamento mental da propósita é acentuado (QI<20) e que, além da cromossomopatia, a ocorrência de diversos fatores do ambiente como anoxia perinatal, desnutrição proteico-calórica, recorrência de infecções e privação cultural, devem ter contribuído para o agravamento da redução do desenvolvimento neuropsico-motor.

Caso 14 - 46,XX,del(9)(qter→q32) - Deficiência terminal no braço longo do cromossomo 9: A monossomia 9q, ao contrário da monossomia 9p, não está associada a um quadro sindrômico característico. Já foram descritos casos de deficiência intersticial (del(9)(q11→q21 ou q22) envolvendo não só a região heterocromática como também o material eucromático adjacente, determinando diferentes padrões dismórficos e malformações múltiplas (Schinzel,1983).

Em dois casos descritos na literatura, ambos do sexo masculino, foram detectadas deficiências intersticiais na região eucromática (del(9)(q22→q32)) e (del(9)(q32→q34)). No primeiro deles, além da deficiência mental, são referidas diversas anomalias tais como hipotelorismo ocular, fendas palpebrais estreitas, esclerocórnea, hipoplasia de cristas supra-orbitárias, atresia duodenal, hidronefrose e displasia renal, polidactilia pré-axial, sindactilia de pododáctilos, hirsutismo e convulsões (Ying et al.,1982). Já no segundo caso, as características clínicas são bem diferentes, havendo menção de retardamento mental leve, nariz pequeno com ponte deprimida, criptorquidia e

pênia hipoplásico, provável coartação da aorta, além de padrões dermatoglíficos anômalos (Turleau *et al.*, 1978).

Há ainda a possibilidade de formação de anéis do cromossomo 9, com perda de material envolvendo as regiões terminais. Os casos já descritos desse tipo de cromossomopatia estrutural, de acordo com Shinzel (1983), têm as características clínicas da monossomia 9p22 (del(9)(pter→p22)), com a associação de cardiopatias congênitas e anomalias da genitália em indivíduos do sexo masculino, além de malformações menos frequentes, tais como palato fendido, hipoplasia do rádio e do polegar, sindactilia nos pés e defeitos vertebrais, acompanhados de graus leve ou moderado de deficiência mental.

Em suma, pode-se concluir que todas as observações genético-clínicas relacionadas à perda de material do braço longo do cromossomo 9 não apresentam similaridade nem com o quadro clínico nem com as alterações citogenéticas detectadas no presente caso. Contudo, considerando os diversos casos de deficiência mental e malformações múltiplas associados a perdas menos extensas de material cromossômico, pode-se considerar como certa a participação dessa cromossomopatia como fator etiológico das manifestações clínicas ora apresentadas.

Caso 17 - 46,XX,del(15)(q13→q14) - Deficiência intercalar do cromossomo 15 - Síndrome de Prader-Willi: De acordo com Shinzel (1983), a deficiência intercalar do cromossomo 15, em geral afetando as regiões 15q11 e/ou 15q12, é a aberração cromossômica mais freqüentemente descrita entre os portadores da síndrome de Prader-Willi, ocorrendo em cerca de 50% dos casos de tal entidade clínica. Translocações do tipo 15q15q, translocações envolvendo cromosso-

mos não acrocêntricos além do cromossomo 15, tanto familiares quanto esporádicas e, mais raramente, rearranjos estruturais complexos como cromossomos 15 isodicêntricos ou bi-satelitados, também já foram descritos em associação com essa síndrome. Todas essas aberrações estruturais afetando o cromossomo 15 têm em comum a perda de um pequeno fragmento intersticial, mais especificamente na banda 15q1 (15q11-15q13) (vide De Grouchy & Turleau, 1984).

A síndrome de Prader-Labhart-Willi foi descrita por esses autores em 1956, sendo relatados mais de 500 casos desde essa época, de acordo com Butler *et al.* (1986). O quadro clínico é bastante variável, conforme pode ser verificado na TABELA 20, sendo freqüentes, além de deficiência mental (QI entre 20 e 80), hipotonia na primeira infância, baixa estatura, obesidade, hipogonadismo, mãos e pés pequenos. Segundo Zellweger & Soper (1979), a sua incidência é estimada em 1:25000 nascidos vivos, sendo cerca de 1% dos indivíduos mentalmente retardados acometidos por tal síndrome.

Ainda há alguma controvérsia quanto à sua etiopatogenia, supondo-se a ocorrência de anomalias do desenvolvimento do hipotálamo e/ou mesencéfalo (Smith, 1985). Mais recentemente, a análise cromossômica passou a detectar diversas alterações, sendo mais comuns, como já se mencionou, aquelas afetando o cromossomo 15, a maior parte delas evidenciada quando são utilizadas técnicas para a obtenção de bandas prometáfásicas (Niikawa & Ishikiriyama, 1985). A anomalia é, em geral, de ocorrência esporádica, apesar de terem sido descritos alguns casos com recorrência familiar, sendo dado um risco empírico de, aproximadamente, 1,6% de probabilidade de recorrência, durante o aconselhamento genético (Smith, 1985).

TABELA 20: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA SÍNDROME DE PRADER-WILLI DESCRITAS NA LITERATURA(\*) E NO CASO 17 DA AMOSTRA ESTUDADA

| <u>Sinais descritos</u>                                | <u>presente caso</u> |
|--------------------------------------------------------|----------------------|
| Baixa estatura ao nascer (<47cm)                       | ?                    |
| Hipotonia (mais acentuada no 1º ano de vida)           | +                    |
| Dificuldade em alimentar-se (durante o 1º ano de vida) | +                    |
| Atraso neuromotor                                      | +                    |
| Deficiência mental (QI entre 20 e 80)                  | +                    |
| Alterações do comportamento                            | +                    |
| Baixa estatura                                         | +                    |
| Obesidade                                              | +                    |
| Hiperfagia                                             | +                    |
| Estrabismo                                             | -                    |
| Olhos amendoados                                       | +                    |
| Diâmetro biparietal reduzido                           | -                    |
| Mãos e pés pequenos                                    | +                    |
| Hipogonadismo                                          | +/- (**)             |
| Olhos azuis e cabelos loiros ou castanho-claros        | - (***)              |
| Sensibilidade à luz solar                              | -                    |
| Cáries dentais precoces                                | +                    |
| Hipoplasia do esmalte dental                           | +                    |
| Curva de tolerância à glicose alterada                 | +                    |
| História familiar de obesidade                         | -                    |
| História familiar de <i>diabetes mellitus</i>          | +                    |

(\*): de acordo com os dados combinados de Smith (1985) e Butler *et al.*, 1986.

(\*\*): menarca aos 13 anos, ciclos menstruais irregulares, hipotrofia do clitóris.

(\*\*\*): olhos e cabelos castanho-claros.

Caso 53 - 46,XY,18p+: A análise citogenética do presente caso, mesmo com a utilização de bandas G,Q e R, não permitiu a identificação do fragmento cromossômico adicionado ao braço curto do cromossomo 18. Além disso, não foi possível realizar o exame do cariótipo dos genitores, o que impediu maior especificação no diagnóstico citogenético.

No quadro clínico do propósito estão presentes alguns sinais compatíveis com a trissomia parcial 6p2, tais como cranioestenose e turricefalia, ptose palpebral (unilateral), estrabismo, cílios longos e recurvados, filtro longo e bem definido, lábio superior fino com arco de cupido bem marcado, dismorfismo auricular caracterizado por ausência de *antitragus* e lóbulo hipoplásico. Contudo, não se observou a *facies* peculiar da trissomia 6p2, atribuído às fendas palpebrais curtas e estreitas, muito próximas à ponte nasal, que costuma ser proeminente, acompanhadas de blefarofimose e blefaroptose bilaterais (De Grouchy & Turleau, 1984).

Fazendo uma análise comparativa com as descrições clínicas de outras cromossomopatias autossômicas, cujas características tenham sido definidas, pelo menos parcialmente, não foi possível enquadrar o presente caso em nenhuma delas. De qualquer forma, não há porque não reconhecer a participação de tal cromossomopatia estrutural na determinação do retardamento neuropsicomotor e do quadro plurimalformativo apresentado pelo propósito.

Casos 33 e 6 - 47,XY,+mar e 47,XX,+mar,min,min - Cromossomos acessórios: De acordo com Tajara (1979), em extensa revisão so-

bre o tema, a freqüência dos cromossomos acessórios é cerca de 20 vezes maior entre os indivíduos com retardamento mental do que entre os recém-nascidos em geral. Tal informação justifica a associação desse grupo de cromossomos ao atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e à presença das malformações múltiplas. No entanto, nem sempre a sua ocorrência determina efeitos fenotípicos evidenciáveis em seus portadores, o que pode ser explicado, em parte, pelo tipo de constituição do cromossomo extra-numerário. Nesse caso, supõe-se que aqueles cromossomos que contem apenas DNA repetido devem trazer menores prejuízos do que aqueles que são constituídos por material geneticamente ativo (Jacobs *et al.*, 1978).

Em geral, a caracterização e identificação da origem desses cromossomos é difícil, sendo muito importante, a investigação do cariótipo dos genitores de indivíduos portadores de tais alterações pois, aquelas consideradas como geneticamente inativas e não associadas a efeitos fenotípicos evidentes, costumam ter recorrência familiar e, freqüentemente, têm transmissão hereditária, ao longo de algumas gerações. Por outro lado, os cromossomos acessórios geneticamente ativos, associados a manifestação de efeitos deletérios, geralmente prejudicam a reprodução de seus portadores, os quais costumam ser casos esporádicos em suas famílias. Nessa última situação o cariótipo dos genitores é, quase sempre, normal, a não ser que os cromossomos acessórios tenham se originado em consequência de eventuais translocações.

Na amostra estudada no presente trabalho, foram detectados dois oligofrênicos com material cromossômico acessório em seu cariótipo. O primeiro deles, do sexo masculino, possuía um pequeno cromossomo marcador, metacêntrico, em todas as metáfases analisadas. Nes-

se cromossomo não foi evidenciado algum padrão característico que permitisse a sua identificação, mesmo com a utilização das técnicas de bandamento G, Q e C. Apenas foi possível considerá-lo como de origem paterna, tendo em vista as alterações encontradas no cariótipo do genitor do propósito, que incluem a presença de uma translocação equilibrada 7/14 (1 metáfase), a presença de um cromossomo marcador com características diferentes daquele detectado no propósito (1 metáfase) e a presença de uma fração acêntrica, um cromossomo marcador e monossomia do cromossomo 15 (1 metáfase), sem história de exposição a fatores do ambiente capazes de determinar instabilidade cromossômica. O resultado do cariótipo materno foi normal.

O quadro clínico desse paciente é pouco característico sendo encontrados dez sinais dismórficos *minor*, além de crises convulsivas e arritmia cardíaca (extra-sístoles), conforme pode ser verificado na descrição do caso. O grau de deficiência mental é leve, havendo também a informação de anoxia perinatal.

No segundo caso foram detectados dois fragmentos acêntricos com espessura inferior à de uma cromátide ("minutes"), além de um cromossomo marcador de origem não identificada, mesmo com a utilização de técnicas de bandamento G, Q e C. O cariótipo de ambos os genitores foi normal. Além disso, as características clínicas apresentadas pela paciente, portadora de poucos e discretos sinais dismórficos, não foram sugestivas de qualquer quadro sindrômico definido e associado à ocorrência de alguma cromossomopatia, sendo leve o grau de retardamento mental. Com relação aos fatores do ambiente houve apenas a informação de contrações uterinas e hemorragia vaginal em pequena quantidade durante todo o período gestacional, sendo as idades materna e

paterna por ocasião do nascimento da propósita, respectivamente, 34 e 37 anos.

Caso 10 - 45,X/46,X,i(Xq) - Isocromossomo do braço longo do cromossomo X - Síndrome de Turner: As características clínicas da propósita são compatíveis com o diagnóstico citogenético, uma vez que, desde 1966, quando Fraccaro *et al.* (cf. Otto *et al.*, 1980) descreveram os três primeiros casos dessa cromossomopatia estrutural, ela vem sendo associada à síndrome de Turner. Contudo, as malformações costumam ser menos numerosas e/ou acentuadas do que entre as pacientes que têm constituição cromossômica 45,X, conforme as descrições de diversos autores, dentre os quais Otto *et al.* (1980) e Smith (1985).

No presente caso, como pode ser verificado no relatório anterior sobre as características clínicas da paciente, estão presentes os sinais que definem a síndrome de Turner ou seja, a baixa estatura e a disgenesia gonadal, pois os ovários não foram visualizados no exame ecográfico e a propósita, atualmente com 12 anos, não apresentou menarca. Além disso foi observado discreto alargamento torácico com aumento da distância intermamilar, palato alto, clinodactilia do 5º dedo e discreta hipoplasia de 4º metacarpiano bilateral. Ou seja, não há uma riqueza de sinais dismórficos, à semelhança do que foi descrito por outros autores para os casos nos quais a síndrome de Turner associa-se à presença de um isocromossomo do braço longo de X.

O desenvolvimento neuropsicomotor é bastante variável mas, em geral, são pouco freqüentes os casos de retardamento mental entre as portadoras da síndrome de Turner, cujo QI médio está em torno de 95 (De Grouchy & Turleau, 1984; Smith, 1985). No caso em questão, a



inteligência foi considerada limítrofe, sendo o QI igual a 75. Todavia, diversos fatores do ambiente devem ter contribuído para essa redução no desempenho intelectual da propósita, talvez até independentemente da sua constituição cromossômica, visto que, além dela, seu irmão também é portador de deficiência mental leve e, em ambos os casos, houve a informação de alcoolismo materno, falta de assistência pré-natal, desnutrição protéico-calórica e maus-tratos durante os primeiros anos de vida, até que eles fossem encaminhados ao lar adotivo.

Caso 64 - 47,XXY - Síndrome de Klinefelter: Faz-se desnecessária a exposição em maiores detalhes da síndrome de Klinefelter cujas características clínicas são amplamente conhecidas. A sua incidência é cerca de 1,2/1000 recém-nascidos do sexo masculino e, em muitos casos parece haver uma influência da idade materna avançada na ocorrência dessa aneuploidia (Bond & Chandley, 1983). A microrquidia é a anomalia que caracteriza a síndrome sendo que, eventualmente, pode ocorrer ginecomastia, redução dos caracteres sexuais secundários, além de uma tendência a um biótipo longilíneo e eunucóide (De Grouchy & Turleau, 1985; Smith, 1985). Em geral, os pacientes apresentam, com uma frequência variável, alterações *minor* tais como clinodactilia do 5º dedo e displasia do cotovelo.

O QI médio dos portadores da síndrome de Klinefelter é levemente mais baixo do que o encontrado em controles normais e o comportamento costuma caracterizar-se por um certo grau de imaturidade, insegurança e tendência à introspecção, além de serem relativamente freqüentes as alterações de linguagem.

No caso em pauta, a microrquidia e diversos outros sinais dismórficos foram detectados e a idade materna por ocasião do nascimento do paciente era de 41 anos. Na descrição do caso clínico ainda cumpre destacar a microcefalia e a deficiência mental grave (QI=31), o que não é comum em se tratando da síndrome de Klinefelter. Contudo, a informação de parto domiciliar e falta de assistência pré-natal, além da ocorrência de diversas crises convulsivas durante a infância, são sugestivos da participação de outros fatores, os quais, atuando sobre o desenvolvimento do sistema nervoso central, devem ter contribuído para a redução do desempenho intelectual. Além disso, o teste para a avaliação do QI foi aplicado quando o paciente já contava mais de 12 anos de idade, o que pode ter determinado uma subestimativa da sua real capacidade intelectual já que, como foi visto anteriormente, essa variável é uma relação entre a idade mental e a idade cronológica.

Caso 54 - 48,XXXY: Essa anomalia citogenética é classificada entre os chamados quadros klinefelterianos, os quais incluem, tanto os homens com cariótipo 46,XX , quanto aqueles com polissomia do cromossomo X, excetuando os portadores da constituição cromossômica 47,XXY , a qual define a síndrome de Klinefelter clássica (Beiguelman, 1982).

Os pacientes costumam apresentar, além dos sinais que caracterizam a síndrome de Klinefelter, um acentuado infantilismo genital, retardamento mental grave, microcefalia, hipotonia, *facies* grosseira com platirrinia, prognatismo e prega epicântica bilateral, além de anomalias esqueléticas tais como desvios da coluna vertebral e

sinostose rádio-ulnar. No presente caso, conforme pode se constatar pela descrição clínica anterior, a correlação cariótipo-fenótipo está definitivamente estabelecida, uma vez que o propósito apresenta a maior parte das alterações acima mencionadas.

#### 4. A SÍNDROME DO CROMOSSOMO X FRÁGIL

Na amostra estudada 12 pacientes foram submetidos à pesquisa do sítio frágil do cromossomo X, sendo 10 do sexo masculino e 2 do sexo feminino. Entre os homens, 7 eram portadores de características clínicas sugestivas da síndrome do cromossomo X frágil, incluindo a macrorquidia, e os demais, assim como os pacientes do sexo feminino, tinham história familiar sugestiva de retardamento mental ligado ao cromossomo X. O sítio frágil do cromossomo X foi detectado em três pacientes, tendo sido os resultados da análise citogenética já referidos na TABELA 12, enquanto que suas características clínicas já foram mencionadas às páginas 60 e 63.

Em 1969 Lubs descreveu a associação entre o retardamento mental ligado ao cromossomo X e a presença de um sítio frágil na porção distal do braço longo desse cromossomo. Tal achado foi, posteriormente, confirmado por Giraud *et al.* (1976) e Sutherland (1977;1979a), sendo que esse último autor também demonstrou a dependência do sítio frágil do cromossomo X em relação a diversas condições, tais como a composição do meio de cultura e o seu pH. Esse sítio frágil aparece como uma quebra cromatídica ou cromossômica entre as regiões Xq27-28, mais especificamente na região Xq27.3, de acordo com Krawczun *et al.*

(1985) que utilizaram técnica de alta resolução para a análise cromossômica. Em alguns casos, também, parece haver perda completa do segmento distal do cromossomo X.

Essa alteração cromossômica não é observada em todas as células e, geralmente, entre os indivíduos do sexo masculino, sua frequência é variável, estando em torno de 10% a 40% do total de metáfases analisadas. No sexo feminino a expressão dessa anomalia citogenética também é bem variável mas, em geral, costuma ser menos frequente (2% a 3%) do que entre os homens (Howard-Peebles, 1980). Essa variação, aparentemente, está associada a fatores como a idade e as manifestações fenotípicas, além das alterações que podem ser atribuídas às próprias condições de cultura, conforme já foi mencionado anteriormente.

O sítio frágil do cromossomo X já foi descrito em diversos grupos étnicos incluindo aborígenes australianos (Turner, 1986), negros americanos (Howard-Peebles, 1982), japoneses (Rhoads *et al.*, 1982; Jacobs *et al.*, 1986), além de ter sido detectado em uma família Zulu da África do Sul (Venter *et al.*, 1986) e em uma família do Sri Lanka (Soyas *et al.*, 1982). Contudo, a maioria dos estudos vem sendo realizada entre caucasóides (Turner *et al.*, 1980; Blomquist *et al.*, 1982; Fryns *et al.*, 1984; Gustavson *et al.*, 1986; Webb *et al.*, 1986; entre outros)

A ocorrência desse sítio frágil caracteriza citogeneticamente a chamada síndrome do cromossomo X frágil ou síndrome de Martin-Bell que associa, entre outros sinais, deficiência mental e macrorquidia nos pacientes do sexo masculino. A associação entre retardamento mental e macrorquidia já havia sido observada por Escalante *et al.* (1971), Turner *et al.* (1975) e Cantú *et al.* (1976). Por outro lado, a associação do sítio frágil do cromossomo X com o retardamento mental e

a macrorquidia foi sugerida por Turner *et al.* (1978), confirmada por Sutherland & Ashfort (1979) e Howard-Peebles & Stoddard (1979), sendo descrita, posteriormente, por diversos outros pesquisadores.

A designação de síndrome de Martin-Bell foi sugerida por Richards, Sylvester & Brooker (1981), pois tais autores demonstraram que cinco pacientes que faziam parte da genealogia originalmente descrita por Martin & Bell, em 1943, para a qual foi proposto um mecanismo de herança ligado ao sexo, eram portadores da síndrome do cromossomo X frágil sendo, portanto, os primeiros exemplos conhecidos de tal entidade nosológica.

Atualmente, a síndrome do cromossomo X frágil é considerada por alguns autores como a principal etiologia da deficiência mental entre os indivíduos do sexo masculino (Hersbt & Miller, 1980; Blomquist *et al.*, 1982). Já Carpenter *et al.* (1982), Gustavson *et al.* (1986) e Venter *et al.* (1986) consideram-na como a segunda causa de oligofrenia entre os homens, superada apenas pela síndrome de Down. Cerca de 25% a 40% dos casos de retardamento mental ligado ao cromossomo X podem estar associados à presença do cromossomo X frágil (Herbst & Miller, 1980; Opitz, 1986).

Os estudos populacionais a respeito dessa entidade nosológica não são muito numerosos. De acordo com Webb *et al.* (1986), em revisão sobre o tema, a sua frequência varia entre 0,19 e 0,92 por 1000 indivíduos do sexo masculino, sendo que esses autores, pesquisando a presença do fra(X) em crianças com dificuldade escolar, encontraram uma frequência de 0,73/1000 para o sexo masculino e de 0,48/1000 para o sexo feminino. Considerando que as mulheres portadoras do sítio frágil do cromossomo X costumam apresentar deficiência mental mais

branda do que os homens, tais resultados podem subestimar a freqüência de tal anomalia nas populações, pois, muitas vezes, a oligofrenia pode nem chegar a ser diagnosticada. Além disso, em algumas situações, o diagnóstico pode não ser feito em mulheres portadoras de deficiência mental mais grave, tendo em vista a informação anterior de que o sítio frágil do cromossomo X está relacionado a retardamento mental leve entre os indivíduos do sexo feminino. Levando em conta tais considerações Webb *et al.* (1986) sugerem que a síndrome do cromossomo X frágil seja a principal causa de retardamento mental em ambos os sexos.

Não existem dúvidas quanto ao mecanismo de herança da síndrome do cromossomo X frágil, que é recessivo ligado ao cromossomo X. Contudo, alguns aspectos incomuns dificultam a sua compreensão, tais como a transmissão através de elementos do sexo masculino com inteligência normal, tanto portadores quanto não portadores do marcador cromossômico, e a expressividade variável do QI e da freqüência do próprio sítio frágil, principalmente nas mulheres heterozigotas.

Diversas hipóteses têm sido formuladas para explicar a ocorrência da síndrome do cromossomo X frágil e as características peculiares de sua transmissão e das suas manifestações fenotípicas, mas nenhuma delas consegue associar os fatos de forma completa. Segundo Opitz (1986) a síndrome do cromossomo X frágil não pode ser considerada apenas como uma cromossomopatia e nem simplesmente como uma alteração monogênica com padrão de herança recessivo ligado ao cromossomo X. Geneticamente, a sua origem não é convencional e pode representar uma nova classe de alterações intermediárias entre as doenças com padrão de herança mendeliano e as cromossomopatias.

Clinicamente, a síndrome do cromossomo X frágil caracteriza-se por dismorfismo facial, alterações do pavilhão auricular, e outros sinais que estão relacionados na TABELA 21, destacando-se a macrorquidia e as alterações da linguagem.

Com relação ao aumento de volume testicular, os estudos endocrinológicos não detectaram qualquer alteração hormonal digna de nota (Cantú *et al.*, 1976; Berkovitz *et al.*, 1986). Além disso, as biópsias testiculares não demonstraram qualquer anormalidade específica (Cantú *et al.*, 1976; Carpenter *et al.*, 1982) sendo o aumento de volume atribuído a edema do interstício testicular. Ou seja, ainda não foi definida a etiologia da macrorquidia que, em geral, é observada em 88% dos portadores da síndrome de Martin-Bell após a puberdade mas também tem sido demonstrada em 24% dos indivíduos no período pré-púbere, sendo descrita, inclusive, em um lactente de 5 meses (Carmi *et al.*, 1984).

Uma outra característica importante entre os portadores da síndrome do cromossomo X frágil são as alterações de linguagem. Turner *et al.* (1980) descrevem tais alterações como fala "em ladainha" enquanto Howard-Peebles & Stoddard (1979) descrevem a ocorrência de uma dificuldade generalizada na linguagem, associada a defeitos de articulação das palavras. De acordo com Hanson *et al.* (1986) a fala pode ser desordenada, com a presença de taquilalia e disritmia, sendo caracterizada por um ritmo rápido e oscilante, com repetição de sons, palavras e frases. Além disso, o problema pode ser agravado pela dificuldade de concentração, hiperatividade, dificuldade de leitura e problemas motores.

São descritas, também, manifestações tais como pele fina e hiper-elástica, hiper-extensibilidade articular, peito escavado,

TABELA\_21: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA SÍNDROME DO CROMOSSOMO X FRÁGIL DESCRITAS NA LITERATURA (\*) E ENCONTRADAS EM 3 PACIENTES DA AMOSTRA ESTUDADA.

| SINAIS DESCRITOS                         | CASO 38 | CASO 60 | CASO 65 |
|------------------------------------------|---------|---------|---------|
| Discreta elevação do peso ao nascer      | -       | +       | -       |
| Estatura normal na infância              | +       | +       | +       |
| Perímetro cefálico acima do percentil 50 | -       | +       | -       |
| Dolicocefalia                            | -       | +       | +       |
| Frontal alto                             | +       | +       | +       |
| Face alongada                            | -       | +       | -       |
| Facies grosseira (leve)                  | +       | +       | -       |
| Hipoplasia da região média da face       | +       | -       | -       |
| Nariz proeminente                        | +       | +       | +       |
| Prognatismo (adulto)                     | -       | -       | +       |
| Macrostomia                              | -       | -       | -       |
| Lábios volumosos                         | +       | +       | -       |
| Defeitos da oclusão dental               | -       | +       | -       |
| Palato alto                              | +       | +       | +       |
| Macrorquidia                             | +       | +       | +       |
| Alterações dermatoglíficas               | +       | +       | -       |
| Hipotonia                                | -       | +       | -       |
| Convulsões                               | +       | +       | +       |
| Deficiência mental grave ou moderada     | +       | +       | +       |

(\*): dados combinados de De Grouchy & Turleau (1984), Smith (1985) e Chudley & Hagerman (1987).



prolapso de valva mitral e dilatação da aorta ascendente, as quais sugerem a ocorrência de uma displasia do tecido conjuntivo (Opitz *et al.*, 1984; Loehr *et al.*, 1986). Com relação às características dermatoglíficas, Rodewald *et al.* (1986), que analisaram os padrões dermatoglíficos em famílias de pacientes portadores de sítio frágil de X, descrevem um excesso de arcos, presilhas radiais e verticilos, além de pregas palmares e plantares anormais.

Pelos dados da TABELA 21 pode-se observar que nos três pacientes da presente amostra, nos quais foi detectado o sítio frágil do cromossomo X, foram observados vários dos sinais mais freqüentemente encontrados nos portadores da síndrome do cromossomo X frágil. Clinicamente, portanto, o diagnóstico também está definido.

No entanto, é importante salientar que sob dois aspectos, o clínico e o citogenético, podem haver dúvidas quanto ao diagnóstico. No primeiro caso, não são raros os pacientes, principalmente do sexo feminino, que não possuem as características clínicas da síndrome de Martin-Bell, mas cujo exame do cariótipo acaba por revelar o sítio frágil do cromossomo X. Por outro lado, essa anomalia citogenética pode não ser encontrada nos indivíduos portadores de vários dos sinais comuns a tal entidade nosológica. Nessa última situação se enquadram, por exemplo, quatro pacientes da atual amostra, cujo quadro clínico era bastante sugestivo, sendo que um deles (caso 66) era, respectivamente, irmão e primo em 2º grau de dois pacientes com sítio frágil de X positivo (casos 60 e 65). Nesse caso em particular o exame foi repetido, mas o resultado do 2º exame também foi negativo, apesar de ter sido analisado um número de metáfases insuficiente para uma conclusão definitiva.

Conforme já foi visto anteriormente, a expressão do sítio frágil do cromossomo X sofre a influência de diversos fatores, tanto individuais, quanto associados às próprias condições da cultura de células utilizada na obtenção das metáfases analisadas. Sendo assim, não é possível deixar de considerar tal diagnóstico, mesmo quando a análise citogenética não detecta a anomalia em questão. Portanto, na amostra atual, é possível que, em pelo menos quatro casos, o sítio frágil do cromossomo X não tenha sido encontrado devido às dificuldades na análise das preparações obtidas, algumas com número insuficientes de metáfases em condições de serem analisadas. A conduta mais indicada seria a repetição dos exames, após a padronização técnica adequada. Além disso, seria interessante a comparação com os resultados obtidos em outro serviço que venha realizando rotineiramente a pesquisa do sítio frágil do cromossomo X em nosso meio.

Considerando a frequência dessa entidade nosológica entre os deficientes mentais de ambos os sexos e os seus aspectos peculiares, principalmente com relação aos mecanismos de transmissão, às chances de recorrência familiar e às dificuldades do aconselhamento genético, é importante que a sua pesquisa rotineira seja incluída nos programas para a investigação diagnóstica da deficiência mental. Além disso existe uma possibilidade terapêutica através da utilização de ácido fólico, procedimento inicialmente proposto por Lejeune (1982), já que a fragilidade cromossômica é significativamente reduzida pela presença de tal substância.

Os resultados obtidos através da utilização do ácido fólico são variáveis nas diversas pesquisas sobre o tema. Lacassie *et al.* (1984), apesar de não terem observado alteração no QI, relatam uma

significativa melhora tanto em termos neuro-psicológicos envolvendo capacidade de concentração, fala, desempenho social e com desaparecimento das crises convulsivas, quanto em termos citogenéticos, com a redução na expressão do sítio frágil do cromossomo X, em dois irmãos submetidos a tratamento com ácido fólico. Já Hagerman *et al.* (1986), através de um estudo duplo-cego utilizando placebo e ácido fólico em 25 pacientes portadores da síndrome do cromossomo X frágil, não observaram diferença significativa no grupo como um todo, mas referem melhora no nível de atenção, na atividade em geral, além de uma redução nas alterações de comportamento tais como crises de ira e agressividade, sendo estatisticamente significativa a melhora dos pacientes pré-púberes. Resultados semelhantes foram observados por Gustavson *et al.* (1985), que também não informam mudanças no QI dos pacientes. Por outro lado, Brown *et al.* (1986), também em um estudo duplo-cego, no qual foram utilizadas altas doses de ácido fólico, não observaram alterações dignas de nota entre os 5 pacientes analisados.

Em resumo, apesar de não haver nada definitivamente comprovado, o que pode ser concluído sobre a utilização de ácido fólico entre os portadores da síndrome do cromossomo X frágil é que, apesar de não haver um estímulo do desempenho intelectual, em outros aspectos neuro-psicológicos tais como a fala, o comportamento, o relacionamento social, a atenção, a vivacidade dos pacientes e a redução das crises convulsivas existe uma melhora, o que justifica não só a necessidade da realização de mais estudos controlados a esse respeito mas, ainda, uma confirmação diagnóstica precoce, já que o tratamento parece ter melhores resultados entre os pacientes que não atingiram a puberdade.

## 5. OS SINAIS CLÍNICOS ASSOCIADOS A ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS

Analisando os resultados da TABELA 18 observa-se que não existem diferenças significativas quando são consideradas apenas as amostras nas quais houve um critério clínico para a seleção dos pacientes submetidos ao exame do cariótipo, além da deficiência mental, conforme já foi mencionado no tópico 3 deste capítulo. Os resultados passam a ser considerados heterogêneos quando são incluídas as amostras nas quais não houve tal seleção. Contudo, quando todos esses resultados obtidos entre os deficientes mentais são comparados com aqueles verificados em amostras de recém-nascidos submetidos ao estudo cromossômico, que variam de 0,2% a 0,8% (Jacobs *et al.*, 1974; Hamerton *et al.*, 1975; Nielsen & Sillensen, 1975; Higurashi *et al.*, 1979), a diferença entre as proporções observadas é flagrante. Diante disso, é óbvio que entre os deficientes mentais há maior frequência de aberrações cromossômicas, a qual tende a ser mais significativa entre os oligofrênicos portadores de maior quantidade de sinais dismórficos.

O número médio de sinais detectados entre os oligofrênicos foi  $\bar{X}=11,68$  com  $s(x)=2,99$  e  $n=66$ , sendo observados resultados semelhantes quando os pacientes foram separados de acordo com o sexo. Essa média difere significativamente daquela obtida por Sena & Beiguelman (1985), que foi  $\bar{X}=9,28$  com  $s(x)=2,5$  e  $n=58$  ( $t=9,66$ ; 122 g.l.;  $p<0,001$ ). Isso pode ser atribuído, em parte, à inclusão, na presente amostra, dos pacientes selecionados no ambulatório de Genética pois, o encaminhamento desses indivíduos a tal serviço se justifica, em algu-

mas situações, pela exuberância de sinais dismórficos, o que pode ter causado um viés. Além disso, na atual amostra, pelo menos um sinal, a macrorquidia, não foi considerado por ocasião da análise clínica realizada na pesquisa de Sena & Belquelman (1985). Resta, ainda, a possibilidade de que parte das diferenças possa estar relacionada a variações individuais, as quais acabam sendo consideradas como malformações *minor*, principalmente quando não há possibilidade de serem avaliados outros membros da família, o que auxiliaria no julgamento dos dados obtidos pelo exame clínico.

Na presente amostra quando se compara a média do número de sinais apresentados pelos portadores de cromossomopatias autossômicas e dos cromossomos sexuais ( $\bar{X}=12,11$ ;  $s(x)=3,37$ ;  $n=9$ ) com aquela apresentada pelos pacientes com cariótipo normal ( $\bar{X}=11,44$ ;  $s(x)=2,93$ ;  $n=54$ ), nota-se que tais valores não diferem significativamente ( $t=0,64$ ;  $61q.l.$ ;  $p>0,50$ ), mesmo quando se incluem os oligofrênicos com sítio frágil do cromossomo X ( $\bar{X}=12,75$ ;  $s(x)=3,57$ ;  $n=12$  e  $t=1,46$ ;  $64q.l.$ ;  $p>0,10$ ).

Além da similaridade do número de sinais detectados entre os indivíduos com cariótipo normal e os portadores de anomalias cromossômicas, chama a atenção o fato de que a maioria dos sinais dismórficos são muito semelhantes nesses dois grupos de pacientes. Isso pode ser notado, facilmente, na TABELA 13, quando se analisam os 20 sinais dismórficos mais freqüentes. Essa similaridade parece ser mantida entre os sinais menos freqüentes, salvo algumas exceções, como a macrorquidia, predominante entre os deficientes mentais portadores de cromossomopatias, já que nesse grupo estão os pacientes com sítio frágil do cromossomo X.

Os comentários anteriores permitem concluir que as alterações cromossômicas são mais freqüentes entre os deficientes mentais que apresentam uma exuberância de sinais dismórficos, mas as cromossomopatias não representam a etiologia predominante. Tal fato permite supor que outros fatores causais, genéticos ou não genéticos, possam atuar de modo idêntico sobre os campos de desenvolvimento fetal, determinando alterações similares, dentre as quais se inclui a deficiência mental. Poder-se-ia dizer, então, que os sinais dismórficos aqui relacionados não estão associados às cromossomopatias, mas sim à própria deficiência mental.

Um campo de desenvolvimento é definido por Opitz (1982,1984) como um segmento do embrião, no qual o desenvolvimento das estruturas complexas, características dessa parte, ocorre de forma organizada e controlada. A fase de blastômeros, denominada campo primário, representa um estágio inicial, pluripotencial, o qual vai sofrendo diferenciação progressiva, que acaba determinando as características do desenvolvimento em sub-regiões específicas do embrião denominadas, por sua vez, de campos secundários ou epimórficos. Todo esse desenvolvimento tem uma progressão sequencial, hierárquica e é dotado de uma ordenação espacial, a qual permite que estruturas complexas assumam a sua própria localização e, através do seu inter-relacionamento, acabem por orientar-se mutuamente. Tal processo também tem uma sincronização própria e, por vezes, a alteração no desenvolvimento de determinado campo, acaba por determinar alterações em outro campo, com o qual o primeiro mantinha uma relação reguladora temporal. Sendo assim, sinais aparentemente não associados, podem estar relacionados ao efeito de um agente comum durante a embriogênese.

Com relação às malformações *minor*, é importante ressaltar que, em muitas ocasiões, é difícil diferenciá-las de variações do desenvolvimento normal. São exemplos disso, entre outras alterações, a clinodactilia do 5º dedo, a prega simiesca, a braquicefalia e determinadas características dermatoglíficas, as quais podem ser classificadas em alguns casos como variantes estruturais e em outros como sinais dismórficos. Para distinguir tais situações, um dos recursos utilizados, conforme já foi mencionado anteriormente, é a análise dos parentes consangüíneos, já que tais variantes costumam ter recorrência familiar (Opitz, 1984). Visto que, em muitas ocasiões, não é possível fazer tal análise, considera-se plausível supor que nos estudos clínicos de deficientes mentais ocorram superestimativas da frequência de sinais, em consequência da valorização de alterações *minor*.

A multiplicidade e a variabilidade dos sinais que, eventualmente, podem estar presentes em diversas síndromes associadas ao retardamento mental, sejam elas de etiologia genética ou não genética, muitas vezes não aparentam ter alguma correspondência entre si, tanto em termos neurofisiológicos quanto em relação ao próprio desenvolvimento. Além disso, diferentes associações de sinais comuns podem caracterizar síndromes que têm diferentes etiologias. Esses fatores acabam por dificultar a avaliação do conjunto de sinais, sendo necessário o estabelecimento de critérios mais exatos para essa análise, tais como o proposto por Préus (1985), que utiliza um método comparativo de agregação de pacientes portadores de anomalias sem etiologia definida, medindo a similaridade dos sinais detectados entre eles. Assim, uma série de sinais aparentemente não relacionados ou incapazes de definir um diagnóstico, são analisados com base em métodos matemáticos, não

subjetivos, os quais possibilitam a seleção daqueles mais relevantes na caracterização do quadro clínico, o que favorece sobremaneira a determinação dos mecanismos etiológicos. Essa análise não chegou a ser feita no presente trabalho pois ainda não foi possível a obtenção de toda a metodologia necessária, a qual inclui programa computadorizado.



## V - SUMARIO E CONCLUSÕES

No presente trabalho foi realizada a análise citogenética e o conjunto de testes para a detecção de erros metabólicos hereditários em 66 oligofrênicos que não manifestavam a síndrome de Down, a maioria dos quais com deficiência mental leve ou moderada (75,9%) e com pelo menos sete sinais clínicos comumente associados a aberrações cromossômicas, matriculados na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Araras, SP ou encaminhados ao ambulatório de Genética do Hospital de Clínicas da UNICAMP para elucidação diagnóstica.

A proporção de pacientes com constituição cromossômica anômala foi alta (13,6%). Em 6 casos (9,1%), 2 eram portadores de cromossomos acessórios de origem não determinada e 4 apresentavam cromossomopatias autossômicas estruturais, afetando os cromossomos 9, 15 e 18. Nos outros 3 casos (4,5%) foram diagnosticadas alterações dos cromossomos sexuais (45,X/46,X,i(Xq); 47,XXY; 48,XXXY). O sítio frágil do cromossomo X foi detectado em 3 (25%) dos 12 pacientes nos quais tal anomalia foi investigada (4,5% do total da amostra). Com relação à pesquisa dos erros inatos do metabolismo, apenas em relação a um caso (1,5%) tem-se a hipótese diagnóstica de mucopolissacaridose tipo VII, ainda não confirmada através de ensaio enzimático. Em outros 3 casos (3,0%) foram feitos os diagnósticos das síndromes de Russel-Silver, Noonan e oro-fácio-digital tipo III, respectivamente.

Observou-se um predomínio de indivíduos do sexo masculino (razão de sexo=1,54) que, entretanto, não chegou a ser significativo, provavelmente devido ao tamanho amostral. Também não se observou diferença significativa com relação à distribuição dos pacientes segundo o QI ( $\chi^2=2,06$ ; 3g.l.;  $p>0,57$ ) ou segundo a faixa etária ( $\chi^2=4,52$ ; 4g.l.;  $p>0,30$ ). Contudo, foi observada uma correlação negativa significativa ( $r=-0,37$ ) entre o QI e o número de sinais dismórficos. Além disso, o valor médio do QI entre os oligofrênicos portadores de anomalias cromossômicas e sítio frágil do cromossomo X ( $\bar{X}=38,08$ ;  $s(x)=17,97$ ;  $n=12$ ) é significativamente menor do que o obtido entre aqueles com cariótipo normal ( $\bar{X}=51,04$ ;  $s(x)=13,86$ ;  $n=42$ ) ( $t=2,67$ ; 52g.l.;  $p<0,05$ ).

A média do número de sinais dismórficos entre os deficientes mentais com aberrações cromossômicas e sítio frágil do cromossomo X ( $\bar{X}=12,75$ ;  $s(x)=3,57$ ;  $n=12$ ) não diferiu significativamente do valor obtido entre os pacientes com cariótipo normal. Além disso, a distribuição dos sinais dismórficos entre os indivíduos com ou sem anomalias do cariótipo, não mostrou desvios significativos.

O interrogatório anamnético permitiu a constatação das seguintes condições associadas à deficiência mental baixo peso ao nascer (25%), prematuridade (11,5%), abortos ou natimortos (26,2%), clausura ao nascimento (28,8% de casos positivos e 37,9% de casos duvidosos), parto domiciliar (9,2%), recorrência familiar de retardamento mental (53,3%). A idade materna média por ocasião do nascimento dos oligofrênicos foi  $\bar{X}=27,76$ ;  $s(x)=7,22$ ;  $n=63$ , não sendo observadas diferenças significativas quando tal variável era analisada de acordo com a presença ou a ausência de anomalias do cariótipo e o coeficiente médio de endocruzamento foi de 0,0028.

A análise dos resultados permitiu as seguintes conclusões:

1. A etiologia genética da deficiência mental foi constatada em 16 pacientes (24,2%), distribuídos da seguinte forma: alterações cromossômicas (13,6%), sítio frágil do cromossomo X (4,5%), erros inatos do metabolismo (1,5%), síndromes monogênicas nas quais o efeito primário do gene é desconhecido (3,0%), quadro sindrômico de etiologia e aspectos genéticos não definidos (1,5%).

2. A freqüência de sinais dismórficos detectados entre os oligofrênicos portadores de anomalias cromossômicas não difere significativamente daquela apresentada pelos indivíduos com cariótipo normal.

3. O QI tende a diminuir à medida que aumenta o número de sinais dismórficos, o que está de acordo com a suposição de que, caso algum fator causal tenha atuado durante a embriogênese, afetando diversos campos de desenvolvimento e justificando uma exuberância nos referidos sinais, esse mesmo fator deve ter concorrido para afetar os mecanismos neurofisiológicos relacionados à determinação da inteligência.

4. A simples detecção de uma série de malformações *minor*, não é suficiente, por vezes, para estabelecer um vínculo com algum fator etiológico específico. É preciso estabelecer a importância real dessas características através de uma análise formal baseada em critérios mais exatos e não subjetivos ou intuitivos. Desse modo, o número de sinais com real valor clínico pode até ser inferior a sete, mas também pode representar anomalias do desenvolvimento associadas a deficiência mental. Sendo assim, seria fundamental, para que possam

ser obtidas conclusões definitivas, a aplicação da metodologia aqui utilizada também em amostras de oligofrênicos portadores de menos que sete sinais clínicos associados a aberrações cromossômicas e a comparação final dos resultados obtidos nas diferentes amostras.

5. A incidência dos casos de síndrome do cromossomo X frágil pode ser considerada elevada, o que fala a favor da necessidade de sua pesquisa sistemática nos estudos sobre o retardamento mental idiopático.

6. A presença de diversos fatores patogênicos do ambiente relaciona-se à ocorrência do retardamento mental na maior parte dos casos que constituíram a presente amostra, incluindo alguns portadores de anomalias dos cromossomos sexuais, às quais não costumam estar associadas a um comprometimento intelectual tão grave quanto o que foi constatado em tais pacientes.

7. O coeficiente de endocruzamento mais elevado do que o observado na população normal, reforça a hipótese formulada por Sena & Beiguelman (1985) de que entre os deficientes mentais portadores de sete ou mais sinais clínicos associados a cromossomopatias, a etiologia genética da deficiência mental deve ter papel relevante.

8. A análise dos dados anamnésticos relacionados à determinação da deficiência mental reforçam as constatações de outros autores de que grande parte dos fatores patogênicos do ambiente estão vinculados a condições sócio-econômicas e culturais desfavoráveis, as quais foram predominantes na amostra estudada.

9. Apenas em um caso foi feito o diagnóstico de um erro metabólico hereditário, o qual ainda não foi confirmado através de ensaio enzimático. Tal fato pode ser atribuído ao tamanho amostral insu-

ficiente. Por outro lado, apesar de o conjunto de testes para a detecção de erros inatos do metabolismo representar um recurso diagnóstico de grande valia para a investigação inicial de tais entidades nosológicas, é fundamental a aquisição e a incorporação de outros exames tais como a cromatografia e a eletroforese, nas pesquisas sobre as etiologias da deficiência mental.

## VI - SUMMARY

In this survey was performed a cytogenetic analysis and a screening for inborn errors of metabolism among 66 mentally retarded patients without Down's syndrome and that were selected on the basis of at least seven clinical signs known to be associated with chromosomal aberrations. The degree of mental handicap was predominantly mild or moderate (75,9%).

There was a high frequency of chromosomal abnormalities (13,6%). Six patients (9,1%) were found to have autosome aberrations and three others (4,5%) had sex chromosome abnormalities. A fragile X screening was performed in 12 patients and was found to be positive in 3 (4,5%). In only one patient the screening for inborn errors of metabolism detected an alteration that was suggested the mucopolysaccharidosis type VII, but it wasn't confirmed yet by enzymatic assay. Other diagnosis, in three cases, were Russel-Silver syndrome, oro-facio-digital syndrome and Noonan syndrome.

Clinical and cytogenetic details and family studies are reported.

## VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALFI, O.S.; DONNEL, G.N.; ALLDERDICE, & P.W.- The 9p- syndrome. *Ann. Genet. (Paris)* 19: 11-16, 1976.
- ANGELI, E. & KIRMAN, B.- Genetic prognosis in severe mental handicap. *J. Ment. Defic. Res.* 19:173-193, 1975.
- BECKER, P.E.- *Genética Humana*. Ediciones Toray S.A., Barcelona, 1971.
- BEIGUELMAN, B.- *Dinâmica dos genes nas famílias e nas populações*. Ed. Edart-São Paulo Livraria Editora Ltda., São Paulo, SP, 1981.
- BEIGUELMAN, B.- *Citogenética humana*. Ed. Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, RJ, 1982.
- BENEDICT, S.R.- A reagent for the detection of reducing sugars. *J. Biol. Chem.* 5:485, 1909. *apud* DAVIDSOHN, I. & HENRY, J.B., 1974 (*op.cit.*)
- BERKOVITZ, G.D.; WILSON, D.P.; CARPENTER, N.J.; BROWN, T.R.; MICEON, C.J.- Gonadal function in men with the Martin-Bell (Fragile-X) syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 20:227-239, 1986.
- BERRY, H.K. & SPINANGER, J.- A paper spot test useful in the study of Hurler's syndrome. *J. Lab. Clin. Med.* 55:136, 1960. *apud* DAVIDSOHN, I. & HENRY, J.B., 1974 (*op.cit.*)
- BLOMQUIST, H.K.; GUSTAVSON, K-H. & HOLMGREN, G.- Mild mental retardation in children in a northern swedish county. *J. Ment. Defic. Res.* 25: 169-186, 1981.
- BLOMQUIST, H.K.; GUSTAVSON, K-H; HOLMGREN, G.; NORDENSON, I.; Sweins, A.- Fragile site X chromosomes and X-linked mental retardation in severely retarded boys in a northern swedish county. A prevalence study. *Clin. Genet.* 21:209-214, 1982.
- BOND, D.J. & CHANDLEY, A.C.- *Aneuploidy*. Oxford monographs on medical genetics nº 11. Oxford University Press, 1983.
- BRAND, E.; HARRIS, M.M.; BILSON, S.- Cystinuria: The excretion of a cystine complex which decomposes in the urine with the liberation of free cystine. *J. Biol. Chem.* 86:315, 1930. *apud* STANBURY, J.B.; WINGAARDEN, J.B.; FREDRICKSON, D.C.; GOLDESTINE, J.L.; BROWN, M.S., 1983 (*op.cit.*)
- BRANDA, R.F.; ARTHUR, D.C.; WOODS, W.G.; DANZE T.J.; KING R.A.- Folate metabolism and chromosomal stability in the fragile X syndrome. *Am. J. Med.* 77:602-610, 1984.
- BROWN, W.T.; COHEN, I.L.; FISCH, G.S.; WOLF-SCHEIN, E.G.; JENKIS, V.A.; MALIK, M.N.; JENKIS, E.C.- Folic acid treatment in males and females with fragile-(X)-syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 20:263-272, 1986.
- BUIST, N.R.M.- Set of simple side-room urine tests for detection of inborn errors of metabolism. *Brit. Med. J.* 2:745-749, 1968.
- BUNDEY, S. & CARTER, C.O. - Recurrence risks in severe undiagnosed mental deficiency. *J. Ment. Defic. Res.* 18:115-134, 1974.
- BURGEMEISTER, B.B.; BLUM, L.H.; LORGE, I.- *Escala de maturidade mental*. Columbia, Universidade Columbia, Nova York, 1959.
- BURT, C.- The genetic determination of differences in intelligence: a study of monozygotic twins reared together and apart. *British Journal of Psychology* 57:137-153, 1966.

- BUTLER, G.M.; MEANEY, F.J. & PALMER, C.G.- Clinical and cytogenetic survey of 39 individuals with the Prader-Labhart-Willi syndrome. *Am.J.Med.Genet.* 33:793-809, 1986.
- CANTÓ, J.-M.; SCAGLIA H.E.; MEDINA, M.; GONZALEZ-DIDDI M.; MORATO, T.; MORENO, M.E.; PÉREZ-PALACIOS, G.- Inherited congenital normofunctional testicular hyperplasia and mental deficiency. *Hum.Genet.* 33:23-33, 1976.
- CAPUTE, A.J. & BIEHL, R.F.- Functional developmental evaluation. Prerequisite to habilitation. *Pediat.Clin.N.Amer.* 20:3-26, 1973.
- CARMÍ, R.; MERYASH, D.L.; WOOD, J.; GERALD, P.S.- Fragile-X syndrome ascertained by the presence of macrorchidism in a 5-month-old infant. *Pediatrics* 110:883-886, 1984.
- CARPENTER, N.J.; LEICHTMAN, L.G. & SAY, B.- Fragile X-linked mental retardation. A survey of 65 patients with mental retardation of unknown origin. *Am.J.Dis.Chil.* 136:392-398, 1982.
- CASPERSSON, T.; ZECH, L.; JOHANSSON, C.; MODEST, R.J.- Identification of human chromosomes by DNA-binding fluorescent agents. *Chromosoma* 30:215-228, 1970.
- CHASE, H.P.; CANOSA, C.A.; DABIERE, C.S.; WELCH, N.N.; O'BRIEN, D.- Postnatal undernutrition and human brain development. *J.Ment.Defic.Res.* 10:355-366, 1974.
- CHUDLEY, A.E. & HAGERMAN, R.J.- Fragile X syndrome. *J.Pediatr.* 110:821-831, 1987.
- COCO, R. & PENCHASZADEH, V.B.- Cytogenetic findings in 200 children with mental retardation and multiple congenital anomalies of unknown cause. *Am.J.Med.Genet.* 12:155-173, 1982.
- COSTEFF, H.; COHEN, B.E.; WELLER, L.; RAHMAN, D.- Consanguinity analysis in Israeli mental retardates. *Am.J.Hum.Genet.* 29:339-349, 1977.
- COSTEFF, H.; COHEN, B.E.; WELLER, L.; KLECKNER, H.- Pathogenic factors in idiopathic mental retardation. *Develop.Med.Child.Neurol.* 23:484-493, 1981.
- COSTEFF, H.; COHEN, B.E.; WELLER, L.- Relative importance of genetic and nongenetic etiologies in idiopathic mental retardation: estimates based on analysis of medical histories. *Ann.Hum.Genet.* 47:83-93, 1983.
- CRAWFURD, M.d'A.- Severe mental handicap: pathogenesis, treatment and prevention. *Brit.Med.Jour.* 285:762-766, 1982.
- CZEIZEL, E.- Multifactorial aetiology of common congenital malformations. *Proceedings of the symposium at Debrecen-Hajdúszoboszló, Hungary. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1976.*
- DAS, J.P. & PIVATO, E.M.- Malnutrition and cognitive functioning. In: *International review of research in mental retardation* 8: 195-223, 1976.
- DAVIDSOHN, I. & HENRY, J.B.- *Clinical diagnosis by laboratory methods.* W.B.Saunders Company, 1974.
- DORFMAN, A.- Heritable diseases of connective tissues: The Hurler syndrome. In: WINGAARDEN, J.B. & FREDRICKSON, D.S.(eds.) - *The metabolic basis of inherited disease.* McGraw-Hill Book Company, New York, 2nd.ed., 1966.
- DOYLE, C.T.- The cytogenetics of 90 patients with idiopathic mental retardation/malformation syndromes and 90 normal subjects. *Hum.Genet.* 33:141-146, 1976.



- DRILLIEN, C.M.- Studies in mental handicap. II: Some obstetric factors of possible aetiological significance. *Arch. Dis. Child.* 43:283-294, 1968.
- DUTRILAUD, B.; LAURENT, C.; CONTURIER, J.; LEJEUNE, J.- Coloration par l'acridine orange de chromosomes préalablement traités par le 5-Bromodésoxyuridine (BRDU). *C.R. Acad. Sci. (Paris)* 276:3179-3181, 1973.
- ECLAMC/MONITOR (XV) - Datos del programa ECLAMC/MONITOR, 1982.
- ELDJARN, L.; JELLUM, E.; STOKKE, O.- Inborn errors of metabolism. A challenge to the clinical chemist. *Clin. Chem.* 21:63-66, 1975.
- ELWOOD, J.H. & DARRACH, P.M.- Severe mental handicap in northern Ireland. *J. Ment. Defic. Res.* 25:147-155, 1981.
- ERDTMANN, B.; SALZANO, F.M.; MATTEVI, M.S.- Chromosome studies in patients with congenital malformations and mental retardation. *Hum. Genet.* 26:297-306, 1975.
- ESCALANTE, J.A.; GRUNSPUN, H. & FROTA-PESSOA, O.- Severe X-linked mental retardation. *J. Génét. Hum.* 19:137-140, 1971.
- FORMAN, M.R.; MEIRIK, O.; & BERENDES, H.W.- Delayed childbearing in Sweden. *J.A.M.A.* 252:3135-3139, 1984.
- FRYNS, J.P.; KLECZKOWSKA, A.; KUBIEN, E.; VAN DEN BERGHE, H.- Cytogenetics findings in moderate and severe mental retardation. *Acta Paediatr. Scand. Suppl.* 313, 1984.
- GERRITSEN, T. & WAISMAN, H.A.- Homocystinuria. In: STANBURY, J.B.; WINGAARDEN, J.B. & FREDRICKSON, D.S. (eds) - *The metabolic basis of inherited diseases*, McGraw-Hill Book Company, Inc., New York, 1972.
- GIRAUD, F.; AYMÉ, S.; MATTEI, J.F.; MATTEI, M.G.- Constitutional chromosomal breakage. *Hum. Genet.* 34:125-136, 1976.
- GRIPENBERG, U.; HONGELL, K. KNUUTILA, S.; KAHKONEN, M.; LEISTI, J.- A chromosome survey of 1062 mentally retarded patients. Evaluation of a long-term study at the Rineekoti institution, Finland. *Hereditas* 92:223-228, 1980.
- GROUCHY, J. DE & TURLEAU, C.- *Clinical atlas of human chromosomes*. Wiley Medical Publication, 2nd. ed., John Wiley & Sons, New York, 1984.
- GUSTAVSON, K-H.; HAGBERG, B.; HAGBERG, G.; SARS, K.- Severe mental retardation in a swedish county: I. Epidemiology, gestational age, birth weight and associated CNS handicaps in children born 1959-70. *Acta Paediatr. Scand.* 66: 373-379, 1977a.
- GUSTAVSON, K-H.; HAGBERG, B.; HAGBERG, G.; SARS, K.- Severe mental retardation in a swedish county. II: Etiologic and pathogenic aspects of children born 1959-1970. *Neuropædiatrie* 8:293-304, 1977b.
- GUSTAVSON, K-H.; HOLMGREN, G.; BLOMQUIST, H.K.:son; MIKKELSEN, M.; NORDENSON, I.; POULSEN, H.; TOMMERUP, N.- Familial X-linked mental retardation and fragile X chromosomes in two swedish families. *Clin. Genet.* 19:101-110, 1981.
- GUSTAVSON, K-H.; DAAHLBOM, K.; FLOOD, A.; HOLMGREN, G.; BLOMQUIST, H.K.:son; SANNER, G.- Effect of folic acid treatment in the fragile-X syndrome. *Clin. Genet.* 27:463-467, 1985.
- GUSTAVSON, K-H.; BLOMQUIST, H.K.:son; HOLMGREN, G.- Prevalence of the fragile-X syndrome in mentally retarded boys in a swedish county. *Am. Jour. Med. Genet.* 23:581-587, 1986.
- HAGBERG, B.; HAGBERG, G.; LEWERTH, A.; LINDBERG, V.- Mild mental retardation in Swedish school children. II. Etiologic and pathogenic aspects. *Acta Paediatr. Scand.* 70:445-452, 1981.

- HAGERMAN, R.J.; JACKSON, A.W.; LEVITAS, A.; BRADEN, M.; MCBOGG, P.; KEMPER, M.; MCGRAN, L.; BERRY, R.; MATUS, I.; HAGERMAN, P.J.- Oral folic acid versus placebo in the treatment of males with the fragile X syndrome. *Am.J.Med.Genet.* 23:241-262, 1986.
- HAMERTON, J.L.; CANNING, N.; RAY, M.; SMITH, S.- A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. *Clin.Genet.* 9:223-243, 1975.
- HANSON, D.M.; JACKSON, III, A.W. & HAGERMAN, R.J.- Speech disturbances (cluttering) in mildly impaired males with the Martin-Bell/fragile X syndrome. *Am.J.Med.Genet.* 23:195-206, 1986.
- HERBST, D.S. & MILLER, J.R.- Nonspecific X-linked mental retardation II: The frequency in British Columbia. *Am.J.Med.Genet.* 7:461-470, 1980.
- HIGURASHI, M.; IJIMA, K.; ISHIKAWA, N.; HOSHINA, N.; WATANABE, N.- Incidence of major chromosome aberrations in 12,319 newborn infants in Tokyo. *Hum.Genet.* 46:163-172, 1979.
- HOWARD-PEEBLES, P.N. & STODDARD, G.R.- X-linked mental retardation with macro-orchidism and marker X chromosomes. *Hum.Genet.* 50:247-251, 1979.
- HOWARD-PEEBLES, P.N.; STODDARD, G.R.; MIENS, M.G.- Familial X-linked mental retardation, verbal disability and marker X chromosomes. *Am.J.Hum.Genet.* 31:214-222, 1979.
- HOWARD-PEEBLES, P.N.- Fragile sites in human chromosomes II: Demonstration of the fragile site Xq27 in carriers of X-linked mental retardation. *Am.J.Med.Genet.* 7:497-501, 1980.
- HOWARD-PEEBLES, P.N. & STODDARD, G.R.- Familial X-linked mental retardation with a marker X chromosomes and its relationship to macro-orchidism. *Clin.Genet.* 17:125-128, 1980.
- HOWARD-PEEBLES, P.N.- Non-specific X-linked mental retardation: background, types, diagnosis and prevalence. *J.Ment.Defic.Res.* 26:205-213, 1982.
- INTERNATIONAL SYSTEM FOR HUMAN CYTOGENETIC NOMENCLATURE (ISCN). *Cytogenet.Cell Genet.* 21:313-409, 1978.
- ISAACSON, R.L. & VAN HARTESVELDT, C.- The biological basis of an ethic for mental retardation. *International review of research in mental retardation* 9:159-186, 1978.
- JACOBS, P.A.; MELVILLE, M. RATCLIFFE, S.; KEAY, A.J.; SYME, J.- A cytogenetic survey of 11,680 newborn infants. *Ann.Hum.Genet.*, Lond., 37:359-376, 1974.
- JACOBS, P.A.; MATSUURA, J.S.; MAYER, M.; NEWLANDS, I.M.- A cytogenetic survey of an institution for the mentally retarded: I. Chromosome abnormalities. *Clin.Genet.* 13:37-60, 1978.
- JACOBS, P.A.; MAYER, M. & ABRUZZO, M.A.- Studies of the fragile (X) syndrome in populations of mentally retarded individuals in Hawaii. *Am.J.Med.Genet.* 23:567-572, 1986.
- JONES, K.L.; SMITH, D.W.; HARVEY, M.A.S.; HALL, B.D.; QUAN, L.- Older paternal age and fresh gene mutation: data on additional disorders. *J.Pediat.* 88:84-88, 1975.
- KIRZ, D.; DORCHESTER, W. & FREEMAN, R.K.- Advanced maternal age: the mature gravida. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 152:7-12, 1985.
- KOLODNY, E.H. & CABLE, W.J.L.- Inborn errors of metabolism. *Ann.Neurol.* 11:221-232, 1982.
- KONDO, I.; HAMAGUCHI, H.; NAKAJIMA, S.; HANEDA, T.- A cytogenetic survey of 449 patients in a Japanese institution for the mentally retarded. *Clin.Genet.* 17:177-182, 1980.
- KNOBLOCH, H. & PASAMANICK, B.- Mental subnormality. *N.Eng.J.Med.* 266:1045-1051;1092-1097;1155-1161, 1962.

- KRAWCZUN, M.S.; JENKIS, E.C. & BROWN, W.T.- Analysis of the fragile X chromosome: localization and detection of the fragile site in high resolution preparations. *Hum.Genet.* 49:209-211, 1985.
- LACASSIE, Y.; CUROTTO, B.; ALLIENDE, M.A.; ANDRACA, I.; ZAVALA, A.- Evaluacion preliminar del tratamiento con acido folico en dos pacientes con retraso mental ligado al sexo y macroorquidismo. *Rev.Med.Chile* 112:469-473, 1984.
- LEJEUNE, J.- Le metabolisme des monocarbone et la debilité de l'intelligence. *Actas V Congr.Latinoam.Genética*:23-34, 1982.
- LEJEUNE, J.; LEGRAND, N.; LAFOURCADE, J.; RETHORÉ, M.O.; RAOUL, O.; MAUNOURY, C.- Fragilité du chromosome X et effets de la triméthoprine. *Ann.Genét.* 25:149-151, 1982.
- LINDSEY, M.P.; RUSSEL, C.M.- Mental handicap in the county of Cornwall: Prevalence and the use of services. *J.Ment.Defic.Res.* 25:77-87, 1981.
- LOEHR, J.P.; SYNHORST, D.P.; WOLFE, R.R.; HAGERMAN, J.J.- Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in the fragile X syndrome. *Am.J.Med.Genet.* 23:184-194, 1986.
- LUBCHENCO, L.O.; HOMER, F.A.; RUD, L.H.; HIX, I.E.; METCALF, D.; COHIG, R.; ELLIOT, H.C.; BOURG, M.- Sequelae of premature birth. *Am.J.Dis.Child.* 106:135-149, 1963.
- LUBS, H.A.- A marker X chromosome. *Am.J.Hum.Genet.* 21:231-244, 1969.
- MAGNELLI, N.C.- Cytogenetics of 50 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies and 50 normal subjects. Madison blind study IV. *Clin.Genet.* 9:169-182, 1976.
- MAGNUS, P.; BERG, K.; & BJERKEDAL, T.- Association of parental consanguinity with decreased birth weight and increased rate of early death and congenital malformations. *Clin.Genet.* 28:335-342, 1985.
- MATSUNAGA, E.; TONOMURA, A.; OISHI, H.; KIKUCHI, Y.- Reexamination of paternal age in Down's syndrome. *Hum.Genet.* 40:259-268, 1978.
- MAYER, M.; ABRUZZO, M.; JACOBS, P.; YEE, S.C.- A cytogenetic study of a population of retarded females with special reference to the fragile (X) syndrome. *Hum.Genet.* 69:206-208,, 1985.
- MCKUSICK, V.A.- *Mendelian inheritance in man*. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes. The John Hopkins University Press, Baltimore and London, 1983.
- MCMARTON, C.M. & VAUGHAN, JR, H.G.- Perinatal variables and neurodevelopmental outcomes with preterm births. *Clin.Obst.Gynecol.* 27:664-671, 1984.
- MEULEMANS, O.- The ferric chloride test for phenylpyruvic acid in urine. *Clin.Chim.Acta* 5:152-153, 1960. *apud* THOMAS, G.H. & HOWELL, R.R., 1973 (*op.cit*)
- MIDWINTER, R.E.- Mental subnormality in Bristol. *J.Ment.Defic.Res.* 16:48-56, 1972.
- MILUNSKY, A.- *The prevention of genetic disease and mental retardation*. W.B.Saunders Company, Philadelphia,USA, 1975.
- MOGHE, M.; PATEL, Z.M.; PETER, J.J.; AMBANI, L.M.- Cytogenetic studies in a selected group of mentally retarded children. *Hum.Genet.* 58:184-187, 1981.
- MONETTI, V.; KOPELMAN, B.I.; RAMOS, J.L.A.; VIEGAS, D.; SEGRE, C.A.M.; PEREIRA, M.A.C.; CARVALHO, P.R.; GOMES, M.S.- *Prematuridade e insuficiência ponderal do recém-nascido (aspectos médicos-sanitários)*. Instituto de Saúde, São Paulo, 1978.

- MONTEIRO, C.A.; BENÍCIO, M.H.D.; LAMONICA, I.M.R.; L'ABBATE, S.; STEFANINI, M.L.R.; OSHIRO, J.H.; ALVES, M.C.G.P.- Avaliação do impacto da suplementação alimentar a gestantes no controle do baixo peso ao nascer no município de São Paulo, SP (Brasil). *Rev. Saude Pùb.* 19:458-474, 1985.
- MOORE, P.T.; MARTIN, M.C.; COFFEY, V.P.- Screening for biochemical abnormalities in the urine of the mentally handicapped in Dublin. *J. Ment. Defic. Res.* 10:128-138, 1972.
- MOORHEAD, P.S.; NOWELL, P.C.; HELLMAN, W.J.; BATTIPS, D.M.; HUNGERFORD, D.A.- Chromosome preparations of leukocytes cultured from peripheral blood. *Exp. Cell. Res.* 20:613-616, 1960.
- NEWTON, M.S.; JACOBS, P.A.; PRICE, W.H.; WOODCOCK, G.; FRASER, I.A.- A chromosome survey of a hospital for the mentally subnormal. Part 1: Sex chromosome abnormalities. *Clin. Genet.* 3:215-225, 1972a.
- NEWTON, M.S.; CUNNINGHAM, C.; JACOBS, P.A.; PRICE, W.H.; FRASER, I.A.- Chromosome survey of a hospital for the mentally subnormal. Part 2: Autosomal abnormalities. *Clin. Genet.* 3:226-248, 1972b.
- NIELSEN, J. & SILLESEN, I.- Incidence of chromosome aberrations among 11,148 newborn children. *Humangenetik* 30:1-12, 1975.
- NIELSEN, K.B.; TOMMERUP, N.; DYGGOE, H.V.; SCHON, C.- Macroorchidism and fragile X in mentally retarded males. *Hum. Genet.* 61:113-117, 1982.
- NIIKAMA, N. & ISHIKIRIYAMA, S.- Clinical and cytogenetic studies of the Prader-Willi syndrome: Evidence of phenotype-karyotype correlation. *Hum. Genet.* 69:22-27, 1985.
- NÓBREGA, F.J.- *Desnutrição intra-uterina e pós-natal*. Panamed editorial, São Paulo, 1986.
- NORA, J.J. & FRASER, F.C.- *Genética Médica*. Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 1985.
- OBE, G. & BEEK, B.- Fragile sites in human chromosomes. In: OBE, G.- *Mutations in man*. Springer-Verlag, Berlin, 1984.
- OPITZ, J.M.- The developmental field concept in clinical genetics. *J. Pediatr.* 101:805-809, 1982.
- OPITZ, J.M.- *Biologia e prevenção do retardo mental*. Em: *Tópicos recentes de genética clínica*. Sociedade Brasileira de Genética, 1984.
- OPITZ, J.M.; WESTPHAL, J.M. & DANIEL, A.- Discovery of a connective tissue dysplasia in the Martin-Bell syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 17:101-109, 1984.
- OPITZ, J.M.- Fra(X) MR: A gene mutation? *Am. J. Med. Genet.* 23:1-10, 1986.
- OPITZ, J.M.; VENTER, P.A.; DUTOIT, J.L.; GERICKE, G.G.- A multidisciplinary diagnostic/genetic study on the 105 patients with mental retardation of the E.S. Le Grange School. *J. Ment. Defic. Res.* 29:37-47, 1985.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD - Transtornos mentales: Glosario y Guía para su clasificación según la Novena Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 1978.
- OTTO, P.G.; VIANNA-MORGANTE, A.M.; OTTO, P.A.; WAJNTAL, A.- The Turner phenotype and the different types of human X isochromosome. *Hum. Genet.* 57:159-164, 1981.
- PENROSE, L. & QUASTEL, J.H.- Metabolic studies in phenylketonuria. *Biochem. J.* 31:266-274, 1937. *apud* THOMAS, G.H. & HOWELL, R.R., 1973 (*op.cit.*)

- PERRY, T.L.; HANSEN, S.; MACDOUGALL, L.- Urinary screening tests in the prevention of mental deficiency. *Canad.M.A.J.* 93:89-95, 1966. *apud* THOMAS, G.H. & HOWELL, R.R., 1973 (*op.cit.*)
- PINTO JR., W.- *Comunicação pessoal*, 1985.
- PRÉUS, M.- Numerical classification of syndromes. *Hospital Practice* 15:111-129, 1985.
- RANTAKALLIO, P. & WENDT, L.VON - Prognosis for low-birth weight infants up to the age of 14: A population study. *Dev.Med.Child Neurol.* 27:655-663, 1985.
- RASMUSSEN K.; NIELSEN J.; DAHL G.- The prevalence of chromosome abnormalities among mentally retarded persons in a geographically delimited area of Denmark. *Clin.Genet.* 22:244-255, 1982.
- RAVEN, J.C.- *Progressive matrices, Series A, Ab e B.* Lewis, Londres, 1947. *apud* VAN KOLCK, O.L., 1974 (*op.cit.*)
- RENUART, A.W.- Screening for inborn errors of metabolism associated with mental deficiency or neurologic disorders or both. *N.Eng.J.Med.* 274:384-387, 1966.
- RHOADS, F.A.; OGLESBY, A.C.; MAYER, M.; JACOBS, P.A.- Marker X syndrome in an oriental family with probable transmission by a normal male. *Am.J.Med.Genet.* 12:205-217, 1982.
- RICHARDS, B.W.; SYLVESTER, P.E. & BROOKER, C.- Fragile X-linked mental retardation: The Martin-Bell syndrome. *J.Ment.Defic.Res.* 25:253-256, 1981.
- RICHARDSON S.A.- The relation of severe malnutrition in infancy to the intelligence of school children with differing life stories. *Pediat.Res.* 10:57-61, 1976.
- RODEWALD, A.; FROSTER-ISKENIUS, U.; KAB, E.; LANGENBECK, U.; SCHINZEL, A.; SCHMIDT, A.; SCHWINGER, E.; STEINBACH, P.; VEENEMA, H.; WEGNER, R.-D.; WIRTZ, A.; ZANKL, H.; KANKL, M.- Dermatoglyphic peculiarities in families with X-linked mental retardation and fragile site Xq27: A collaborative study. *Clin.Genet.* 30:1-13, 1986.
- ROSENBERG R.N.- Biochemical genetics of neurologic disease. *N.Engl.J.Med.* 305:1181-1193, 1981.
- RUBNER, M.- Ueber die Einwirkung von Bleiacetat auf Trauben-und Milchzucker. *Z.Biol.* 20:397, 1884. *apud* DAVIDSOHN, I. & HENRY, J.B., 1974 (*op.cit.*)
- SALZANO, F.M. & FREIRE-MAIA, N.- *Populações Brasileiras. Aspectos Demográficos, Genéticos e Antropológicos.* Cia.Editora Nacional, EDUSP, São Paulo, 1967.
- SANCHEZ, O.; ESCOBAR, J.I.; YUNIS, J.J.- A simple G-banding technique. *Lancet* II:269, 1973.
- SCHINZEL, A.- *Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man.* Walter de Gruyter & Co., Berlin, 1983.
- SCOTT, JR., C.I.; THOMAS G.H.- Genetic disorders associated with mental retardation. *Pediat.Clin.N.Amer.* 20:121-140, 1973.
- SEGRE, C.A.M.- RN de pré-termo. Em: SEGRE, C.A.M. & ARMELLINI, P.A.- *RN.* Ed. Sarvier, 2ª.ed., São Paulo, 1985.
- SELIVANOFF, S.- *v.Ber.d.deutch.chem.Gesellsch.* 20:181, 1887. *apud* DAVIDSOHN, I. & HENRY, J.B., 1974 (*op.cit.*)
- SENA, L.L.A. & BEIGUELMAN, B.- Deficiência mental e sinais clínicos associados mais freqüentemente a aberrações cromossômicas. *Rev. Brasil.Genet.* 8:131-147, 1985.
- SHERMAN, S.L.; MORTON, N.E.; JACOBS, P.A.; TURNER, G.- The marker (X) syndrome: a cytogenetic and genetic analysis. *Am.J.Hum.Genet.* 48:21-37, 1984.

- SIMPSON, J.L.; GOLBUS, M.S.; MARTIN, A.O.; SARTO, G.- *Genetics in obstetrics and gynecology*. Grune & Stratton, Inc., 1982.
- SINGH, D.N.; OSBORNE, R.A.; PAUL, J.R.; CATOE, S.; KATZBERG, A.; HENNIGAR, G.R.; BARNETT, C.D.- Cytogenetic survey of 504 mentally retarded individuals. *J.Ment.Defic.Res.* 18:293-305, 1974.
- SINHA, S.K.- An overview of significant research on viral infections of the foetus associated with congenital defects and mental deficiencies. *J.Ment.Defic.Res.* 23:207-212, 1979.
- SMITH, D.W.- *Síndromes de malformações congênitas*. Ed. Manole, São Paulo, 1985.
- SNYDERMAN, S.E.- Diagnosis of metabolic disease. *Pediat.Clin.N.Amer.* 18:199-208, 1971.
- SOYSA, P.; SENANAYAHE, M.; MIKKELSEN, M.; POULSEN, H.- Martin-Bell syndrome fra (X)(q28) in a Sri-Lankan family. *J.Ment.Defic.Res.* 26:251-257, 1982.
- STANBURY, J.B.; WYNGAARDEN, J.B.; FREDRICKSON, D.C.; GOLDSTEIN, J.L.; BROWN, M.S.- *The metabolic basis of inherited disease*. New York, McGraw-Hill Book Company, Inc., 5th.ed., 1983.
- STENE, J.; FISCHER, G.; STENE, E.; MIKKELSEN, M.; PETERSEN, E.- Paternal age effect in Down's syndrome. *Ann.Hum.Genet.* 40:299-306, 1977.
- STOTT, D.H.- Interaction of heredity and environment in regard to "measured intelligence". *British Journal of Educational Psychology* 40:95-102, 1960.
- SUMNER, A.T.- A simple technique for demonstrating centromeric heterochromatin. *Exp.Cell.Res.* 75:304-306, 1972.
- SUTHERLAND, G.R.; MURCH, A.R.; GARDINER, A.J.; CARTER, R.F.- Cytogenetic survey of a hospital for the mentally retarded. *Hum.Genet.* 34:231-245, 1976.
- SUTHERLAND, G.R.- Fragile sites of human chromosomes: Demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Science* 197:265-266, 1977.
- SUTHERLAND, G.R.- Heritable fragile sites on human chromosomes I. Factors affecting expression in lymphocyte culture. *Am.J.Hum.Genet.* 31:125-135, 1979a.
- SUTHERLAND, G.R.- Heritable fragile sites on human chromosomes II. Distribution, phenotypic effects and cytogenetics. *Am.J.Hum.Genet.* 31:136-148, 1979b.
- SUTHERLAND, G.R.- Heritable fragile sites on human chromosomes III. Detection of fra(X)(q27) in males with X-linked mental retardation and in their female relatives. *Hum.Genet.* 53:23-27, 1979c.
- SUTHERLAND, G.R.; ASHFORTH, P.L.C.- X-linked mental retardation with macro-orchidism and the fragile site at Xq27 or 28. *Hum.Genet.* 48:117-120, 1979.
- TAJARA, E.H.- *Análise cromossômica de oligofrênicos com sinais clínicos de cromossomopatias*. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 1979.
- TAJARA, E.H.; VARELLA-GARCIA, M.; GAGLIARDI, A.R.T.; BEIGUELMAN, B.- Cytogenetical observations in mental deficiency. *Rev.Bras.Genet.* 5:195-200, 1982.
- THOMAS, G.H. & HOWELL, R.R.- *Selected screening tests for genetic metabolic diseases*. Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1973.
- THOMAS, G.H. & SCOTT, JR., C.I.- Laboratory diagnosis of genetic disorders. *Pediat.Clin.N.Amer.* 20:105-119, 1973.

- TRINDADE, C.E.P.- Crescimento intra-uterino retardado. Em: Nóbrega, F.J.- *Desnutrição intra-uterina e pós-natal*. Panamed Editorial, 2a.ed., São Paulo, 1986.
- TURLEAU, C.; GROUCHY, J.DE & CHABROLE, J.P.- Délétions intercalaires de 9q. *Ann.Genet.(Paris)* 21:234-236, 1978.
- TURNER, G. & TURNER, B.- X-linked mental retardation. *J.Med.Genet.* 11:109-113, 1974.
- TURNER, G.; EASTMAN, C.; CASEY, J.; MCLEAY, A.; PROCOPIIS, P.; TURNER, B.- X-linked mental retardation associated with macroorchidism. *J.Med.Genet.* 12:367-371, 1975.
- TURNER, G.; TILL, R. & DANIEL, A.- Marker X chromosomes, mental retardation and macroorchidism. *N.Engl.J.Med.* 299:1472, 1978.
- TURNER, G.; DANIEL, A. & FROST, M.- X-linked mental retardation, macroorchidism and the Xq27 fragile site. *J.Pediat.* 96:837-841, 1980.
- TURNER, G.- Personal communication, 1986. apud TURNER et al., 1986 (op.cit.)
- TURNER, G.; OPITZ, J.M.; BROWN, W.T.; DAVIES, K.E.; JACOBS, P.A.; JENKIS, E.C.; MIKKELSEN, M.; PARTINGTON, M.W.; SUTHERLAND, G.R.- Conference report: Second international workshop on the fragile X and on X-linked mental retardation. *Am.J.Med.Genet.* 23:11-67, 1986.
- VAN KOLCK, O.L.- *Técnicas de exame psicológico e suas aplicações no Brasil*. Ed. Vozes, 2a.ed., Petrópolis,RJ, 1974.
- VENTER, P.A.; OPYHOF, J. & COETZEE, D.J.- The Martin-Bell syndrome in the South Africa. *Am.J.Med.Genet.* 23: 597-610, 1986.
- VIEGAS, D. & MONETTI, V.- Conceitos e definições em neonatologia: Evolução da natalidade e mortalidade infantil em nosso meio, relativamente às outras áreas selecionadas. Em: VIEGAS, D. & VILHENA-MORAES, R.- *Neonatologia Clínica e Cirúrgica*, 1986.(op.cit.)
- VIEGAS, D. & SILVA, L.L.A.- Prematuridade. Em: VIEGAS, D. & VILHENA-MORAES, R.- *Neonatologia Clínica e Cirúrgica*, 1986. (op.cit.)
- VIEGAS, D. & VILHENA-MORAES, R.- *Neonatologia Clínica e Cirúrgica*. Editora Ateneu, Rio de Janeiro, 1986.
- VOGEL, F.; KRUGER, J.; NIELSEN, K.B.; FRYNS, J.P.; SCHINDLER, D.; SCHINZEL, A.; SCHMIDT, A.; SCHWINGER, E.- Recurrent mutation pressure does not explain the prevalence of the marker (X) syndrome. *Hum.Genet.* 71:1-6, 1985.
- WANNMACHER, C.M.D.; WAJNER, M.; GIUGLIANI, R.; GIUGLIANI, E.R.J.; COSTA, M.G.; GIUGLIANI, M.C.K.- Detection of metabolic disorders among high risk patients. *Rev.Brasil.Genet.* 5:187-194, 1982.
- WATSON, C.J. & HAWKINSON, V.- Studies on urobilinogen. VI.Further experiences with the simple quantitative Erlich reaction. *Am.J.Clin.Path.* 17:108, 1947. apud DAVIDSOHN, I. & HENRY, J.B., 1974 (op.cit.)
- WEBB, T.P.; BUNDEY, S.E.; THAKE, A.I.; TODD, J.- Population incidence and segregation ratios in the Martin-Bell syndrome. *Am.J.Med.Genet.* 23:573-580, 1986.
- WECHSLER, D.- *Wechsler adult intelligence scale*. Manual Psychol. Corp., Nova York, U.S.A., 1955. apud VAN KOLCK, O.L., 1974 (op.cit.)
- YING, K.L.; CURRY, C.J.R.; RAJANI, K.B.; KASSEL, S.H.; SPARKES, R.S.- De novo interstitial deletion in the long arm of chromosome 9: A new chromosome syndrome. *J.Med.Genet.* 19:68-76, 1982.

ZELLWEGER, H. & SOPER, R.T. - The Prader-Willi syndrome. *Med. Hygiene* 37:3338-3345; 1979. *apud* BUTLER, G.M.; MEANEY, F.J. & PALMER, C.G., 1986 (*op.cit.*)



APÊNDICE\_I: RELAÇÃO DOS SINAIS CLÍNICOS MAIS FREQUENTEMENTE ASSOCIADOS  
ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS.\*

- a) Gerais: baixa estatura, trofismo diminuído, obesidade, hipotonicidade ou hipertonicidade, convulsões ou alterações eletroencefalográficas.
- b) Crânio: microcefalia, macrocefalia, hidrocefalia, craniossinostose, fontanelas abertas, occipital plano, occipital proeminente, dolicocefalia, braquicefalia, frontal proeminente, glabella proeminente, assimetria craniana.
- c) Face: achatada, triangular, alongada, assimétrica, hipoplasia maxilar.
- d) Orelhas: implantação baixa, rotação posterior, em abano, microtia, dismorfismo, apêndices auriculares, fístulas, estenose ou ausência do conduto auditivo externo, agenesia do pavilhão auricular.

- e) Olbos: sinofrismo, blefaroptose, hipertelorismo, fendas palpebrais mongolóides, fendas palpebrais anti-mongolóides, fendas palpebrais estreitas, prega epicântica, anoftalmia, microftalmia, exoftalmia, coloboma (íris, esclerótica, pálpebra), aniridia, manchas na íris, esclerótica azulada, opacidade corneana, catarata, nistagmo, estrabismo.
- f) Nariz: pequeno, proeminente, em sela, base alargada, hipoplasia alar, narinas antevertidas.
- g) Maxilar\_e\_mandíbula: hipoplasia maxilar, micrognatia, retrognatia, prognatia.
- h) Boca: macrostomia, microstomia, comissuras bucais desviadas para baixo, lábios volumosos, lábio leporino, fissura palatina, palato alto ou ogival, língua fendida ou geográfica, uvula bífida, filtro alongado, anomalias dentais (alterações do esmalte, implantação anômala, defeitos de oclusão).
- i) Pescoço: curto, alado, presença de cistos ou fístulas.
- j) Tórax: tórax pequeno, em barril, em quilha, esterno curto, peito escavado, peito carenado, defeitos costais, distância intermamilar aumentada, mamilos anormais ou super-numerários, ginecomastia.

- k) Aparelho cardio-vascular: cardiopatia detectada por ausculta cardíaca.
- l) Abdome: diástase de músculos retos abdominais, hérnia umbilical e/ou inguinal, tumorações anormais palpáveis.
- m) Coluna vertebral: apêndice pré-sacral, fôvea coccígea, espinha bifida, desvios (cifose, lordose, escoliose) detectados através do exame físico.
- n) Esqueleto e articulações: limitação articular, hiperextensibilidade articular, luxações congênitas, cintura pélvica andróide em paciente do sexo feminino.
- o) Membros: cúbito valgo, coxa valga, mãos e/ou pés pequenos, hipoplasia de metacarpianos e/ou metatarsianos, polidactilia, braquidactilia, aracnodactilia, clinodactilia, camptodactilia, zigodactilia, sindactilia, acavalgamento de dedos, implantação proximal de dedos, hipoplasia da falange média do 5º quírodáctilo, distância aumentada entre o hálux e o 2º dedo, sulco plantar, pé torto congênito, calcâneo proeminente, pés em cadeira de balanço, edema linfangiectásico de mãos e/ou pés.

- p) Genitais: genitais ambíguos, criptorquidia, microrquidia, macrorquidia, pênis curvo, pênis hipoplásico, hipospadia, hipoplasia ou hiperplasia de grandes lábios, clitoromegalia, ausência ou hipodesenvolvimento dos caracteres sexuais secundários.
- q) Pele e anexos: nevos pigmentados, hemangiomas, telangiectasias, manchas hipercrômicas, implantação alta ou baixa dos cabelos na nuca, áreas de aplasia do couro cabeludo, excesso de redemoinhos no couro cabeludo, hirsutismo, ônicodisplasia.
- r) Dermatoglifos e pregas palmares: excesso de arcos ou verticilos nas falanges distais dos dedos, trirrádio axial deslocado no sentido distal, prega palmar transversal única.

\* Dados combinados de Beiguelman (1982), Smith (1985) e do roteiro para exame físico em Genética Clínica do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP



21.CENTAIS AMÍGUOS(descrição):

21. GENITAIS AMBÍGUOS (descrição):

22. PELE E ANEXOS: N.D.N. ☐ Nevos pigmentados ☐ Hemangiomas ☐  
Teleangiectasias ☐ Manchas cor de café com leite ☐ Implantação baixa dos cabelos na nuca ☐ Implantação alta dos cabelos na nuca ☐ Áreas de aptasia do couro cabeludo ☐ Hirsutismo ☐ Excesso de redemoinhos no couro cabeludo ☐ Hipoplasia ou displasia das unhas dos dedos das mãos ☐ Hipoplasia ou displasia das unhas dos dedos dos pés ☐ OBS:

23. MUSCULATURA-TROFISMO: Normotrófica ☐ Hipotrófica ☐ Hipertrofica ☐ Agenesia muscular congênita ☐ OBS:

24. MUSCULATURA-TONICIDADE: Normotônica ☐ Hipotônica ☐ Hipertônica ☐ OBS:

25. TÊCIDO CELULAR SUBCUTÂNEO: Médio ☐ Escasso ☐ Abundante ☐  
Ausente ☐ Turgor anormal ☐ Edema ☐ OBS:

26. EXAME NEUROLÓGICO:

1. Fatores: Atípico ☐ Típico ☐ Tipo:

2. Atitude: Atípica ☐ Típica ☐ Tipo:

3. Marcha: Normal ☐ Alterada ☐ Tipo:

4. Força Muscular: Normal ☐ Plegias ☐ Paresias ☐  
Descrever:

5. Tônus muscular: Simétrico ☐ Assimétrico ☐ Descrever:

6. Equilíbrio: Normal ☐ Alterado ☐ Descrever:

7. Coordenação motora: Normal ☐ Alterada ☐ Descrever:

8. Movimentos involuntários: Ausentes ☐ Coreia ☐ Atetose ☐  
Ballismo ☐ Tremores ☐ Outros ☐ Descrever:

9. Reflexos miofáticos: Normais ☐ Exacerbados ☐  
Diminuídos ☐ Ausentes ☐ OBS:

10. Nervos cranianos: Normais ☐ Alterados ☐ Especificar o(s) pares:

11. Linguagem: Normal ☐ Alterada ☐ Descrever:

12. Audição: Normal ☐ Alterada ☐ Descrever:

13. Visão: Normal ☐ Alterada ☐ Descrever:

14. Função de Olho: Normal ☐ Alterado ☐ Descrever:

15. Sensibilidade superficial: Normal ☐ Alterada ☐  
Descrever:

27. EXAME D'S DERRA MÓLFIOS:

1. Fórmula dactiloscópica: 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

 OBS:

2. Trirrâdlos axiais:

- mão direita: t ☐ t' ☐ t'' ☐ t''' ☐ t'''' ☐ t<sup>b</sup> ☐ t<sup>b</sup> ☐  
- mão esquerda: t ☐ t' ☐ t'' ☐ t''' ☐ t'''' ☐ t<sup>b</sup> ☐ t<sup>b</sup> ☐

3. Prega de flexão transversal única (palmar): Ausente ☐  
Bilateral ☐ Unilateral direita completa ☐ Unilateral esquerda completa ☐ Unilateral direita incompleta ☐ Unilateral esquerda incompleta ☐

4. Padrões dermatoglíficos nas áreas palmares: Ausente ☐ Área ténar (I) ☐ Área II ☐ Área III ☐ Área IV ☐ Área hipotenar ☐ OBS:



01. MÃE: .....

02. LOCAL DE NASCIMENTO: ..... Cidade ..... Estado ..... País .....

03. IDADE ☐ 04. IDADE AO NASCIMENTO DO CASO ÍNDICE ☐

05. COR: Branca ☐ Preta ☐ Parda ☐ Amarela ☐

06. OCUPAÇÃO ATUAL: ..... 07. OCUPAÇÃO ANTERIOR: .....

08. RELIGIÃO: Católica ☐ Protestante ☐ Espírita ☐ Outra ☐ Especificar: .....

09. REGRAS ☐ Europeus latinos ☐ Europeus não latinos ☐ Asiáticos ☐ Índios ☐ Judeus ☐ Árabes ☐ Orientais ☐ Outros ☐ Especificar: .....

10. ESCOLARIDADE: Analfabeta ☐ Primário incompleto ☐ Primário completo ☐ Secundário incompleto ☐ Secundário completo ☐ Superior incompleto ☐ Superior completo ☐

11. RENDA FAMILIAR ☐ 12. RENDA PER CAPITA\* ☐

13. Nº DE PESSOAS QUE CONHECEM O NÚCLEO FAMILIAR ☐

14. Nº DE PESSOAS QUE MORAM NA CASA ☐ 15. Nº DE QUARTOS ☐

16. CONJUGUINIDADE COM O PAI DO CASO ÍNDICE: Não ☐ Sim ☐

Especificar: .....

17. PLANEJAMENTO FAMILIAR: Não ☐ Sim ☐ 18. UTILIZA MÉTODOS ANTICONCEPCIONAIS ATUALMENTE: Não ☐ Sim ☐ Especificar: .....

\* Transformada em nº de salários mínimos

01. PAI: .....  
02. LOCAL DE NASCIMENTO: ..... Cidade ..... Estado ..... País .....  
03. IDADE: [ ] 04. IDADE AO NASCIMENTO DO CASO: Indica [ ]  
05. COR: Branca [ ] Preta [2] Parda [3] Amarela [4]  
06. OCUPAÇÃO ATUAL: ..... 07. OCUPAÇÃO ANTERIOR: .....  
08. RELIGIÃO: Católica [1] Protestante [2] Espírita [3] Outra [4] Especificar: .....  
09. ASCENDENTES: Europeus latinos [1] Europeus não latinos [2] Negros [3] Índios [4] Judeus [5] Árabes [6] Orientais [7]  
10. ESCOLARIDADE: Alfabeto [1] Primário incompleto [2] Primário completo [3] Secundário incompleto [4] Secundário completo [5]  
11. ANTECEDENTES CLÍNICOS: Não [1] Sim [2] Em caso afirmativo especificar anemias (ferropiva ou não), asma, bronquite, câncer, cardiopatias, diabetes, doenças renais, eczemas, hanseníase, hipertensão arterial, infecções agudas, rinite, sífilis, tireoideopatias, tuberculose, verminose etc.

[illegible]

## 5

# BLOCCO 6

11. USO DE ANTICONCEPCIONAIS ANTES DA GRAVIDEZ: ☐ Sim ☐ Não ☐  
 Período de uso  Última data de uso   
 12. ENGRAVIDOU NA VIGILÂNCIA DE USO DE ANTICONCEPCIONAIS: Não ☐ Sim ☐  
 OBS:.....  
 13. TENTATIVA DE ABORTO: Não ☐ Sim ☐ Período   
 Método utilizado:.....

---

**OL. ANTECEDENTES CLÍNICOS:** Não ☐ Sim ☐ Em caso afirmativo especificar: anemias; ferropriva ou não); asma; bronquite; câncer; cardiopatias; diabetes; doenças renais; eczemas; hanseníase; hipertensão; infecções agudas; rinite; sífilis; tireoidopatias; tuberculose; verminose; etc.

| DOENÇA | TÓPO DE INÍCIO | TERAPÊUTICA | OBSERVAÇÕES |
|--------|----------------|-------------|-------------|
|        |                |             |             |
|        |                |             |             |
|        |                |             |             |
|        |                |             |             |

[illegible]

\*Enumerar as gestações consecutivamente. No caso de gêmeos diferenciá-los por letras(p.ex.:se da terceira gestação resultou um par de gêmeos,designar um deles por 3a e o outro por 3b em linhas sucessivas).

---

\* Quando não souber informar a dose assinalar Desconhecida

09. BEBIDAS ALCOÓLICAS DURANTE A GRAVIDEZ: Não ☐ Sim ☐

Especificar: tipo(s) de bebida(s) e o volume diário médio ingerido

| TIPO DA BEBIDA | DOSE | PERÍODO | OBSERVAÇÕES |
|----------------|------|---------|-------------|
|                |      |         |             |
|                |      |         |             |
|                |      |         |             |

BLOCO 10

08. FALOU PALAVRAS ISOLADAS: Não sabe [0] Não [1] Até o 1º mês [2] Entre o 16º e o 18º mês [3] Entre o 19º e o 21º mês [4] Entre o 22º e o 24º mês [5] Após o 2º ano [6] Após o 3º ano [7] OBS:.....

09. CONTROLE ESFINCTERIANO (DIURNO): Não sabe [0] Não [1] Entre o 18º e o 24º mês [2] Entre o 25º e o 30º mês [3] Entre o 31º e o 35º mês [4] Após o 3º ano [5] Após o 4º ano [6] OBS:.....

10. CONTROLE ESFINCTERIANO (NOTURNO): Não sabe [0] Não [1] Entre o 24º e o 30º mês [2] Entre o 31º e o 35º mês [3] Após o 3º ano [4] Após o 4º ano [5] OBS:.....

11. EPIURESE NOTURNA: Não [0] Sim [1] OBS:.....

12. FECHAMENTO DA FONTANELA ANTERIOR: Não sabe [0] Não [1] Entre o 9º e o 17º mês [2] Entre o 18º e o 24º mês [3] Após o 2º ano [4] OBS:.....

13. APARECIMENTO DO PRÉDENTE: Não sabe [0] Não [1] Entre o 7º e o 12º mês [2] Entre o 13º e o 18º mês [3] Entre o 19º e o 24º mês [4] Após o 2º ano [5] OBS:.....

14. ANTECEDENTES CLÍNICOS: Não [0] Sim [1] Em caso afirmativo, especificar a doença (amigdalite, catapora, caxumba, coqueluche, desidratação, desnutrição, enterocolite, infecção do trato urinário, meningite, pneumopatias, rinofaringite, etc.), a idade em que ocorreu e a terapêutica utilizada.

| DOENÇA | IDADE | TERAPÊUTICA | COMPLICAÇÕES | OBSERVAÇÕES |
|--------|-------|-------------|--------------|-------------|
|        |       |             |              |             |
|        |       |             |              |             |
|        |       |             |              |             |

15. ANTECEDENTES CIRÚRGICOS: Não [0] Sim [1] Em caso afirmativo, especificar o tipo de cirurgia, a idade em que foi realizada, se ocorreram complicações, etc.

| CIRURGIA | IDADE | COMPLICAÇÕES | OBSERVAÇÕES |
|----------|-------|--------------|-------------|
|          |       |              |             |
|          |       |              |             |
|          |       |              |             |

16. CONVULSÕES: Não [0] Sim [1] Em caso afirmativo, especificar o tipo, número e tempo médio de duração, os intervalos entre as crises, a terapêutica utilizada e o resultado do EEG (se tal exame foi realizado).

| TIPO | DURAÇÃO | NÚM. CRIS. | INTERVALO | TERAPÊUTICA | EEG |
|------|---------|------------|-----------|-------------|-----|
|      |         |            |           |             |     |
|      |         |            |           |             |     |
|      |         |            |           |             |     |

OBS:.....

17. ESCOLARIDADE: Não [0] Freqüente APAE ou Instituição de Compensação [1] Freqüente escola tradicional (classe especial) [2] Freqüente APAE ou Instituição compensadora e escola tradicional (classe especial) [3] OBS:.....

18. ESCOLARIDADE: Não [0] Freqüente APAE ou Instituição de Compensação [1] Freqüente escola tradicional (classe especial) [2] Freqüente APAE ou Instituição compensadora e escola tradicional (classe especial) [3] OBS:.....

BLOCO 8

08. APRESENTAÇÃO FETAL: Cefálica [0] Pélvica [1] Córdica [2] Outra [3] Especificar 4:.....

09. DURAÇÃO DO TRABALHO DE PARTO EM HORAS: [0] [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12] [13] [14] [15] [16] [17] [18] [19] [20] [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27] [28] [29] [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36] [37] [38] [39] [40] [41] [42] [43] [44] [45] [46] [47] [48] [49] [50] [51] [52] [53] [54] [55] [56] [57] [58] [59] [60] [61] [62] [63] [64] [65] [66] [67] [68] [69] [70] [71] [72] [73] [74] [75] [76] [77] [78] [79] [80] [81] [82] [83] [84] [85] [86] [87] [88] [89] [90] [91] [92] [93] [94] [95] [96] [97] [98] [99] [100] [101] [102] [103] [104] [105] [106] [107] [108] [109] [110] [111] [112] [113] [114] [115] [116] [117] [118] [119] [120] [121] [122] [123] [124] [125] [126] [127] [128] [129] [130] [131] [132] [133] [134] [135] [136] [137] [138] [139] [140] [141] [142] [143] [144] [145] [146] [147] [148] [149] [150] [151] [152] [153] [154] [155] [156] [157] [158] [159] [160] [161] [162] [163] [164] [165] [166] [167] [168] [169] [170] [171] [172] [173] [174] [175] [176] [177] [178] [179] [180] [181] [182] [183] [184] [185] [186] [187] [188] [189] [190] [191] [192] [193] [194] [195] [196] [197] [198] [199] [200] [201] [202] [203] [204] [205] [206] [207] [208] [209] [210] [211] [212] [213] [214] [215] [216] [217] [218] [219] [220] [221] [222] [223] [224] [225] [226] [227] [228] [229] [230] [231] [232] [233] [234] [235] [236] [237] [238] [239] [240] [241] [242] [243] [244] [245] [246] [247] [248] [249] [250] [251] [252] [253] [254] [255] [256] [257] [258] [259] [260] [261] [262] [263] [264] [265] [266] [267] [268] [269] [270] [271] [272] [273] [274] [275] [276] [277] [278] [279] [280] [281] [282] [283] [284] [285] [286] [287] [288] [289] [290] [291] [292] [293] [294] [295] [296] [297] [298] [299] [300] [301] [302] [303] [304] [305] [306] [307] [308] [309] [310] [311] [312] [313] [314] [315] [316] [317] [318] [319] [320] [321] [322] [323] [324] [325] [326] [327] [328] [329] [330] [331] [332] [333] [334] [335] [336] [337] [338] [339] [340] [341] [342] [343] [344] [345] [346] [347] [348] [349] [350] [351] [352] [353] [354] [355] [356] [357] [358] [359] [360] [361] [362] [363] [364] [365] [366] [367] [368] [369] [370] [371] [372] [373] [374] [375] [376] [377] [378] [379] [380] [381] [382] [383] [384] [385] [386] [387] [388] [389] [390] [391] [392] [393] [394] [395] [396] [397] [398] [399] [400] [401] [402] [403] [404] [405] [406] [407] [408] [409] [410] [411] [412] [413] [414] [415] [416] [417] [418] [419] [420] [421] [422] [423] [424] [425] [426] [427] [428] [429] [430] [431] [432] [433] [434] [435] [436] [437] [438] [439] [440] [441] [442] [443] [444] [445] [446] [447] [448] [449] [450] [451] [452] [453] [454] [455] [456] [457] [458] [459] [460] [461] [462] [463] [464] [465] [466] [467] [468] [469] [470] [471] [472] [473] [474] [475] [476] [477] [478] [479] [480] [481] [482] [483] [484] [485] [486] [487] [488] [489] [490] [491] [492] [493] [494] [495] [496] [497] [498] [499] [500] [501] [502] [503] [504] [505] [506] [507] [508] [509] [510] [511] [512] [513] [514] [515] [516] [517] [518] [519] [520] [521] [522] [523] [524] [525] [526] [527] [528] [529] [530] [531] [532] [533] [534] [535] [536] [537] [538] [539] [540] [541] [542] [543] [544] [545] [546] [547] [548] [549] [550] [551] [552] [553] [554] [555] [556] [557] [558] [559] [560] [561] [562] [563] [564] [565] [566] [567] [568] [569] [570] [571] [572] [573] [574] [575] [576] [577] [578] [579] [580] [581] [582] [583] [584] [585] [586] [587] [588] [589] [590] [591] [592] [593] [594] [595] [596] [597] [598] [599] [600] [601] [602] [603] [604] [605] [606] [607] [608] [609] [610] [611] [612] [613] [614] [615] [616] [617] [618] [619] [620] [621] [622] [623] [624] [625] [626] [627] [628] [629] [630] [631] [632] [633] [634] [635] [636] [637] [638] [639] [640] [641] [642] [643] [644] [645] [646] [647] [648] [649] [650] [651] [652] [653] [654] [655] [656] [657] [658] [659] [660] [661] [662] [663] [664] [665] [666] [667] [668] [669] [670] [671] [672] [673] [674] [675] [676] [677] [678] [679] [680] [681] [682] [683] [684] [685] [686] [687] [688] [689] [690] [691] [692] [693] [694] [695] [696] [697] [698] [699] [700] [701] [702] [703] [704] [705] [706] [707] [708] [709] [710] [711] [712] [713] [714] [715] [716] [717] [718] [719] [720] [721] [722] [723] [724] [725] [726] [727] [728] [729] [730] [731] [732] [733] [734] [735] [736] [737] [738] [739] [740] [741] [742] [743] [744] [745] [746] [747] [748] [749] [750] [751] [752] [753] [754] [755] [756] [757] [758] [759] [760] [761] [762] [763] [764] [765] [766] [767] [768] [769] [770] [771] [772] [773] [774] [775] [776] [777] [778] [779] [780] [781] [782] [783] [784] [785] [786] [787] [788] [789] [790] [791] [792] [793] [794] [795] [796] [797] [798] [799] [800] [801] [802] [803] [804] [805] [806] [807] [808] [809] [810] [811] [812] [813] [814] [815] [816] [817] [818] [819] [820] [821] [822] [823] [824] [825] [826] [827] [828] [829] [830] [831] [832] [833] [834] [835] [836] [837] [838] [839] [840] [841] [842] [843] [844] [845] [846] [847] [848] [849] [850] [851] [852] [853] [854] [855] [856] [857] [858] [859] [860] [861] [862] [863] [864] [865] [866] [867] [868] [869] [870] [871] [872] [873] [874] [875] [876] [877] [878] [879] [880] [881] [882] [883] [884] [885] [886] [887] [888] [889] [890] [891] [892] [893] [894] [895] [896] [897] [898] [899] [900] [901] [902] [903] [904] [905] [906] [907] [908] [909] [910] [911] [912] [913] [914] [915] [916] [917] [918] [919] [920] [921] [922] [923] [924] [925] [926] [927] [928] [929] [930] [931] [932] [933] [934] [935] [936] [937] [938] [939] [940] [941] [942] [943] [944] [945] [946] [947] [948] [949] [950] [951] [952] [953] [954] [955] [956] [957] [958] [959] [960] [961] [962] [963] [964] [965] [966] [967] [968] [969] [970] [971] [972] [973] [974] [975] [976] [977] [978] [979] [980] [981] [982] [983] [984] [985] [986] [987] [988] [989] [990] [991] [992] [993] [994] [995] [996] [997] [998] [999] [1000] [1001] [1002] [1003] [1004] [1005] [1006] [1007] [1008] [1009] [1010] [1011] [1012] [1013] [1014] [1015] [1016] [1017] [1018] [1019] [1020] [1021] [1022] [1023] [1024] [1025] [1026] [1027] [1028] [1029] [1030] [1031] [1032] [1033] [1034] [1035] [1036] [1037] [1038] [1039] [1040] [1041] [1042] [1043] [1044] [1045] [1046] [1047] [1048] [1049] [1050] [1051] [1052] [1053] [1054] [1055] [1056] [1057] [1058] [1059] [1060] [1061] [1062] [1063] [1064] [1065] [1066] [1067] [1068] [1069] [1070] [1071] [1072] [1073] [1074] [1075] [1076] [1077] [1078] [1079] [1080] [1081] [1082] [1083] [1084] [1085] [1086] [1087] [1088] [1089] [1090] [1091] [1092] [1093] [1094] [1095] [1096] [1097] [1098] [1099] [1100] [1101] [1102] [1103] [1104] [1105] [1106] [1107] [1108] [1109] [1110] [1111] [1112] [1113] [1114] [1115] [1116] [1117] [1118] [1119] [1120] [1121] [1122] [1123] [1124] [1125] [1126] [1127] [1128] [1129] [1130] [1131] [1132] [1133] [1134] [1135] [1136] [1137] [1138] [1139] [1140] [1141] [1142] [1143] [1144] [1145] [1146] [1147] [1148] [1149] [1150] [1151] [1152] [1153] [1154] [1155] [1156] [1157] [1158] [1159] [1160] [1161] [1162] [1163] [1164] [1165] [1166] [1167] [1168] [1169] [1170] [1171] [1172] [1173] [1174] [1175] [1176] [1177] [1178] [1179] [1180] [1181] [1182] [1183] [1184] [1185] [1186] [1187] [1188] [1189] [1190] [1191] [1192] [1193] [1194] [1195] [1196] [1197] [1198] [1199] [1200] [1201] [1202] [1203] [1204] [1205] [1206] [1207] [1208] [1209] [1210] [1211] [1212] [1213] [1214] [1215] [1216] [1217] [1218] [1219] [1220] [1221] [1222] [1223] [1224] [1225] [1226] [1227] [1228] [1229] [1230] [1231] [1232] [1233] [1234] [1235] [1236] [1237] [1238] [1239] [1240] [1241] [1242] [1243] [1244] [1245] [1246] [1247] [1248] [1249] [1250] [1251] [1252] [1253] [1254] [1255] [1256] [1257] [1258] [1259] [1260] [1261] [1262] [1263] [1264] [1265] [1266] [1267] [1268] [1269] [1270] [1271] [1272] [1273] [1274] [1275] [1276] [1277] [1278] [1279] [1280] [1281] [1282] [1283] [1284] [1285] [1286] [1287] [1288] [1289] [1290] [1291] [1292] [1293] [1294] [1295] [1296] [1297] [1298] [1299] [1300] [1301] [1302] [1303] [1304] [1305] [1306] [1307] [1308] [1309] [1310] [1311] [1312] [1313] [1314] [1315] [1316] [1317] [1318] [1319] [1320] [1321] [1322] [1323] [1324] [1325] [1326] [1327] [1328] [1329] [1330] [1331] [1332] [1333] [1334] [1335] [1336] [1337] [1338] [1339] [1340] [1341] [1342] [1343] [1344] [1345] [1346] [1347] [1348] [1349] [1350] [1351] [1352] [1353] [1354] [1355] [1356] [1357] [1358] [1359] [1360] [1361] [1362] [1363] [1364] [1365] [1366] [1367] [1368] [1369] [1370] [1371] [1372] [1373] [1374] [1375] [1376] [1377] [1378] [1379] [1380] [1381] [1382] [1383] [1384] [1385] [1386] [1387] [1388] [1389] [1390] [1391] [1392] [1393] [1394] [1395] [1396] [1397] [1398] [1399] [1400] [1401] [1402] [1403] [1404] [1405] [1406] [1407] [1408] [1409] [1410] [1411] [1412] [1413] [1414] [1415] [1416] [1417] [1418] [1419] [1420] [1421] [1422] [1423] [1424] [1425] [1426] [1427] [1428] [1429] [1430] [1431] [1432] [1433] [1434] [1435] [1436] [1437] [1438] [1439] [1440] [1441] [1442] [1443] [1444] [1445] [1446] [1447] [1448] [1449] [1450] [1451] [1452] [1453] [1454] [1455] [1456] [1457] [1458] [1459] [1460] [1461] [1462] [1463] [1464] [1465] [1466] [1467] [1468] [1469] [1470] [1471] [1472] [1473] [1474] [1475] [1476] [1477] [1478] [1479] [1480] [1481] [1482] [1483] [1484] [1485] [1486] [1487] [1488] [1489] [1490] [1491] [1492] [1493] [1494] [1495] [1496] [1497] [1498] [1499] [1500] [1501] [1502] [1503] [1504] [1505] [1506] [1507] [1508] [1509] [1510] [1511] [1512] [1513] [1514] [1515] [1516] [1517] [1518] [1519] [1520] [1521] [1522] [1523] [1524] [1525] [1526] [1527] [1528] [1529] [1530] [1531] [1532] [1533] [1534] [1535] [1536] [1537] [1538] [1539] [1540] [1541] [1542] [1543] [1544] [1545] [1546] [1547] [1548] [1549] [1550] [1551] [1552] [1553] [1554] [1555] [1556] [1557] [1558] [1559] [1560] [1561] [1562] [1563] [1564] [1565] [1566] [1567] [1568] [1569] [1570] [1571] [1572] [1573] [1574] [1575] [1576] [1577] [1578] [1579] [1580] [1581] [1582] [1583] [1584] [1585] [1586] [1587] [1588] [1589] [1590] [1591] [1592] [1593] [1594] [1595] [1596] [1597] [1598] [1599] [1600] [1601] [1602] [1603] [1604] [1605] [1606] [1607] [1608] [1609] [1610] [1611] [1612] [1613] [1614] [1615] [1616] [1617] [1618] [1619] [1620] [1621] [1622] [1623] [1624] [1625] [1626] [1627] [1628] [1629] [1630] [1631] [1632] [1633] [1634] [1635] [1636] [1637] [1638] [1639] [1640] [1641] [1642] [1643] [1644] [1645] [1646] [1647] [1648] [1649] [1650] [1651] [1652] [1653] [1654] [1655] [1656] [1657] [1658] [1659] [1660] [1661] [1662] [1663] [1664] [1665] [1666] [1667] [1668] [1669] [1670] [1671] [1672] [1673] [1674] [1675] [1676] [1677] [1678] [1679] [1680] [1681] [1682] [1683] [1684] [1685] [1686] [1687] [1688] [1689] [1690] [1691] [1692] [1693] [1694] [1695] [1696] [1697] [1698] [1699] [1700] [1701] [1702] [1703] [1704] [1705] [1706] [1707] [1708] [1709] [1710] [1711] [1712] [1713] [1714] [1715] [1716] [1717] [1718] [1719] [1720] [1721] [1722] [1723] [1724] [1725] [1726] [1727] [1728] [1729] [1730] [1731] [1732] [1733] [1734] [1735] [1736] [1737] [1738] [1739] [1740] [1741] [1742] [1743] [1744] [1745] [1746] [1747] [1748] [1749] [1750] [1751] [1752] [1753] [1754] [1755] [1756] [1757] [1758] [1759] [1760] [1761] [1762] [1763] [1764] [1765] [1766] [1767] [1768] [1769] [1770] [1771] [1772] [1773] [1774] [1775] [1776] [1777] [1778] [1779] [1780] [1781] [1782] [1783] [1784] [1785] [1786] [1787] [1788] [1789] [1790] [1791] [1792] [1793] [1794] [1795] [1796] [1797] [1798] [1799] [1800] [1801] [1802] [1803] [1804] [1805] [1806] [1807] [1808] [1809] [1810] [1811] [1812] [1813] [1814] [1815] [1816] [1817] [1818] [1819] [1820] [1821] [1822] [1823] [1824] [1825] [1826] [1827] [1828] [1829] [1830] [1831] [1832] [1833] [1834] [1835] [1836] [1837] [1838] [1839] [1840] [1841] [1842] [1843] [1844] [1845] [1846] [1847] [1848] [1849] [1850] [1851] [1852] [1853] [1854] [1855] [1856] [1857] [1858] [1859] [1860] [1861] [1862] [1863] [1864] [1865] [1866] [1867] [1868] [1869] [1870] [1871] [1872] [1873] [1874] [1875] [1876] [1877] [1878] [1879] [1880] [1881] [1882] [1883] [1884] [1885] [1886] [1887] [1888] [1889] [1890] [1891] [1892] [1893] [1894] [1895] [1896] [1897] [1898] [1899] [1900] [1901] [1902] [1903] [1904] [1905] [1906] [1907] [1908] [1909] [1910] [1911] [1912] [1913] [1914] [1915] [1916] [1917] [1918] [1919] [1920] [1921] [1922] [1923] [1924] [1925] [1926] [1927] [1928] [1929] [1930] [1931] [1932] [1933] [1934] [1935] [1936] [1937] [1938] [1939] [1940] [1941] [1942] [1943] [1944] [1945] [1946] [1947] [1948] [1949] [1950] [1951] [1952] [1953] [1954] [1955] [1956] [1957] [1958] [1



## APÊNDICE II

9

## BLOCO 11

01. RECORRÊNCIA FAMILIAL DE RETARDAMENTO MENTAL: Não ☐ Sim ☐  
 Em caso afirmativo, especifique o grau de parentesco com o caso-índice e a existência de outros sinais clínicos acompanhando o sintoma principal.

| GRAU DE PARENTESCO | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS | OBSERVAÇÕES |
|--------------------|--------------------------|-------------|
|                    |                          |             |
|                    |                          |             |
|                    |                          |             |
|                    |                          |             |

02. EXISTÊNCIA DE OUTROS MEMBROS DA FAMÍLIA QUE "REQUÊNTAM OU FRE-  
 QUENTARAPAE OU OUTRAS INSTITUIÇÕES CONGÊNERES: Não ☐

Sim ☐ Grau de parentesco:.....

OBS:.....

03. RECORRÊNCIA FAMILIAL DE CRISES CONVULSIVAS: Não ☐ Sim ☐

Grau de parentesco:.....

OBS:.....

04. RECORRÊNCIA FAMILIAL DE ALGUMA OUTRA DOENÇA: Não ☐ Sim ☐

Em caso afirmativo, especifique o grau de parentesco com o caso-índice e o tipo de doença.

| GRAU DE PARENTESCO | DOENÇA | OBSERVAÇÕES |
|--------------------|--------|-------------|
|                    |        |             |
|                    |        |             |
|                    |        |             |

05. CASOS DE MALFORMAÇÃO NA FAMÍLIA: Não ☐ Sim ☐ Em caso afir-  
 mativo especifique o grau de parentesco com o caso índice e o  
 tipo de malformação.

| GRAU DE PARENTESCO | MALFORMAÇÃO | OBSERVAÇÕES |
|--------------------|-------------|-------------|
|                    |             |             |
|                    |             |             |
|                    |             |             |

## BLOCO 12

01. CARIÓTIPO: Normal ☐ Alterado ☐ Especificar:.....

02. B.E.I.H.: Normal ☐ Alterado ☐ Especificar:.....

03. OUTROS EXAMES: Não ☐ Sim ☐ Em caso afirmativo, especifique  
 o tipo de exame, a data de realização e o resultado.

EXAME DATA RESULTADO OBSERVAÇÕES

APENDICE III: DADOS DE IDENTIFICAÇÃO, Nº DE SINAIS E QI RELATIVOS  
A 66 DEFICIENTES MENTAIS SEM SÍNDROME DE DOWN.

| Nº | REGISTRO | SEXO | IDADE* | Nº DE SINAIS | QI     |
|----|----------|------|--------|--------------|--------|
| 1  | 3648     | F    | 5      | 12           | n.a.** |
| 2  | 3691     | F    | 6      | 18           | <20    |
| 3  | 3282     | F    | 7      | 12           | 52     |
| 4  | 3289     | F    | 8      | 15           | 38     |
| 5  | 3296     | F    | 9      | 9            | n.a.   |
| 6  | 3239     | F    | 9      | 9            | 60     |
| 7  | 3476     | F    | 10     | 10           | 50     |
| 8  | 3288     | F    | 11     | 8            | 75     |
| 9  | 3160     | F    | 11     | 13           | 59     |
| 10 | 3486     | F    | 11     | 18           | <20    |
| 11 | 3390     | F    | 12     | 7            | 78     |
| 12 | 3205     | F    | 12     | 14           | 66     |
| 13 | 3398     | F    | 13     | 9            | n.a.   |
| 14 | 2714     | F    | 13     | 14           | <20    |
| 15 | 3334     | F    | 15     | 7            | n.a.   |
| 16 | 3911     | F    | 16     | 12           | n.a.   |
| 17 | 3657     | F    | 17     | 10           | <20    |
| 18 | 3293     | F    | 17     | 9            | 60     |
| 19 | 3174     | F    | 17     | 11           | 50     |
| 20 | 3467     | F    | 17     | 12           | 50     |
| 21 | 3033     | F    | 20     | 10           | 55     |
| 22 | 3019-11  | F    | 20     | 10           | 59     |
| 23 | 3427     | F    | 20     | 13           | 33     |
| 24 | 3019-12  | F    | 23     | 12           | 43     |
| 25 | 3635     | F    | 24     | 10           | 50     |
| 26 | 3434     | F    | 27     | 9            | 51     |
| 27 | 3666     | M    | 5      | 8            | 68     |
| 28 | 3582     | M    | 5      | 13           | n.a.   |
| 29 | 3559     | M    | 5      | 19           | n.a.   |
| 30 | 2914     | M    | 6      | 10           | 43     |
| 31 | 3175     | M    | 7      | 19           | n.a.   |
| 32 | 3413     | M    | 8      | 10           | 68     |
| 33 | 3676     | M    | 8      | 11           | 66     |
| 34 | 2926     | M    | 8      | 12           | 60     |
| 35 | 3843     | M    | 8      | 15           | n.a.   |
| 36 | 3773     | M    | 9      | 13           | 60     |
| 37 | 3515     | M    | 9      | 13           | 67     |
| 38 | 3680     | M    | 9      | 16           | 33     |
| 39 | 2689     | M    | 10     | 10           | n.a.   |
| 40 | 3186     | M    | 10     | 10           | 58     |

APENDICE\_III: DADOS DE IDENTIFICAÇÃO, Nº DE SINAIS E QI RELATIVOS  
(cont.) A 66 DEFICIENTES MENTAIS SEM SÍNDROME DE DOWN.

| Nº | REGISTRO | SEXO | IDADE* | Nº DE SINAIS | QI   |
|----|----------|------|--------|--------------|------|
| 41 | 3417     | M    | 10     | 11           | 59   |
| 42 | 3026     | M    | 10     | 16           | 73   |
| 43 | 3388     | M    | 11     | 10           | 42   |
| 44 | 3391     | M    | 11     | 11           | 54   |
| 45 | 3624     | M    | 11     | 11           | 55   |
| 46 | 3034     | M    | 12     | 8            | 44   |
| 47 | 3815     | M    | 12     | 8            | 50   |
| 48 | 2601     | M    | 12     | 8            | 58   |
| 49 | 3101     | M    | 12     | 9            | 74   |
| 50 | 2324     | M    | 12     | 14           | n.a. |
| 51 | 3083     | M    | 12     | 14           | 52   |
| 52 | 3379     | M    | 13     | 10           | 50   |
| 53 | 3194     | M    | 14     | 18           | 36   |
| 54 | 3297     | M    | 15     | 14           | 39   |
| 55 | 3671     | M    | 16     | 11           | 42   |
| 56 | 3004     | M    | 16     | 12           | 58   |
| 57 | 3198     | M    | 16     | 17           | n.a. |
| 58 | 3329     | M    | 17     | 11           | 39   |
| 59 | 3193     | M    | 18     | 9            | 40   |
| 60 | 526      | M    | 18     | 10           | 34   |
| 61 | 3465     | M    | 21     | 11           | 26   |
| 62 | 3005     | M    | 24     | 9            | 31   |
| 63 | 3019     | M    | 25     | 13           | 27   |
| 64 | 3834     | M    | 28     | 9            | 31   |
| 65 | 2725     | M    | 31     | 15           | 32   |
| 66 | 2725-1   | M    | 37     | 10           | 27   |

(\* = em anos)

(\*n.a. = não avaliável)

APENDICE IV: DADOS OBTIDOS PELA ANAMNESE DOS RESPONSÁVEIS POR  
66 DEFICIENTES MENTAIS SEM SÍNDROME DE DOWN

| IPA-<br>CI-<br>ENTE | IDADE<br>MATERNAL<br>INASCIMENTO | IDADE<br>PATERNAL<br>INASCIMENTO | COEFICIENTE<br>DE CONSANGUINIDADE | RECORREN-<br>CIA FAMILIAL | ABORTOS OU<br>NATIMORTOS<br>(IRMANDADE) | ORDEN<br>NASCIMENTO<br>(IRMANDADE) | IDADE<br>GESTACIONAL<br>NASCIMENTO | TIPO<br>DE PARTO | PESO<br>AO NASCER | ISOFRIMENTOS<br>FETAL | FAVORES<br>DO AN-<br>BIENTE |
|---------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------|
| 1                   | 36                               | 40                               | -                                 | +                         | 1                                       | 5                                  | 9m                                 | C                | 3600              | -                     | +/-                         |
| 2                   | 30                               | 31                               | -                                 | -                         | -                                       | 2                                  | 9m                                 | N                | 2450              | -                     | -                           |
| 3                   | 26                               | 27                               | 1/32                              | -                         | 2                                       | 6                                  | 9m                                 | N                | 3000              | -                     | -                           |
| 4                   | 20                               | 28                               | -                                 | -                         | -                                       | 1                                  | 9m                                 | C                | 2550              | -                     | +/-                         |
| 5                   | 28                               | 25                               | -                                 | -                         | -                                       | 5                                  | 9m                                 | C                | 2050              | +/-                   | +/-                         |
| 6                   | 34                               | 37                               | -                                 | -                         | 1                                       | 4                                  | 9m                                 | C                | 2750              | -                     | +/-                         |
| 7                   | 24                               | 25                               | -                                 | +                         | -                                       | 1                                  | 3                                  | 9m               | N                 | 2250                  | +/-                         |
| 8                   | 7                                | 22                               | -                                 | +                         | 7                                       | 1                                  | ?                                  | ?                | ?                 | +/-                   | +                           |
| 9                   | 32                               | 34                               | -                                 | +                         | -                                       | 5                                  | 9m                                 | N                | 3700              | +                     | -                           |
| 10                  | 20                               | 22                               | -                                 | -                         | -                                       | 1                                  | 9m                                 | N                | 2500              | +/-                   | -                           |
| 11                  | 22                               | 22                               | -                                 | +                         | -                                       | 1                                  | 9m                                 | N                | 3500              | +                     | -                           |
| 12                  | 24                               | 26                               | -                                 | +                         | 1                                       | 3                                  | 9m                                 | N                | 2900              | -                     | +/-                         |
| 13                  | 27                               | 32                               | -                                 | +                         | -                                       | 3                                  | 9m                                 | N                | 3400              | -                     | -                           |
| 14                  | 29                               | 30                               | -                                 | -                         | -                                       | 2                                  | 8m                                 | N                | 2500              | +/-                   | -                           |
| 15                  | 20                               | 23                               | -                                 | +                         | -                                       | 1                                  | 9m                                 | N                | 2350              | +/-                   | +                           |
| 16                  | 24                               | 7                                | ?                                 | +                         | -                                       | 1                                  | ?                                  | C                | 2500              | +/-                   | +                           |
| 17                  | 32                               | 32                               | -                                 | +                         | 1                                       | 7                                  | 9m                                 | D                | 1900              | +/-                   | -                           |
| 18                  | 23                               | 30                               | -                                 | +                         | -                                       | 3                                  | 9m                                 | N                | 3700              | +/-                   | +                           |
| 19                  | 32                               | 35                               | 1/128                             | -                         | -                                       | 8                                  | 9m                                 | D                | 2500              | +/-                   | -                           |
| 20                  | 21                               | 24                               | -                                 | +                         | -                                       | 1                                  | 9m                                 | N                | 3650              | +                     | -                           |
| 21                  | 22                               | 27                               | 1/8                               | -                         | -                                       | 1                                  | 9m                                 | N                | 3000              | +/-                   | +/-                         |
| 22                  | 26                               | ?                                | -                                 | +                         | -                                       | 5                                  | 9m                                 | N                | 3100              | -                     | +                           |
| 23                  | 39                               | 41                               | -                                 | -                         | -                                       | 9                                  | 9m                                 | C                | 4200              | -                     | +                           |
| 24                  | 23                               | ?                                | -                                 | +                         | -                                       | 3                                  | 7m                                 | N                | 1100              | +                     | +/-                         |
| 25                  | 7                                | 7                                | ?                                 | -                         | -                                       | 3                                  | ?                                  | D                | ?                 | +/-                   | +                           |
| 26                  | 24                               | 26                               | -                                 | +                         | -                                       | 2                                  | 9m                                 | D                | 4200              | +/-                   | +/-                         |
| 27                  | 17                               | 22                               | -                                 | +                         | -                                       | 1                                  | 9m                                 | N                | 3530              | -                     | -                           |
| 28                  | 25                               | 35                               | 1/8                               | +                         | -                                       | 4                                  | 9m                                 | C                | 2450              | +/-                   | -                           |
| 29                  | 35                               | 38                               | -                                 | +                         | -                                       | 5                                  | 9m                                 | C                | 2500              | -                     | +/-                         |
| 30                  | 26                               | 25                               | -                                 | +                         | -                                       | 3                                  | 9m                                 | F                | 4100              | +                     | -                           |
| 31                  | 19                               | 25                               | -                                 | -                         | -                                       | 1                                  | 9m                                 | N                | 4400              | +/-                   | -                           |
| 32                  | 34                               | 36                               | -                                 | -                         | -                                       | 3                                  | 9m                                 | C                | ?                 | +/-                   | +                           |
| 33                  | 36                               | 43                               | -                                 | +                         | -                                       | 7                                  | 9m                                 | C                | 3500              | +/-                   | -                           |
| 34                  | 23                               | 24                               | -                                 | -                         | -                                       | 2                                  | 9m                                 | N                | 2580              | -                     | -                           |
| 35                  | 31                               | 34                               | -                                 | +                         | -                                       | 4                                  | 9m                                 | C                | 4350              | +                     | +/-                         |
| 36                  | 39                               | 50                               | -                                 | -                         | -                                       | 6                                  | 8m                                 | N                | 2000              | +/-                   | -                           |
| 37                  | 22                               | 30                               | -                                 | -                         | -                                       | 2                                  | 9m                                 | N                | 3900              | -                     | +/-                         |
| 38                  | 19                               | 23                               | -                                 | +                         | -                                       | 1                                  | 9m                                 | N                | 2450              | +/-                   | -                           |
| 39                  | 18                               | 22                               | 1/32                              | -                         | -                                       | 1                                  | 9m                                 | N                | 3580              | +                     | -                           |
| 40                  | 27                               | 25                               | -                                 | -                         | -                                       | 1                                  | 9m                                 | N                | 3100              | +/-                   | +/-                         |

APENDICE IV: DADOS OBTIDOS PELA ANAMNESE DOS RESPONSÁVEIS POR  
66 DEFICIENTES MENTAIS SEM SÍNDROME DE DOWN

| Nº | IDADE DO INATERNADO | IDADE DO NASCIMENTO | COEFICIENTE DE CORRELACÃO | ABORTOS OU NATIMORTOS | ORDEN NA IRMANDADE | IDADE GESTACIONAL | TIPO DE PARTO | PESO AO NASCER | SOFRIMENTO FETAL | FAVORÁVEL AO AMBIENTE |
|----|---------------------|---------------------|---------------------------|-----------------------|--------------------|-------------------|---------------|----------------|------------------|-----------------------|
| 1  | 2                   | 3                   | 4                         | 5                     | 6                  | 7                 | 8             | 9              | 10               | 11                    |
| 41 | 41                  | 47                  | -                         | -                     | 9                  | 7m                | C             | 1400           | +                | +/                    |
| 42 | 39                  | 39                  | -                         | -                     | 6                  | 9m                | N             | 3950           | +                | -                     |
| 43 | 32                  | 31                  | -                         | -                     | 3                  | 9m                | F             | 3800           | +                | -                     |
| 44 | 20                  | 24                  | -                         | 1                     | 1                  | 3                 | C             | 3000           | +                | +                     |
| 45 | 22                  | 34                  | -                         | 2                     | 4                  | 7                 | N             | 1830           | -                | -                     |
| 46 | 31                  | 38                  | -                         | 1                     | 3                  | 9m                | N             | 3120           | -                | +/                    |
| 47 | 21                  | 28                  | 1/32                      | -                     | 1                  | 1                 | N             | 2800           | -                | +/                    |
| 48 | 24                  | 26                  | -                         | 1                     | 4                  | 7m                | N             | 1700           | +                | +                     |
| 49 | 44                  | 45                  | -                         | -                     | 5                  | 9m                | N             | 2400           | +/               | -                     |
| 50 | 19                  | 21                  | -                         | 1                     | 1                  | 4                 | N             | 2300           | -                | -                     |
| 51 | 39                  | 42                  | -                         | -                     | 4                  | 9m                | N             | 3700           | +                | -                     |
| 52 | 24                  | 32                  | -                         | -                     | 3                  | 9m                | C             | 3200           | +                | +/                    |
| 53 | 25                  | ?                   | ?                         | -                     | 1                  | ?                 | C             | ?              | +                | +/                    |
| 54 | 32                  | 42                  | -                         | 2                     | 12                 | 9m                | D             | 3900           | +/               | -                     |
| 55 | 25                  | 30                  | -                         | -                     | 2                  | 9m                | N             | 3790           | -                | +                     |
| 56 | 29                  | 31                  | -                         | 1                     | 4                  | 6m                | N             | 2750           | -                | -                     |
| 57 | 7                   | 40                  | -                         | 1                     | 4                  | 9m                | N             | 2000           | +/               | -                     |
| 58 | 22                  | 29                  | -                         | 1                     | 2                  | 4                 | C             | 4950           | +/               | -                     |
| 59 | 18                  | 22                  | -                         | -                     | 1                  | 9m                | N             | 2200           | -                | +/                    |
| 60 | 25                  | 22                  | -                         | 2                     | 1                  | 3                 | C             | 4050           | +                | -                     |
| 61 | 37                  | ?                   | -                         | -                     | 9                  | 9m                | C             | 5100           | +                | +/                    |
| 62 | 46                  | 35                  | -                         | 1                     | 2                  | 9m                | N             | 3300           | -                | -                     |
| 63 | 21                  | ?                   | -                         | -                     | 1                  | 9m                | F             | 2300           | +                | +/                    |
| 64 | 41                  | 46                  | -                         | 2                     | 11                 | 9m                | D             | ?              | +/               | -                     |
| 65 | 34                  | 35                  | -                         | -                     | 2                  | 9m                | N             | 3800           | -                | -                     |
| 66 | 29                  | 30                  | -                         | -                     | 1                  | 9m                | F             | 4500           | +                | -                     |

IDADE GESTACIONAL: M=MESES  
TIPO DE PARTO: N=NORMAL; C=CESÁREA; F=FORCEPS; D=DOMICILIAR  
SOFRIMENTO FETAL E FATORES DO AMBIENTE: (+)=POSITIVO; (-)=NEGATIVO; (+/-)=PROVAVEL