

**BC/22214**  
**IB/80731**

**Antonia Paula Marques-de-Faria**

***ESTUDO GENÉTICO-CLÍNICO DE  
DEFICIENTES MENTAIS SEM  
SÍNDROME DE DOWN***

Tese apresentada ao Instituto de  
Biologia da Universidade Estadual  
de Campinas para obtenção do grau  
de Doutor em Ciências Biológicas,  
na Área de Genética.

**Orientador**  
**Prof.Dr.Walter Pinto Júnior**

**Campinas**  
**1994**



**Antonia Paula Marques-de-Faria**

***ESTUDO GENÉTICO-CLÍNICO DE  
DEFICIENTES MENTAIS SEM  
SÍNDROME DE DOWN***

Tese apresentada ao Instituto de  
Biologia da Universidade Estadual  
de Campinas para obtenção do grau  
de Doutor em Ciências Biológicas,  
na Área de Genética.

**Orientador**  
**Prof.Dr.Walter Pinto Júnior**

**Campinas  
1994**

o exemplar corresponde à redação final  
tese defendida pelo(a) candidato(a)  
*Antonia Paula Marques-de-Faria*  
aprova pela Comissão Julgadora.

*Walter Pinto Júnior*  
01/07/94

|             |                                       |
|-------------|---------------------------------------|
| UNIDADE     | IB                                    |
| N.º CHAMADA | T/UNICAMP                             |
|             | M 348 e                               |
| V.          | EX                                    |
| DATA        | 22/2/94                               |
| HORA        | 236/94                                |
|             | <input checked="" type="checkbox"/> X |
| VALOR       | R\$ 11,00                             |
| DATA        | 12/08/94                              |
| N.º CDD     |                                       |

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA CENTRAL - UNICAMP**

CM.0005993-8

Marques de Faria, Antonia Paula  
Estudo genético-clínico de deficientes mentais sem síndrome de  
M348e Down / Antonia Paula Marques-de-Faria. -- Campinas, SP : [s.n.],  
1994.

Orientador: Walter Pinto Júnior.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto  
de Biologia.

1. Retardo mental. 2. Genética Médica. 3. Anormalidades cromossômicas. 4. Síndrome do cromossomo X frágil. 5. Erros inatos do metabolismo. 6. Consanguinidade. I. Pinto Junior, Walter.

II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Biologia

III. Título. 20. CDD -616.858 8 -616.042  
-574.873 22 -616.390 42 -575.133

**Índices para catálogo sistemático:**

1. Retardo mental 616.858 8
2. Genética Médica 616.042
3. Anormalidades cromossômicas 574.873 22
4. Síndrome do cromossomo X frágil 616.858 8
5. Erros inatos do metabolismo 616.390 42
6. Consanguinidade 575.133

*Para Lucas e André,  
presenças de luz e vigor,  
que tornam os meus dias  
mais vibrantes e felizes.*

## **AGRADECIMENTOS**

*Ao Prof. Dr. BERNARDO BEIGUELMAN, cuja constante inspiração motivou este trabalho, fato de fácil compreensão para os que o conhecem e sabem da importância de sua contribuição para o desenvolvimento da Genética Médica no Brasil.*

*Ao Prof. Dr. WALTER PINTO JÚNIOR, pela orientação, cordial e generosa, características de sua personalidade e, principalmente, por todo apoio e confiança demonstrados quanto à minha atuação em Genética Clínica.*

*À Profa.Dra. CHRISTINE HACKEL, pela orientação inicial e pela colaboração na interpretação dos exames citogenéticos.*

*Ao psicólogo ROBERTO BENEDITO DE PAIVA E SILVA, pela realização dos testes para avaliação do desempenho intelectual.*

*Ao biólogo PAULO LATUF FILHO, pela realização dos exames bioquímicos.*

*Aos técnicos ANTONIO CONCEIÇÃO COSTA, EDI LÚCIA SARTORATO, HENRY NORBERTO CIOLFI E JOSSIMAR APARECIDA ALVES DO NASCIMENTO, pela realização dos exames citogenéticos.*

*Ao analista de sistemas LUIS AUGUSTO TITARELLI AMIN, pela assessoria em informática.*

*Aos colegas do SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA DO DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP, pela colaboração no envio de pacientes.*

*À EQUIPE DA ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS DE ARARAS,SP, que tão gentil e prontamente me recebeu, dando apoio constante às minhas atividades na Instituição.*

***Ao DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA CLÍNICA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP, pela colaboração nos exames bioquímicos.***

***Ao SERVIÇO DE TRANSPORTE DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNICAMP.***

***A todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho***

***e, especialmente,***

***Ao DR. PLÍNIO CONTE DE FARIA JÚNIOR, meu marido, pelo fundamental apoio em nosso dia a dia.***

*Vanessa vem com flores e faz de cada retorno um acontecimento...*

*Vânia trouxe sapatinhos para o meu bebê, e com que expectativa Meiriane aguardou para saber se era menino ou menina! Ela e sua irmã Mariluce me contam, felizes, seus progressos no tricô e no aprendizado das tarefas domésticas...*

*Rodrigo e Rafael, chegam sempre bem dispostos, mesmo após um bom tempo de espera. E com que interesse acompanham os passos do exame físico...*

*Henrique me telefona, preocupado por que perdeu a consulta...*

*E José! Que surpresa quando, com singular elegância, me beija a mão em pleno corredor do ambulatório...*

*Na APAE de Araras, a classe se agita, enquanto observo rostos cheios de expectativa, aguardando a hora do exame. Quase todos se deixam levar, alguns confiantes, outros nem tanto...*

*No sítio Arco Íris, também em Araras (aliás, parabéns à APAE pela iniciativa pioneira!), causo alguma movimentação ao chegar, tirando alguns de sua atividade diária nas pequenas plantações, tão bem cuidadas! Mas logo já não sou mais uma estranha...*

*São uns poucos flagrantes do lado humano na rotina do atendimento clínico que foi a base deste trabalho.*

*Vivenci o esforço de muitos, tentando se integrar, e com dignidade, a uma sociedade que ainda tende a rejeitá-los. Me comove sua pureza de sentimentos e sua espontaneidade!*

*Com essa convivência pude aprender muito, também no plano pessoal, de modo que, se a análise é racional, a lembrança é permeada de emoção. A mesma emoção com que me dirijo a vocês, crianças e jovens que participaram deste trabalho, para expressar todo o meu respeito e a minha gratidão.*

# ÍNDICE

|                                                                                                                                               |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>I - INTRODUÇÃO</b>                                                                                                                         | 1   |
| 1: Definição, classificação e prevalência da deficiência mental                                                                               | 1   |
| 2: Etiologias genéticas da deficiência mental                                                                                                 | 7   |
| A. Aberrações cromossômicas                                                                                                                   | 7   |
| B. Heredopatias de transmissão monogênica                                                                                                     | 10  |
| C. Retardamento mental ligado ao sexo e a síndrome do cromossomo X frágil                                                                     | 11  |
| D. Etiologia multifatorial                                                                                                                    | 15  |
| 3: Etiologias não genéticas da deficiência mental                                                                                             | 16  |
| 4: Pesquisas genético-clínicas sobre deficiência mental vinculadas à UNICAMP                                                                  | 18  |
| <b>II - OBJETIVOS</b>                                                                                                                         | 21  |
| <b>III - CASUÍSTICA E MÉTODOS</b>                                                                                                             | 23  |
| 1: Seleção da amostra                                                                                                                         | 23  |
| 2: Avaliação do desempenho intelectual                                                                                                        | 25  |
| 3: Avaliação sócio-econômica                                                                                                                  | 26  |
| 4: Análise citogenética                                                                                                                       | 27  |
| A. Técnica para obtenção de metáfases em cultura de leucócitos favorecendo a expressão de sítios frágeis sensíveis ao folato                  | 27  |
| B. Técnica de coloração e bandamento cromossômico empregadas e número de metáfases analisadas                                                 | 27  |
| 5: Pesquisa de erros inatos do metabolismo                                                                                                    | 29  |
| 6: Análise estatística                                                                                                                        | 31  |
| 7: Processamento dos dados                                                                                                                    | 32  |
| <b>IV - RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>                                                                                                            | 33  |
| 1: Caracterização da casuística                                                                                                               | 33  |
| A. Razão de Sexo                                                                                                                              | 33  |
| B. Nível sócio-econômico                                                                                                                      | 36  |
| C. Dados anamnéticos indicativos de sofrimento fetal e/ou participação de fatores do ambiente possivelmente relacionados à deficiência mental | 39  |
| D. Recorrência familiar de retardamento mental                                                                                                | 39  |
| E. Média das idades materna e paterna por ocasião do nascimento                                                                               | 42  |
| F. Coeficiente médio de endocruzamento (F)                                                                                                    | 42  |
| G. Número médio de sinais dismórficos                                                                                                         | 45  |
| H. Análise do QI com relação a sexo, idade e número de sinais dismórficos                                                                     | 48  |
| 2: Resultados da análise cromossômica                                                                                                         | 52  |
| 3: Resultados da pesquisa de erros inatos do metabolismo                                                                                      | 58  |
| 4: Análise da amostra conforme o diagnóstico etiológico do retardamento mental                                                                | 59  |
| A. Aberrações cromossômicas                                                                                                                   | 65  |
| B. Retardamento mental ligado ao sexo e a síndrome do cromossomo X frágil                                                                     | 70  |
| C. Erros inatos do metabolismo                                                                                                                | 79  |
| D. Síndromes monogênicas nas quais se desconhece o efeito primário do gene                                                                    | 83  |
| E. Consangüinidade entre os genitores                                                                                                         | 86  |
| F. Etiologia multifatorial                                                                                                                    | 88  |
| G. Etiologias não genéticas                                                                                                                   | 89  |
| H. Etiologia indeterminada                                                                                                                    | 103 |

|                                                                                                                    |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5: Análise dos sinais dismórficos mais freqüentes nos grupos A, B e C.....                                         | 105        |
| 6: Análise dos sinais dismórficos conforme o diagnóstico etiológico.....                                           | 107        |
| A. Crises convulsivas e/ou alterações do EEG .....                                                                 | 107        |
| B. Análise comparativa dos sinais mais freqüentes com base nos<br>casos de etiologia indeterminada.....            | 110        |
| C. Análise do padrão de sinais dismórficos como indicador do<br>diagnóstico etiológico da deficiência mental ..... | 113        |
| <b>V - COMENTÁRIOS FINAIS E CONCLUSÕES.....</b>                                                                    | <b>116</b> |
| 1: Aspectos gerais da casuística analisada .....                                                                   | 116        |
| 2. Classificação da amostra quanto às etiologias da deficiência mental .....                                       | 119        |
| 3: Distribuição das etiologias genéticas da deficiência mental.....                                                | 120        |
| 4: Análise do padrão de distúrbios como indicador do diagnóstico etiológico.....                                   | 123        |
| <b>VI - SUMMARY .....</b>                                                                                          | <b>125</b> |
| <b>VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>                                                                      | <b>126</b> |
| <b>VIII - ANEXO 1: Ficha utilizada na observação clínica.....</b>                                                  | <b>137</b> |
| <b>IX - ANEXO 2: Relação dos sinais dismórficos mais freqüentemente<br/>    associados a cromossomopatias.....</b> | <b>143</b> |
| <b>X - ANEXO 3: Freqüência de sinais dismórficos nos grupos A, B e C. ....</b>                                     | <b>147</b> |

## I - INTRODUÇÃO

### **I - 1: Definição, classificação e prevalência da deficiência mental.**

A avaliação do paciente com deficiência mental e, principalmente, a orientação de sua família, representam o dia a dia da atividade clínica em Genética. E é com o estudo sistemático dessa característica, estimulado pelo trabalho assistencial, que constantemente nos surpreendemos com a variedade de distúrbios que têm o retardamento mental como principal manifestação, envolvendo os mais diversos aspectos clínicos e recursos diagnósticos. Isso fica bem claro nas palavras de Opitz (1984a), ao considerar que "pela complexidade de sua biologia e metodologia diagnóstica, o retardo mental serve de paradigma para toda a genética clínica".

Até a definição de deficiência mental não é simples, sendo um tema polêmico que pode ser abordado de muitas maneiras e abrange diferentes conceituações, relacionadas ao próprio conceito de inteligência. Trata-se de uma discussão fascinante mas, em termos práticos, não pertinente ao nosso trabalho. Sob esse ponto de vista, preferimos nos limitar à definição da Associação Americana de Deficiência Mental (AAMD, 1977) que identifica o retardamento mental como "um funcionamento intelectual geral significativamente abaixo da média, concomitante a déficits do comportamento adaptativo, e que se manifesta durante o período de desenvolvimento". Opitz (1984a) não se afasta desse conceito, quando diz que o retardamento mental relaciona-se ao atraso do desenvolvimento psicomotor durante a infância, independentemente dos mecanismos etiológicos, enquanto a deficiência mental deve significar o atraso acentuado da função mental do adulto, conseqüente ao retardamento mental. Levando em conta a dificuldade em reconhecer as situações para o emprego específico desses termos, eles serão utilizados como sinônimos no presente trabalho.

Quantificar o comprometimento intelectual, avaliar funções corticais superiores, verificar possíveis danos neurológicos setoriais, são procedimentos comumente empregados para a caracterização da deficiência mental. A maneira objetiva de classificá-la se baseia nos testes psicométricos para determinação do quociente intelectual (QI), a despeito de terem sido muito criticados no últimos 30 anos, talvez, em parte, pelo uso e interpretações inadequados (Fryers, 1987). Esses testes, cuja utilização foi revisada e justificada por Berger & Yule (1985), são considerados, atualmente, como instrumento imperfeito, porém satisfatório, para avaliar os indivíduos com relação ao seu potencial de inteligência.

É óbvio que a interpretação dos resultados desse tipo de teste é muito mais complexa do que o valor numérico obtido. No entanto, a classificação arbitrária dos indivíduos conforme o QI costuma ser a mais adotada devido à sua simplicidade. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 1978) são considerados como tendo inteligência limítrofe os indivíduos com QI entre 70 e 85, e como mentalmente retardados aqueles cujo QI é inferior a 70. Esses, por sua vez, podem ser classificados como portadores de retardamento mental leve (QI entre 50 e 70), moderado (QI entre 35 e 50), grave (QI entre 20 e 35) e profundo (QI inferior a 20). Entretanto, a maioria dos estudos populacionais limita-se em separar a oligofrenia em dois grandes grupos, o retardamento mental grave, que inclui as categorias profundo, grave e moderado, e o retardamento mental leve.

A incidência global de deficiência mental não é parâmetro estatístico adequado, devido à possibilidade de manifestação em diferentes faixas etárias, que vão desde o nascimento até a idade adulta (Fryers, 1987). O índice de prevalência é mais utilizado, embora sua determinação seja influenciada por diversos fatores como idade, sexo e características demográficas da região geográfica estudada.

Os indivíduos com retardamento mental grave, por exemplo, em sua maioria são identificados durante o primeiro ano de vida. Já os pouco afetados podem ser reconhecidos apenas em idade escolar, ou até absorvidos na comunidade sem serem diagnosticados, geralmente fazendo parte de classes sócio-econômicas menos favorecidas e/ou vivendo em circunstâncias marginais (Fryns, 1986). Por outro lado, enquanto os casos de retardamento mental grave são detectados em qualquer grupo social, rural ou urbano, os de atraso moderado são identificados com maior facilidade nas comunidades mais industrializadas e competitivas, por sua dificuldade de integração.

Ainda com relação ao nível sócio-econômico, observa-se que, enquanto o retardamento mental grave parece ter distribuição uniforme em todos os extratos sociais, os casos de deficiência mental leve são, predominantemente, oriundos de classes inferiores (Lamont, 1988).

E, quanto à região geográfica, em diferentes levantamentos populacionais, subestimativas da frequência de oligofrênicos podem decorrer da não inclusão de habitantes de zonas rurais e de regiões isoladas geograficamente (Lindsey & Russel, 1981).

A respeito do sexo, a maior frequência de retardamento mental em homens tem sido demonstrada desde os estudos de Penrose (1938). Tal fato, como será mencionado adiante, é atribuído ao considerável contingente de doenças associadas à deficiência mental cujo mecanismo de herança é recessivo ligado ao cromossomo X.

Em síntese, é importante ressaltar que os estudos sobre a prevalência do retardamento mental podem apresentar resultados variáveis, conforme as características amostrais, o que exige cuidado especial na generalização dos resultados (Zigler *et al.*, 1984).

No Brasil, segundo Krynsky (1983), não se dispõe de estimativas confiáveis, mas é provável que o número de deficientes mentais atinja 7 a 8% da população. Esse índice seria cerca de 3 vezes maior do que nos países desenvolvidos, onde são minimizados os efeitos de fatores do ambiente que podem estar associados ao retardamento mental, tais como a desnutrição protéico-calórica, as infecções do sistema nervoso central, a falta de assistência médica adequada durante a gestação e o parto. Em tais regiões estima-se que, pelo menos, 2% a 3% da população sejam mentalmente retardados. Nesse contingente, constituem minoria os casos de retardamento mental grave, cujo índice de prevalência está entre 3 a 5 por 1000, e é similar tanto nos países industrializados quanto nos em desenvolvimento (Gustavson *et al.*, 1977b; Elwood & Darragh, 1981; Fryns, 1986; Kiely, 1987). Estão incluídos nessa classificação, todos os indivíduos com QI inferior a 50 mas, mesmo entre os pesquisadores que subdividem os oligofrênicos em portadores de atraso moderado (QI entre 35 e 49), grave (QI entre 20 e 34) e profundo (QI inferior a 20), os índices encontrados foram de, respectivamente, 2 por 1000, 1,3 por 1000 e 0,4 por 1000, o que, no total, não diverge do valor global de 3 a 5 por 1000 (McLaren & Bryson, 1987).

Os casos de retardamento mental leve (QI entre 50 e 70), por sua vez, são maioria, com frequência de 7 a 8 vezes maior que as formas mais graves (QI inferior a 49) (Bundey & Carter, 1974; Milunsky, 1975; Crawford, 1982; Opitz, 1984a; Fryns, 1986; Bundey *et al.*, 1989). Entretanto, de acordo com revisão feita por McLaren & Bryson (1987), alguns estudos situam sua prevalência entre 3,7 a 5,9 por 1000, valores bem inferiores aos das estimativas de 2 a 3% previstas para a população geral. No entanto, vale ressaltar que a averiguação desse tipo de atraso é bem problemática pois, enquanto a maior parte das pesquisas utiliza dados de registro, uma parcela considerável de casos satisfatoriamente ajustados pode não ser diagnosticada.

Um aspecto importante nas pesquisas sobre deficiência mental diz respeito às suas etiologias, visto que uma conclusão diagnóstica pode ser útil em um número significativo de situações, permitindo o estabelecimento de programas terapêuticos racionais e/ou esquemas preventivos. No entanto, o diagnóstico etiológico do retardamento mental pode ser complexo, devido à heterogeneidade de fatores causais relacionados a essa alteração sendo que, em diversos estudos sobre o tema, uma proporção considerável de casos permanece com sua origem indeterminada, conforme os dados relacionados na Tabela I-1.

**TABELA I-1: Etiologias da deficiência mental em diferentes amostras  
(Valores percentuais)**

| Referência                                | Características da amostra                                                                   | Número | Etiologia |              |               |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------|--------------|---------------|
|                                           |                                                                                              |        | Genética  | Não Genética | Indeterminada |
| RETARDAMENTO MENTAL GRAVE                 |                                                                                              |        |           |              |               |
| Angeli & Kirman,1975<br>Inglaterra        | pacientes em instituições,<br>idade igual ou inferior<br>a 16 anos.                          | 698    | 21,5      | 27,6         | 50,9          |
| Elwood & Darragh,1981<br>Irlanda do Norte | pacientes em instituições ou<br>catalogados em serv.de saúde,<br>nascidos entre 1948 e 1973. | 4701   | 35,0      | 14,0         | 51,0          |
| Dereymaeker et al.,1988<br>Bélgica        | pacientes em instituições,<br>idades entre 4 e 44 anos.                                      | 158    | 36,1(*)   | 46,3(**)     | 17,7          |
| Gustavson et al.,1977a e b<br>Suécia      | pacientes catalogados em<br>serv. de saúde, idades<br>entre 5 e 16 anos.                     | 122    | 43,0      | 23,0         | 34,0          |
| Op't Hof et al., 1985<br>África do Sul    | pacientes em instituições,<br>idades entre 4 e 21 anos.                                      | 105    | 30,0      | 20,0         | 50,0          |
| RETARDAMENTO MENTAL MODERADO              |                                                                                              |        |           |              |               |
| Fryns et al., 1990a<br>Bélgica            | pacientes catalogados em<br>serviços de saúde,idades<br>entre 24 e 64 anos.                  | 262    | 34,4(*)   | 35,0(**)     | 30,5          |
| RETARDAMENTO MENTAL LEVE                  |                                                                                              |        |           |              |               |
| Blomquist et al., 1981<br>Suécia          | pacientes catalogados em<br>serviços de saúde, idades<br>entre 8 e 19 anos.                  | 171    | 31,0      | 22,0         | 47,0          |

(\*): consideradas como etiologia genética as cromossomopatias e as doenças com padrão de herança definido.

(\*\*): considerados como etiologia não genética os quadros de anomalias congênitas múltiplas de causa não definida, as malformações ou disfunções do sistema nervoso central de causa pré ou peri/natal, as infecções pré, peri e pós-natais e as condições associadas a danos cerebrais pós-natais.

Os demais autores classificam em etiologia genética (incluindo multifatorial), não genética e indeterminada, de forma genérica

Diferentes critérios têm sido propostos para classificar esses fatores causais, tais como pré, peri ou pós-natais, congênitos ou adquiridos, hereditários ou do ambiente, primários ou secundários, havendo, inclusive, uma lista de 10 categorias etiológicas, definidas pela Organização Mundial de Saúde na 9ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças (Tabela I-2).

Tais categorias são consideradas por Fryns (1986) como de difícil utilização, pela facilidade com que podem gerar erros de interpretação. Um sistema de classificação utilizado por esse e outros autores em vários estudos (Fryns *et al.*, 1986; Dereymaeker *et al.*, 1988; Fryns *et al.*, 1990) divide os deficientes mentais em seis grupos. No grupo I estão aqueles nos quais um fator etiológico constitucional pode ser diretamente responsabilizado pelo atraso intelectual, sendo especificadas quatro categorias, as anomalias cromossômicas, as doenças com padrão de herança mendeliano, os quadros de anomalias congênitas múltiplas de origem indeterminada e os desvios da morfogênese do sistema nervoso central. Nos demais grupos (II a VI), são incluídos, respectivamente, os pacientes com disfunções do sistema nervoso central de origem pré ou peri-natal, aqueles com diagnóstico confirmado de infecção pré ou pós-natal, os portadores de lesões cerebrais de origem pós-natal, os com psicose infantil e/ou síndrome de Rett, e os casos de origem não definida.

Apesar da especificidade desse esquema, ele acaba não divergindo muito dos que consideram dois grandes grupos de fatores etiológicos relacionados ao retardamento mental, os genéticos e os não genéticos ou ambientais, relacionados a seguir.

**TABELA I-2: Lista de fatores causais associados ao  
retardamento mental.  
(International classification of diseases, 1978)**

- 
- Infecções e intoxicações.
  - Traumatismos e agentes físicos.
  - Distúrbios do metabolismo, crescimento e nutrição.
  - Dano cerebral grave (pós-natal).
  - Doenças ou condições atribuídas a fatores pós-natais desconhecidos.
  - Anomalias cromossômicas.
  - Prematuridade.
  - Distúrbios psiquiátricos graves.
  - Privação sócio-cultural (ambiental)
  - Outros e inespecíficos.
-

## I-2: Etiologias genéticas da deficiência mental

### A. Aberrações cromossômicas

A alta associação entre as aberrações cromossômicas numéricas e estruturais, principalmente dos autossomos, e o retardamento mental é 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 as outras alterações têm incidência bastante heterogênea (Newton *et al.*, 1972a e b; Singh *et al.*, 1974; Sutherland *et al.*, 1976; Jacobs *et al.*, 1978; Gripenberg *et al.*, 1980; Blomquist *et al.*, 1981; Rasmussen *et al.*, 1982; Tajara *et al.*, 1982; Fryns *et al.*, 1984; Op't Hof *et al.*, 1985; Lamont *et al.*, 1986; Dereymaeker *et al.*, 1988; Schreppers-Tijdink *et al.*, 1988; Fryns *et al.*, 1990a). Essa variação relaciona-se, principalmente, às diferentes características das amostras analisadas. Por exemplo, entre os portadores de retardamento mental grave, as cromossomopatias autossômicas, com predominância da trissomia do cromossomo 21, são mais comuns do que as aberrações dos cromossomos sexuais que, por sua vez, prevalecem nas amostras de indivíduos com retardamento leve ou moderado.

Com relação aos sinais dismórficos, o que se constata, em grande parte das pesquisas, é o fato de não serem estabelecidos critérios para a indicação da análise citogenética, além do retardamento mental. Analisando os resultados finais de alguns desses estudos (Tabela I-3), verifica-se que a porcentagem de anomalias cromossômicas detectadas (incluindo autossomos e cromossomos sexuais) varia entre 7,6% e 39,3% e, quando são excluídos os casos em que se diagnosticou trissomia do cromossomo 21, a proporção de anomalias cromossômicas passa a oscilar entre 0,9% e 6,0%.

Por outro lado, ao serem analisados alguns estudos onde só foram incluídos casos de retardamento mental idiopático, ou nos quais somente foram selecionados para exame de cariótipo os oligofrênicos portadores de alguns sinais clínicos comumente associados a cromossomopatias, e excluídos os pacientes com síndrome de Down, a porcentagem de anomalias cromossômicas variou de 5,5 a 21,0% (Tabela I-4) (Erdtman *et al.*, 1975; Doyle *et al.*, 1976; Magnelli, 1976; Moghe *et al.*, 1981; Coco & Penchaszadeh, 1982; Marques-de-Faria, 1988). A maior proporção de aberrações cromossômicas, principalmente estruturais, detectadas em tais trabalhos, quando comparadas àquelas obtidas em amostras de oligofrêni-

TABELA I-3: Aberrações cromossômicas detectadas em diferentes amostras de deficientes mentais

| REFERÊNCIA                                  | Nº DE<br>PACIENTES | SÍNDROME |      | OUTRAS ABER. |     | ABER.CROM. |     | TOTAL      |      | TOTAL EXC.<br>S.DE DOWN | AMOSTRA<br>ESTUDADA            |
|---------------------------------------------|--------------------|----------|------|--------------|-----|------------|-----|------------|------|-------------------------|--------------------------------|
|                                             |                    | DE DOWN  |      | AUTOSSÔMICAS |     | SEXUAIS    |     | ABER.CROM. |      |                         |                                |
|                                             |                    | Nº       | %    | Nº           | %   | Nº         | %   | Nº         | %    | %                       |                                |
| Newton <i>et al.</i><br>(1972a,b)           | 1255               | 104      | 8,3  | 14           | 1,1 | 10         | 0,8 | 128        | 10,2 | 1,9                     | DM diversos<br>graus (>15a) .  |
| Singh <i>et al.</i><br>(1974)               | 504                | 89       | 17,7 | 11           | 2,2 | 10         | 2,0 | 110        | 21,9 | 4,2                     | Crianças com<br>QI<83.         |
| Sutherland <i>et al.</i><br>(1976)          | 588                | 73       | 12,4 | 12           | 2,0 | 5          | 0,9 | 90         | 15,3 | 2,9                     | DM diversos<br>graus(4-75a) .  |
| Jacobs <i>et al.</i><br>(1978)              | 475                | 40       | 8,4  | 14           | 3,0 | 3          | 0,6 | 57         | 12,0 | 3,6                     | DM diversos<br>graus (<27a) .  |
| Faed <i>et al.</i><br>(1979)                | 756                | 91       | 12,0 | 6            | 0,8 | 6          | 0,8 | 103        | 13,6 | 1,6                     | DM diversos<br>graus(2-73a) .  |
| Kondo <i>et al.</i><br>(1980)               | 449                | 33       | 7,3  | 1            | 0,2 | 3          | 0,7 | 37         | 8,2  | 0,9                     | DM diversos<br>graus e ids.    |
| Gripenberg <i>et al.</i><br>(1980)          | 1062               | 305      | 28,7 | 37           | 3,5 | 10         | 0,9 | 352        | 33,1 | 4,4                     | DM grave e/ou<br>mfm múltiplas |
| Blomquist <i>et al.</i><br>(1981)           | 171                | 11       | 6,4  | 2            | 1,2 | -          | -   | 13         | 7,6  | 1,2                     | DM leve<br>(8-19a)             |
| Rasmussen <i>et al.</i><br>(1982)           | 1905               | 281      | 14,8 | 45           | 2,4 | 35         | 1,8 | 361        | 19,0 | 4,2                     | DM diversos<br>graus e ids.    |
| Tajara <i>et al.</i><br>(1982)              | 84                 | 28       | 33,3 | 4            | 4,8 | 1          | 1,2 | 33         | 39,3 | 6,0                     | DM diversos<br>graus e ids.    |
| Fryns <i>et al.</i><br>(1984)               | 1991               | 295      | 14,8 | 59           | 3,6 | 12         | 0,6 | 366        | 18,4 | 3,6                     | DM leve ou<br>moderada.        |
| Op't Hof <i>et al.</i><br>(1985)            | 105                | 14       | 13,3 | 3            | 2,9 | 1          | 1,0 | 18         | 17,1 | 3,8                     | QI < 60 e<br>ids.diversas.     |
| Lamont <i>et al.</i><br>(1986)              | 166                | 2        | 1,2  | 4            | 2,4 | 3          | 1,8 | 9          | 5,4  | 4,2                     | Crianças com<br>DM leve.       |
| Dereymaeker <i>et al.</i><br>(1988)         | 158                | 15       | 9,5  | 7            | 4,4 | -          | -   | 22         | 13,9 | 4,4                     | DM grave<br>entre 4-44a.       |
| Schreppers-Tijdkink <i>et al.</i><br>(1988) | 1170               | 167      | 14,3 | 46           | 3,9 | 24         | 2,1 | 237        | 20,3 | 6,0                     | DM diversos<br>graus;adultos.  |
| Fryns <i>et al.</i><br>(1990)               | 262                | 43       | 16,4 | 2            | 0,8 | 1          | 0,4 | 46         | 17,6 | 1,2                     | DM moderada;<br>adultos.       |

OBS: DM- Deficiência mental; MFM- malformações

TABELA I-4: Aberrações cromossômicas em pacientes com múltiplos desvios da morfogênese e deficiência mental

| REFERÊNCIA                       | Nº DE<br>PACIENTES | ABER. CROM.<br>SEXUAIS |     | ANEUPLOIDIAS<br>AUTOSSÔMICAS |     | ABER. ESTRUT.<br>AUTOSSÔMICAS |      | OUTRAS |     | TOTAL |      | AMOSTRA<br>ESTUDADA                   |
|----------------------------------|--------------------|------------------------|-----|------------------------------|-----|-------------------------------|------|--------|-----|-------|------|---------------------------------------|
|                                  |                    | Nº                     | %   | Nº                           | %   | Nº                            | %    | Nº     | %   | Nº    | %    |                                       |
| Erdtmann <i>et al.</i><br>(1975) | 51                 | 1                      | 2,0 | 1                            | 2,0 | 3                             | 5,9  | -      | -   | 5     | 9,8  | DM e pelo menos<br>3 sinais.          |
| Magnelli (1976)                  | 50                 | -                      | -   | -                            | -   | 6                             | 12,0 | -      | -   | 6     | 12,0 | DM e pelo menos<br>3 sinais.          |
| Doyle (1976)                     | 90                 | 1                      | 1,1 | -                            | -   | 1                             | 1,1  | 3      | 3,3 | 5     | 5,5  | DM idiopático e<br>3 ou + sinais.     |
| Moghe <i>et al.</i><br>(1981)    | 74                 | 7                      | 9,4 | 1                            | 1,4 | 5                             | 6,8  | -      | -   | 13    | 17,6 | DM c/2 ou +sinais<br>menor ou 1 major |
| Marques-de-Faria<br>(1988)       | 66                 | 3                      | 4,5 | -                            | -   | 6                             | 9,1  | -      | -   | 9     | 13,6 | DM com 7 ou +<br>sinais.              |

OBS: DM- deficiência mental.

cos não submetidas à seleção mencionada, fala a favor da hipótese de que seria adequada uma definição de critérios clínicos para a indicação do exame de cariótipo entre os deficientes mentais.

## **B. Heredopatias de transmissão monogênica associadas ao retardamento mental**

Em recente revisão, que inclui a compilação das doenças de transmissão monogênica que têm algum tipo de conexão com o retardamento mental, Walhström (1990) menciona 503 entidades nosológicas, dentre as quais 142 já com mapeamento cromossômico, sendo 69 atribuídas a genes autossômicos e 73 a genes do cromossomo X.

Nesse grupo, merecem destaque os erros inatos do metabolismo pois, entre mais de trezentos descritos, cerca de uma centena relaciona-se a diferentes anormalidades bioquímicas, afetando principalmente o metabolismo de aminoácidos, ácidos orgânicos, lipídios e carboidratos complexos, que quase sempre interferem no desenvolvimento do sistema nervoso central e podem produzir diversas alterações neurológicas e somáticas, além da deficiência mental (vide, por exemplo, Scriver *et al.*, 1989).

É importante ressaltar que, apesar de numerosos, os erros metabólicos hereditários associados ao retardamento mental têm frequência bastante reduzida na população geral. No entanto, eles são relativamente mais comuns nos chamados grupos de risco, como nos casos de consangüinidade entre os genitores, visto que uma parcela considerável dessas alterações tem padrão de herança recessivo autossômico (Moore *et al.*, 1972; Thomas & Scott, 1973; Eldjarn *et al.*, 1975; Rosenberg, 1981; Kolodny & Cable, 1982; 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, caracteriza-se pela associação de anormalidades fenotípicas, mais ou menos constantes, com a deficiência mental. A maioria têm padrão de herança recessivo autossômico, existe um número considerável com padrão de herança recessivo ligado ao X e um contingente menor determinado de forma dominante autossômica (McKusick *et al.*, 1992). Nesse grupo merecem destaque os casos transmitidos por meio do cromossomo X, classificados como retardamento mental ligado ao sexo, ou ligado ao X (RMLX).

### **C. Retardamento mental ligado ao cromossomo X (RMLX) e a síndrome do cromossomo X frágil (SXF)**

O RMLX vem despertando o interesse dos pesquisadores nas últimas décadas, pois sua ocorrência justifica o excesso de homens que tem sido, sistematicamente, demonstrado em amostras de oligofrênicos desde o século passado (Penrose, 1938; Turner & Turner, 1974; Sena & Beiguelman, 1985; Sutherland & Hecht, 1985; Nussbaum & Ledbetter, 1988, entre outros).

Numerosas publicações descrevem genealogias nas quais a distribuição dos indivíduos afetados sugere herança ligada ao cromossomo X, tornando clara a participação de genes mutantes desse cromossomo na determinação da deficiência mental. As estimativas sobre a contribuição de tal contingente gênico, responsável pelo predomínio de oligofrênicos do sexo masculino, variam de 10 a 50% (Kerr *et al.*, 1991).

Entre os 209 genes já mapeados no cromossomo X (Human Gene Mapping 10, 1989), 86 estão relacionados a entidades nosológicas que se associam, ou têm como manifestação principal, o retardamento mental. A maior parte delas se caracteriza pela presença de anormalidades morfológicas, neurológicas e/ou bioquímicas (Arena & Lubs, 1991; Glass, 1991) e, apesar de numerosas, são individualmente raras e representam apenas uma pequena parcela dos casos que, em sua maioria, são classificados entre a SXF e o chamado RMLX inespecífico.

O RMLX inespecífico pode ser definido como uma redução intelectual não progressiva, com segregação sugestiva de herança ligada ao sexo, em pacientes sem dismorfismos ou outras evidências clínicas que possibilitem estabelecer uma hipótese diagnóstica específica. As estimativas da prevalência desse tipo de atraso intelectual são prejudicadas pois, na ausência de uma genealogia característica, ele acaba não sendo reconhecido, mas parecem ser próximas às da SXF (Webb *et al.*, 1986a; Kerr *et al.*, 1991).

A SXF representa cerca de 25% a 40% dos pacientes portadores de RMLX (Herbst & Miller, 1980; Opitz, 1986), com prevalência de, aproximadamente, 0,4 a 0,9 por 1000 indivíduos do sexo masculino, e 0,2 a 0,6 por 1000 mulheres (Gustavson *et al.*, 1986; Webb *et al.*, 1986b; Brown, 1990). Tais dados justificam que seja considerada a principal causa hereditária e a segunda fonte genética de retardamento mental, nessa última situação superada apenas pela síndrome de Down (Mayer *et al.*, 1985; Gustavson *et al.*, 1986; Nussbaum & Ledbetter, 1989), justificando a inclusão de sua pesquisa sistemática entre os portadores de deficiência mental de etiologia não definida (Turner *et al.*, 1980; Turner *et al.*, 1986).

A associação entre o RMLX e a presença de um sítio frágil raro, localizado na porção distal do braço longo desse cromossomo, caracterizando citogeneticamente a SXF, foi descrita por Lubs em 1969. Tal achado foi confirmado por Giraud *et al.* (1976) e Sutherland (1977; 1979), sendo que esse último autor demonstrou, também, a dependência do sítio frágil do cromossomo X, fra(X), em relação a diversas condições, entre elas a composição do meio de cultura, deficiente em ácido fólico. Daí sua classificação entre os chamados sítios frágeis sensíveis ao folato. É identificado como uma quebra cromatídica ou cromossômica entre as regiões Xq27-28, mais especificamente na região Xq27.3, conforme demonstraram Krawczun *et al.* (1985), utilizando técnica de alta resolução para a análise cromossômica. Em alguns casos, parece haver perda completa do segmento distal do cromossomo X.

Essa alteração cromossômica não é observada em todas as células e, 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 citológica da anomalia também é variável mas, em geral, costuma ser bem menor do que entre os homens (Howard-Peebles, 1980). Tal variação está, aparentemente, associada a fatores como idade e manifestações fenotípicas, além das alterações que podem ser atribuídas às próprias condições de cultura, conforme já foi mencionado. Na realidade, o mecanismo citogenético responsável pela expressão do fra(X) ainda não foi totalmente elucidado, mas parece envolver a disponibilidade de precursores da síntese de DNA (Oostra & Verkerk, 1992). Publicações atuais situam em torno de 4% o percentual limite para que o resultado da análise citogenética seja considerado positivo (Jacky *et al.*, 1991).

A aplicação de métodos para cultura e análise cromossômica, favoráveis à expressão do fra(X), permitiu que um considerável número de casos, previamente definidos como retardamento mental não específico, fossem reclassificados como SXF. Entre eles estão os incluídos na genealogia originalmente descrita por Martin e Bell, em 1943, cuja distribuição demonstra claramente uma forma de RMLX. Alguns afetados puderam ser estudados ao nível citogenético por Richards *et al.* (1981), e como representam o primeiro relato da entidade, ela também é conhecida pelo epônimo de síndrome de Martin-Bell.

Quanto ao quadro clínico, a principal característica da SXF é o retardamento mental que, entre os homens, costuma ser grave ou, predominantemente, moderado (QI entre 40 e 70), e leve ou limítrofe em cerca de um terço das mulheres. Além dessa alteração, outros sinais podem contribuir para o diagnóstico clínico, destacando-se o dismorfismo facial, as anomalias do pavilhão auricular e a macrorquidia, que não são patognomônicos e costumam se tornar mais evidentes a partir da puberdade (Sutherland & Hecht, 1985; Hagerman *et al.*, 1991).

Alguns aspectos incomuns dificultam a compreensão do mecanismo de herança do gene responsável pela SXF que, apesar de ser ligado ao X, não é considerado de efeito dominante ou recessivo. De acordo com Sherman *et al.* (1984), cerca de 20% dos homens identificados como portadores da mutação, com base na análise genealógica, são fenotipicamente normais e, em geral, não expressam o fra(X). Tais indivíduos transmitem a anomalia a suas filhas, igualmente assintomáticas, mas em cuja prole sempre ocorre algum caso de déficit intelectual. Entre as mulheres heterozigotas, aproximadamente 50% têm alguma manifestação da síndrome e, como já foi referido, perto de 30% apresentam retardamento mental. Vale também ressaltar que, ao contrário de outras entidades com herança ligada ao sexo, as mães de indivíduos afetados sempre são consideradas portadoras obrigatórias, pois não existem casos diretamente resultantes de mutações novas, mas em apenas metade delas o fra(X) é detectado (Sherman *et al.*, 1984; Shapiro, 1991).

Várias hipóteses foram formuladas para explicar esse padrão peculiar de herança, a maioria envolvendo um duplo processo, conforme mencionam Bell *et al.* (1991). Primeiramente haveria uma pré-mutação, por si só não responsável pelo fenótipo anormal. Em uma segunda fase, a passagem desse cromossomo X pela ovogênese, resultaria na transmissão de um cromossomo X portador da chamada mutação completa. Tal conversão envolveria fenômenos de recombinação (Pembrey *et al.*, 1985), multiplicação de seqüências de nucleotídeos próximas ou na região do sítio frágil (Nussbaum *et al.*, 1986), ou ainda o fenômeno da marca genômica ("imprinting") do DNA, possivelmente por metilação, o que poderia impedir a reativação de genes próximos à mutação (Laird, 1987).

Bell *et al.* (1991), aplicando técnica de microdissecção com marcadores próximos ao fra(X), chegaram a resultados considerados compatíveis com a expressão clínica associada à mutação completa, determinada pela expansão da pré-mutação na meiose feminina, e com a hipótese de Laird (1987), pois mostraram que a metilação do DNA, na região do sítio frágil, está associada ao quadro clínico. No entanto, segundo os mesmos autores, o mecanismo exato desse processo de metilação, bem como sua relação com a expressão clínica, continuavam obscuros.

Um dado importante para a compreensão dos mecanismos que envolvem a SXF foi o reconhecimento do gene FMR-1 (Fragile-X Mental Retardation) (Verkerk *et al.*, 1991), cuja anomalia funcional deve estar vinculada ao fenótipo anômalo (Jacobs, 1991; Webb, 1991). Demonstrações recentes indicam que, genotipicamente, o fra(X) é caracterizado por uma região instável de DNA, constituída por um aumento na seqüência de repetições de trinucleotídeos CGG, com número de cópias variável (Oberlé *et al.*, 1991), que estaria contida em um éxon do FMR-1. Tal gene parece não se expressar na SXF (Pieretti *et al.*, 1991) e,

como seu produto, já foi identificada uma proteína de função ainda indeterminada (Siomi *et al.*, 1993).

Evidências experimentais apontam a região instável como base molecular para o sítio frágil, cuja expressão citogenética estaria vinculada à multiplicação das trincas CGG ou, melhor dizendo, ao comprimento desse elemento instável que, por sua vez, atuaria na modulação da expressão clínica, conforme mencionam Yu *et al.* (1992). Esses autores estudaram 49 indivíduos com diagnóstico citogenético de fra(X), usando técnicas específicas para avaliação da região de instabilidade e da metilação no *locus* fra(X). Os resultados não favorecem a hipótese de Laird (1987), sendo que a constatação de correlação entre o comprimento do elemento instável com o fenótipo no sexo masculino, bem como com o nível de metilação, sugerem para Yu *et al.* (1992) que tal processo seja conseqüente à multiplicação de CGG. Portanto, a inativação do cromossomo X materno não teria, necessariamente, uma participação nas características da prole.

Abordando de maneira resumida os conceitos mais atuais sobre os aspectos moleculares do fra(X), temos que o cromossomo X normal contém número variável, porém estável, de seqüências repetidas CGG, envolvendo, em média, entre 6 e 54 pares de bases. Quando o número de repetições aumenta para uma proporção de 52 a 200, o indivíduo, ainda sem manifestações clínicas, é considerado portador da pré-mutação ou da chamada pequena inserção que, por sua vez, tende a aumentar em tamanho, especialmente com a passagem pela ovogênese, chegando a atingir 600 kb ou cerca de 200 cópias (Fu *et al.*, 1991; Jacobs, 1991; Yu *et al.*, 1992). O mecanismo e a freqüência desse fenômeno não estão definidos. Há uma associação bem estabelecida entre tamanho da inserção, marcador citogenético e fenótipo clínico, nos indivíduos do sexo masculino. Isso já não parece ocorrer no sexo feminino mas, possivelmente, deva depender de rigorosa reavaliação do desempenho intelectual e da análise citogenética entre as portadoras da inserção maior ou mutação completa.

Os crescentes avanços nas técnicas de genética molecular oferecem melhores perspectivas, mas ainda são muitos os pontos a serem elucidados para a compreensão dessa entidade, que foge aos padrões convencionais e é uma das mais instigantes descobertas da genética médica na atualidade. Os próximos passos nesse sentido parecem estar relacionados à melhor caracterização do gene FMR-1 e de seu produto e, também, ao estudo de outros sítios frágeis sensíveis ao folato (Yu *et al.*, 1992).

### **D. Etiologia multifatorial**

A etiologia multifatorial reflete a interação de fatores do ambiente e do genótipo havendo, freqüentemente, a participação de um sistema de herança poligênico. Parece ocorrer inibição no potencial de desenvolvimento da inteligência, determinada pelo efeito aditivo desses fatores, os quais, quando isolados, podem nem ser nocivos. Essa etiologia é, tradicionalmente, relacionada ao retardamento mental leve, que tem alta herdabilidade e, em geral, recorrência familiar, porém sem a distribuição sugestiva de herança mendeliana. Também nesses casos não são detectadas evidências clínicas ou laboratoriais capazes de caracterizar alguma entidade nosológica, quer seja ela determinada monogenicamente, quer associada a anomalia cromossômica ou, ainda, atribuída à ação deletéria de agentes exógenos (Czeizel, 1977; Nora & Fraser, 1985).

Diante disso, é comum que os casos de oligofrenia leve, na ausência de um fenótipo específico, sejam interpretados como de etiologia multifatorial. No entanto, essa hipótese deve ser analisada com cuidado e sempre após a avaliação completa de cada situação, para não se incorrer em erros de diagnóstico. Os casos costumam ser mais brandos do que aqueles determinados por cromossomopatias, genes mutantes, ou pela ação de fatores do ambiente mas, atualmente, com o considerável aumento na capacidade de serem identificados esses fatores específicos, é importante que eles sejam afastados antes de se estabelecer o diagnóstico da etiologia multifatorial (Lamont & Dennis, 1988). Isso reforça a necessidade da aplicação de metodologia criteriosa no estudo dos casos de oligofrenia, mesmo que essa seja de grau leve e os portadores não apresentem sinais dismórficos suficientes para a caracterização de algum quadro sindrômico.

### **I - 3: Etiologias não genéticas da deficiência mental**

A participação de fatores adversos do ambiente na determinação da deficiência mental tem sido objeto de diferentes pesquisas. Usualmente, esses fatores são classificados em pré, peri e pós-natais, de acordo com o seu período de atuação (Gustavson *et al.*, 1977b; Murti Rao, 1990). Dentre eles, têm particular interesse os que exercem seus efeitos a partir do segundo mês de vida intra-uterina até o segundo ano de vida, fase de especial suscetibilidade, por corresponder a de maior crescimento cerebral (Isaacson & Van Hartsveldt, 1978).

Entre os fatores que atuam no período pré-natal podem ser citados a idade materna avançada, a toxemia gravídica e as hemorragias durante a gestação, os abortamentos recentes e/ou múltiplos e a exposição da gestante a agentes teratogênicos. Com relação aos últimos, vale mencionar os físicos como a radiação e a hipertermia, os químicos como o álcool, a difenil-hidantoína, o metil-mercúrio e diversas outras substâncias, incluindo algumas utilizadas em tentativas de aborto, e os biológicos, nas infecções como a rubéola, a toxoplasmose, a sífilis e a citomegalovirose.

Diversas ocorrências peri-natais têm maior prevalência entre os oligofrênicos do que em indivíduos normais. Merecem menção o trabalho de parto prolongado, as distocias de apresentação, a hipoxia de qualquer grau, a idade gestacional inferior a 37 semanas, além de baixo peso ao nascimento, icterícia significativa e convulsões neonatais (Drillien, 1968; Gustavson *et al.*, 1977b; Hagberg *et al.*, 1981; Costeff *et al.*, 1983; Michelsson & Noronen, 1983).

Quanto aos fatores pós-natais, são freqüentemente mencionadas as infecções do sistema nervoso central como meningites e encefalites, os traumatismos cranianos, as convulsões e quaisquer condições que possam determinar perturbações cerebrais vasculares ou degenerativas. A desnutrição protéico-calórica, a assistência inadequada à criança por parte de seus pais ou responsáveis, a privação sócio-cultural, a hospitalização prolongada precoce e as hospitalizações múltiplas também devem ser considerados, pois interferem de forma negativa no desenvolvimento mental (Chase *et al.*, 1974; Das & Pivatto, 1976; Gustavson *et al.*, 1977b; Isaacson & Van Hartsveldt, 1978; Hagberg *et al.*, 1981; Costeff *et al.*, 1983).

Avaliando a ocorrência dos fatores patogênicos do ambiente em indivíduos portadores de deficiência mental, Costeff *et al.* (1983) verificaram que, pelo menos, sete fatores são significativamente mais freqüentes nesse grupo. Tais fatores são a ineficiência reprodutiva materna, as hemorragias durante a gestação, a toxemia gravídica, o sofrimento perinatal, a anoxia ou hipoxia perinatal, a icterícia neonatal e as convulsões durante o primeiro ano de

vida. Sobre a anoxia perinatal, vale mencionar que não há qualquer classificação na maioria dos trabalhos citados. Entretanto, segundo a conceituação neurológica atual, está bem caracterizada como entidade clínica relacionada à asfixia perinatal, a encefalopatia hipóxico-isquêmica, cuja classificação permite estabelecer melhor o prognóstico dos pacientes, pois esse depende do grau de agressão ao encéfalo (Funayama *et al.*, 1991).

Um aspecto importante a ser considerado, entre os fatores do ambiente relacionados à oligofrenia, é o das condições culturais e sócio-econômicas da população. Como já foi comentado anteriormente, a precariedade desses fatores costuma ser associada às formas brandas de retardamento mental. A esse respeito, no entanto, vale mencionar o estudo de Gillerot *et al.* (1990), sobre o chamado retardamento mental "sócio-cultural" familiar. Tais autores realmente verificaram um predomínio de oligofrênicos com características que se enquadram nesse conceito, ou seja, são portadores de retardamento mental leve, com exame físico normal e antecedentes de baixo nível cultural e econômico. Essa constatação não é, porém, a de maior interesse na pesquisa em questão. O que chama a atenção é o fato da amostra não ser homogênea e de que, em uma parcela considerável de casos, parece não existir um fator etiológico principal, mas sim uma combinação de fatores médicos, ambientais e genéticos, os quais, secundariamente, teriam atuado de forma adversa sobre o desenvolvimento psico-motor. Tal observação vem ressaltar a necessidade de que as etiologias da deficiência mental sejam investigadas com cuidado, mesmo entre os indivíduos com atraso intelectual não associado a um fenótipo específico e oriundos de extratos sociais menos favorecidos.

## **I - 4: Pesquisas genético-clínicas sobre deficiência mental vinculadas à UNICAMP**

As considerações iniciais demonstram, em parte, a complexidade clínica e etiológica da deficiência mental. Isso reforça a necessidade de que pesquisas sobre o assunto sejam realizadas segundo critérios previamente definidos, incluindo não somente a avaliação do desempenho intelectual e a padronização na obtenção dos dados de anamnese e exame físico, mas também a investigação diagnóstica complementar básica, contribuindo para melhor aproveitamento dos resultados.

No âmbito nacional, não são muitos os estudos genético-clínicos sobre o tema. Entre os vinculados à UNICAMP, estão os de Tajara *et al.*(1982) e Sena & Beiguelman (1985), que analisaram amostras de excepcionais procedentes de APAEs (Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais), evidenciando a necessidade de se iniciar uma investigação sistemática sobre as causas da deficiência mental em nosso meio.

Os resultados obtidos por Tajara *et al.*(1982), analisando a correlação cariótipo-fenótipo em 84 oligofrênicos portadores de pelo menos um sinal clínico associado a cromossomopatias, demonstraram que a presença desses sinais não implica, obrigatoriamente, na detecção de um cariótipo anômalo. Além disso, esses autores também verificaram que, com menos de sete sinais clínicos sugestivos de aberração cromossômica, a probabilidade de ser encontrada alguma alteração desse tipo é, praticamente, nula. Por outro lado, essa possibilidade aumentaria entre os indivíduos portadores de sete ou mais sinais dismórficos, além da deficiência mental.

Contudo, nessa amostra, os portadores da síndrome de Down são responsáveis por 33,3% das anormalidades cromossômicas detectadas. Quando esses pacientes são excluídos, a proporção de cromossomopatias (8,9%) não é representativa o suficiente para que se conclua quanto à necessidade, ou não, de serem definidos limites clínicos para a indicação do exame de cariótipo em deficientes mentais. Isso dependeria da análise citogenética de uma amostra ampliada, constituída por indivíduos não portadores da síndrome de Down e classificados de acordo com o número de sinais verificados no exame físico.

Os mesmos critérios clínicos utilizados por Tajara *et al.*(1982) foram considerados por Sena & Beiguelman (1985), ao analisarem 182 deficientes mentais, incluindo 34 com a síndrome de Down. Esses autores concluíram que, entre os oligofrênicos com menos de sete sinais clínicos associados a cromossomopatias, devem predominar as etiologias não genéticas ou do ambiente. Tal interpretação está relacionada ao fato de que, nesse grupo, foi observado

apenas discreto aumento da taxa de consangüinidade entre os genitores dos pacientes, menor variedade de sinais clínicos, maior QI médio e maior porcentagem de partos domiciliares. Já no outro grupo, constituído pelos oligofrênicos com pelo menos sete sinais clínicos sugestivos de anomalias cromossômicas, excluindo os portadores da síndrome de Down, Sena & Beiguelman (1985) verificaram uma expressiva elevação do coeficiente de consangüinidade entre os genitores desses pacientes e um maior percentual de partos hospitalares. Tais dados favorecem a hipótese de que, nesse último grupo, devem prevalecer as etiologias genéticas da deficiência mental, relacionadas à homozigose de genes com efeito recessivo.

O que merece destaque com relação à análise desses dois estudos (Tajara *et al.*, 1982; Sena & Beiguelman, 1985) é que eles se completam e sugerem haver uma maior variedade de causas genéticas entre os oligofrênicos com maior número de sinais dismórficos, seja pela maior incidência de cromossomopatias (Tajara *et al.*, 1982), seja pela de anomalias associadas a homozigose de genes com efeito recessivo (Sena & Beiguelman, 1985).

Tendo esses resultados como base, chegamos a estudar 66 oligofrênicos que não manifestavam a síndrome de Down e eram portadores de sete ou mais dismorfismos comumente associados a aberrações cromossômicas (Marques-de-Faria, 1988). Esses pacientes, em sua maioria com deficiência mental leve ou moderada (75,9%), foram submetidos a exame de cariótipo e testes para triagem de erros metabólicos hereditários. A proporção de casos com constituição cromossômica anômala foi alta (13,64%), sendo 2 portadores de cromossomos acessórios de origem não determinada, 4 com anomalias estruturais envolvendo os cromossomos 9, 15 e 18, além de 3 com alterações dos cromossomos sexuais. O fra(X) foi detectado em 3 (25%) dentre 12 pacientes selecionados para investigação devido à presença de sinais e/ou história familiar sugestiva. Quanto à pesquisa de erros inatos do metabolismo, em apenas um caso foi feita a hipótese diagnóstica de mucopolissacaridose tipo VII, posteriormente descartada pelo ensaio enzimático.

Entre as características da amostra em questão (Marques-de-Faria, 1988), merecem menção um desvio da razão de sexo favorecendo o masculino, que não chegou a ser significativo, possivelmente pelo tamanho amostral; uma correlação negativa significativa entre o QI e o número de sinais dismórficos, e um maior QI médio dos oligofrênicos com cariótipo normal, quando comparado ao dos portadores de cromossomopatias e sítio frágil do cromossomo X. Além disso, a média do número de sinais dismórficos nesses últimos pacientes não diferiu significativamente da verificada entre aqueles com cariótipo normal.

As conclusões desse trabalho (Marques-de-Faria, 1988) vêm reforçar a necessidade da aplicação do mesmo tipo de metodologia também em amostras de oligofrênicos com

menos de sete sinais dismórficos e a comparação final dos resultados obtidos, para verificar se realmente predominam as etiologias genéticas da deficiência mental no grupo com maior número de sinais. A confirmação dessa hipótese poderia justificar a utilização de um limite clínico, em torno de sete sinais dismórficos, para a indicação do exame de cariótipo nos casos de retardamento mental.

Um outro aspecto importante, discutido no mesmo estudo, é o da SXF, cuja incidência foi considerada alta (4,5%) e, dada a sua importância na gênese do retardamento mental, já reiteradamente demonstrada na literatura pertinente, não ficam dúvidas quanto à necessidade da inclusão de sua pesquisa sistemática nos estudos sobre as etiologias da deficiência mental, mesmo na ausência de características clínicas sugestivas de tal diagnóstico (Marques-de-Faria, 1988)

Quanto ao fato de não terem sido detectados erros inatos do metabolismo no estudo em questão, não é razão suficiente para deixar de se incentivar a pesquisa desse tipo de alteração entre os deficientes mentais, já que tal resultado pode ser atribuído ao tamanho amostral. O que seria importante verificar, no entanto, é se existe uma variação na incidência dessas anomalias, relacionada às características clínicas dos oligofrênicos. Isso poderia ser investigado pela inclusão de testes para triagem de erros metabólicos entre deficientes mentais, selecionados segundo a mesma metodologia proposta para o estudo cromossômico, com a separação de dois grupos de indivíduos, os com menos de sete ou aqueles com sete ou mais sinais dismórficos, além do retardamento mental.

## II - OBJETIVOS

Na presente pesquisa, frente às perspectivas criadas pelos trabalhos de Tajara *et al.* (1982), Sena & Beiguelman (1985) e Marques-de-Faria (1988), foi realizado um estudo genético-clínico complementado pela análise do cariótipo com pesquisa de sítio frágil no cromossomo X, e por exames bioquímicos para a triagem de erros inatos do metabolismo, em uma amostra de deficientes mentais não portadores da síndrome de Down e com características semelhantes às aquelas analisadas pelos referidos autores. Essa amostra foi obtida entre indivíduos matriculados em APAEs ou instituições congêneres, os quais, em sua maioria, têm QI entre 20 e 85, não apresentam déficit motor grave, são treináveis, educáveis e semi-dependentes, sendo propostos os seguintes objetivos:

1. Selecionar dois grupos de deficientes mentais de acordo com a presença, ou não, de pelo menos sete sinais dismórficos comumente associados a cromossomopatias.
2. Caracterizar os dois grupos conforme os critérios relacionados a seguir:
  - a) Razão de sexo.
  - b) Condição sócio-econômica.
  - c) Dados anamnésticos indicativos de sofrimento fetal e/ou exposição a fatores patogênicos do ambiente, ocorrência de abortos e/ou natimortos na irmandade, duração da gestação, tipo de parto e peso ao nascimento.
  - d) Recorrência familiar de retardamento mental.
  - e) Idade dos genitores por ocasião do nascimento.
  - f) Consangüinidade entre os genitores.
  - g) Número médio de sinais dismórficos.
  - h) Nível de QI conforme sexo, idade e número de sinais dismórficos.
3. Realizar sistematicamente o exame de cariótipo, complementado pela pesquisa do fra(X), bem como os testes rotineiros para triagem de erros inatos do metabolismo, nos pacientes dos dois grupos.

4. Verificar a distribuição dos pacientes conforme a etiologia do retardamento mental, classificando-a em genética, não genética e indeterminada, analisando comparativamente os dois grupos.
5. Determinar a frequência das etiologias genéticas, procurando especificá-las, verificando sua distribuição e fazendo uma análise comparativa entre os dois grupos.
6. Estimar a frequência dos principais fatores patogênicos reconhecidos no ambiente, fazendo uma análise comparativa entre os casos de etiologia genética e os atribuídos a causas não genéticas.
7. Determinar a frequência geral de sinais dismórficos, discriminar os mais comuns entre eles, e correlacionar com o diagnóstico etiológico, quando for possível estabelecê-lo.
8. Comparar os resultados com os da literatura, em especial aqueles obtidos por Tajara *et al.* (1982) e Sena & Beiguelman (1985), tendo como finalidade principal verificar se as etiologias genéticas de deficiência mental predominam, ou não, entre os indivíduos com sete ou mais sinais dismórficos comumente associados a cromossomopatias.

### III - CASUÍSTICA E MÉTODOS

#### III - 1: Seleção da amostra

A amostra total é composta por 170 pacientes, distribuídos nos grupos A, B e C, selecionados segundo os critérios especificados a seguir.

Entre agosto de 1988 e julho de 1991, os indivíduos não portadores de síndrome de Down, com idade superior a 5 anos, encaminhados ao ambulatório de Genética Médica do Hospital de Clínicas da UNICAMP por retardamento mental de etiologia não esclarecida, foram sistematicamente submetidos a avaliação clínica e psicológica, testes para triagem de erros inatos do metabolismo e exame de cariótipo com pesquisa de fra(X). Dentre os oligofrênicos assim investigados, 85 puderam ser incluídos na presente amostra. Além desses, foi possível aplicar a mesma metodologia a 27 alunos da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de Araras, SP, totalizando 112 pacientes. Vale mencionar que, nas duas instituições, os selecionados mostravam condições similares, sendo educáveis, treináveis e semi-dependentes nas atividades de vida diária.

Para orientar a coleta de informações na observação clínica, foi utilizada uma ficha codificada (Anexo 1). Os dados anamnéticos foram obtidos junto aos genitores (preferencialmente a mãe) ou aos responsáveis pelos pacientes, sendo incluídos a identificação do caso-índice e de seus genitores, o nível sócio-econômico da família, os antecedentes clínicos maternos e paternos, a história obstétrica materna, as condições gerais do caso-índice ao nascimento, as características de seu desenvolvimento neuromotor, passado mórbido, ocorrência de crises convulsivas e escolaridade. Nos antecedentes familiares, foram enfatizados os aspectos do interrogatório relacionados à ocorrência de outros casos de retardamento mental, principalmente os que tivessem semelhanças clínicas com o caso-índice e os de etiologia não esclarecida. No exame físico, foi dada especial atenção à presença de sinais dismórficos, os quais estão relacionados no Anexo 2.

A análise dos dados assim obtidos permitiu a separação dos oligofrênicos em dois grupos, os com menos de sete e os com sete ou mais sinais, além do retardamento mental, designados como A e B, respectivamente. No grupo A, foram incluídos 56 indivíduos, sendo 32 do sexo masculino e 24 do feminino, com idades entre 5 e 24 anos. E, no grupo B, também composto por 56 pacientes, foram incluídos 35 do sexo masculino e 21 do sexo feminino, com idades variando de 5 a 27 anos.

Sobre o grupo B, é importante mencionar que os pacientes foram selecionados segundo os mesmos critérios utilizados em trabalho anterior da autora (Marques-de-Faria, 1988), exceção feita à pesquisa rotineira do fra(X), na ocasião restrita aos casos com história familiar e/ou quadro clínico sugestivo dessa entidade. Tal amostra era constituída, originalmente, por 66 oligofrênicos, passando para 65 devido à retirada de um paciente cujo irmão, portador da SXF, já fora incluído. Dentre esses 65, apenas 7 (4 homens e 3 mulheres) puderam ser revistos e submetidos à pesquisa do fra(X), sendo incluídos no presente trabalho. Quanto aos 58 restantes, 35 deles selecionados na APAE de Araras, SP, e 23 no ambulatório de Genética do Hospital de Clínicas da UNICAMP, não vimos impedimento técnico em definir um outro grupo, designado por C, composto por 35 homens e 23 mulheres com idades variando entre 5 e 37 anos, que poderia ser de utilidade na análise da distribuição de outras etiologias do retardamento mental, que não a SXF.

Ainda quanto ao exame físico, cumpre assinalar que a maioria dos distorismos detectados é constituída por anomalias *minor* e, em apenas pequena parcela foram constatadas alterações *major* ou malformações propriamente ditas. Tal distinção se faz necessária porque malformações ou disrupções são características qualitativas, que permitem a separação dos indivíduos em classes mutuamente exclusivas, ou seja, o indivíduo é ou não portador, não sendo admitidas graduações. Por outro lado, as anomalias *minor* do desenvolvimento podem ser graduadas e, muitas vezes, é bem difícil distinguir entre o que seria um distorismo *minor* de grau leve e uma variante normal da população (Opitz, 1984b). Como as variantes normais são familiares, enquanto as anomalias *minor* não costumam sê-lo, uma forma de esclarecer eventuais dúvidas a respeito seria o exame dos parentes consangüíneos. Essa definição é necessária para evitar sub ou super-estimativas dos sinais que compõem o quadro clínico. No entanto, a avaliação de outros membros da família não pôde ser feita sistematicamente, devido à dificuldade de comparecimento ao ambulatório, principalmente por obstáculos relacionados às condições sócio-econômicas. Diante disso, optou-se por averiguar a ocorrência de possíveis similaridades entre os pacientes e seus familiares, por meio de informações fornecidas pelos genitores ou responsáveis, eventualmente complementadas por documentação fotográfica. Apenas foram computados os sinais que puderam ser efetivamente interpretados como anomalias *minor*, não sendo considerados aqueles que, pelas pequenas proporções, pudessem ter passado despercebidos, caso presentes em outros membros da família.

### III - 2: Avaliação do desempenho intelectual

Foi possível determinar o quociente intelectual em 132 pacientes. No caso dos alunos da APAE de Araras, SP, tal dado foi fornecido pelo setor de Psicologia da referida instituição. Já os pacientes encaminhados ao ambulatório de Genética do Hospital de Clínicas da UNICAMP foram, em sua maioria, avaliados no setor de Psicologia do próprio serviço.

A análise do desempenho intelectual foi feita, na maior parte dos casos, por meio do teste Columbia (Burgmeister *et al.*, 1959). Esse teste, a despeito de algumas limitações e de ser inadequado após os 12 anos, é adotado pela maioria das APAEs e instituições congêneres, pelo baixo custo e facilidade de aplicação. Por seu intermédio, é obtida a idade mental do indivíduo, sendo o QI (quociente intelectual) resultante da divisão desse valor pela idade cronológica (em meses), multiplicado por 100. Nos casos duvidosos com relação ao grau de comprometimento intelectual, foi também aplicado o teste WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children) (Wechsler, 1955), para comparação dos resultados.

Alguns problemas relacionados ao retardamento mental, como alterações de comportamento e dificuldade de comunicação, impossibilitaram a aplicação do teste de QI em 21 pacientes. Entretanto, como a oligofrenia era evidente, eles não foram excluídos da amostra. Também foram incluídos outros 17 indivíduos que não puderam comparecer para a avaliação quantitativa mas que, em termos qualitativos, já haviam sido classificados como portadores de deficiência mental.

Entre os deficientes mentais adultos, os resultados obtidos podem estar aquém da real capacidade intelectual, pois o teste Columbia é inadequado para indivíduos que ultrapassaram a faixa etária dos 12 anos. No presente trabalho, a classificação do grau de oligofrenia desse grupo de pacientes se baseou, quando possível, no resultado do último teste, aplicado antes de ser atingida a idade em questão, e também na avaliação qualitativa do desempenho intelectual.

A classificação dos pacientes, de acordo com os valores observados para o QI, seguiu os critérios da Organização Mundial de Saúde (1978), que estabelece as categorias de inteligência limítrofe (QI entre 70 e 85), deficiência mental leve (QI entre 50 e 70), moderada (QI entre 35 e 50), grave (QI entre 20 e 35) e profunda (QI inferior a 20).

### **III - 3: Avaliação sócio-econômica**

Os pacientes foram classificados com base na renda *per capita*, obtida pela divisão entre o total dos vencimentos da família, transformado em salários mínimos, e o número de pessoas dependentes desse rendimento.

### **III - 4: Análise citogenética**

#### **A. Técnica para obtenção de metáfases em cultura de leucócitos favorecendo a expressão dos sítios frágeis sensíveis ao folato.**

Todos os indivíduos que constituem a amostra foram submetidos a venopunção, para a realização do exame de cariótipo, por meio de cultura temporária de leucócitos do sangue periférico (adaptada de Moorehead *et al.*, 1960). Nos 112 pacientes dos grupos A e B, além de 12 do grupo C, a análise cromossômica foi complementada pela pesquisa do fra(X), sendo levados em conta os diversos fatores que, aparentemente, favorecem a expressão dos sítios frágeis sensíveis ao folato (Sutherland, 1977, 1979; Lejeune *et al.*, 1982).

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, aos quais foi acrescentada fitohemaglutinina CULTILAB. A proporção de soro fetal bovino foi reduzida para 5% e o pH do meio controlado, no início da cultura, sendo elevado para 7,5 - 7,8, às custas de NaOH 0,1M. As culturas sempre foram feitas em duplicata e interrompidas após cerca de 96 horas de incubação a 37°C. O tempo de exposição à colquicina SIGMA® 4x10M (0,1ml) variou de 30 a 40 minutos, não ultrapassando o limite de 60 minutos. Apesar de a maior exposição à colquicina favorecer a condensação cromossômica, estado que facilita a visualização do fra(X) (Krawczun *et al.*, 1986), a opção foi de evitar chegar a esse limite, pelo prejuízo na análise rotineira em preparações submetidas a técnicas de bandamento.

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 1ml dessa solução, por cinco vezes, com intervalos de 10 minutos, durante período de 50 minutos. Para a fixação, foi empregada solução de metanol- ácido acético glacial, nas proporções de 3:1, respectivamente.

#### **B. Técnicas de coloração e bandamento cromossômico empregadas e número de metáfases analisadas.**

As preparações obtidas foram submetidas a coloração usual com Giemsa (Merck®) e a técnicas de bandamento G (Sanchez *et al.*, 1973) e Q (Caspersson *et al.*,

1973). Para a melhor caracterização de eventuais aberrações e/ou variantes cromossômicas estruturais, também houve disponibilidade para aplicação de técnicas para produção de bandas C (Sumner, 1972) e R (Dutrillaux *et al.*, 1973).

As lâminas coradas de forma usual foram utilizadas na pesquisa do fra(X), sendo analisadas, em média, 100 metáfases nos pacientes do sexo masculino, e 200 nos do sexo feminino (Sutherland & Hecht, 1985; Jacky *et al.*, 1991). Frente a um cromossomo do grupo C com sítio frágil na região distal do 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, possibilitando a distinção de lesões como o sítio frágil comum ou constitutivo localizado na porção distal do braço longo do cromossomo 6. Além disso, o bandamento cromossômico permitiu a diferenciação com outro sítio frágil sensível ao folato, localizado em região Xq27.2, cuja descrição recente (Sutherland & Baker, 1990) motivou a revisão dos casos anteriormente considerados positivos ou duvidosos.

Em uma primeira instância foram considerados portadores do fra(X) todos os pacientes com 2% ou mais de positividade, levando em conta os dados de Howard-Peebles (1980), que situam a expressão citogenética do fra(X) em torno de 2 a 3% nas mulheres. Posteriormente, foram revistos alguns casos, já com base em critérios mais atuais, que estipulam em 4% o limite para a interpretação positiva da pesquisa do fra(X) (Jacky *et al.*, 1991). Quando os níveis permaneciam baixos após nova análise, os resultados eram interpretados à luz das características fenotípicas e/ou da história familiar. Sendo assim, nos pacientes sem quadro clínico sugestivo, com frequência inferior a 4%, que não puderam ser reanalisados, o resultado foi considerado negativo.

Já nas preparações coradas conforme técnicas de bandamento G e/ou Q era analisado um número mínimo de 16 metáfases em cada caso, o que determina a probabilidade de 81,5% para a detecção de mosaicismo com até 10% de células anômalas. Havendo suposição de mixoploidia, esse número era elevado para 50, aumentando em cerca de 99% a probabilidade de serem identificados mosaicos de até 10% (Otto, 1982).

### III - 5: Pesquisa de erros inatos do metabolismo

Para a triagem de erros inatos do metabolismo, os pacientes foram submetidos a bateria de testes que, se não permitem a definição de anomalias enzimáticas específicas, podem indicar a via metabólica comprometida em várias condições associadas ao retardamento mental, direcionando a investigação diagnóstica. Tais testes são, em sua maioria, qualitativos, colorimétricos ou de turvação, não exigem aparelhagem especial e podem ser feitos em amostras de urina fresca ou congelada.

As amostras dos pacientes selecionados na APAE de Araras, SP, foram obtidas após a orientação dos responsáveis sobre as condições adequadas de coleta e armazenamento, enquanto os avaliados no Hospital de Clínicas da UNICAMP eram encaminhados ao setor de coleta do laboratório de Patologia Clínica. Os exames foram processados em parte na Unidade de Genética Bioquímica do Departamento de Genética Médica, ou diretamente no setor de Líquidos Biológicos do Departamento de Patologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

A metodologia utilizada nos testes seguiu a padronização técnica estabelecida no Departamento de Genética Médica, sendo anotadas, inicialmente, as alterações de cor e odor, assim como a verificação de densidade, pH, presença de proteínas, glicose, corpos cetônicos, bilirrubina e sangue, com a utilização de fita reagente especial (BILI-LABSTIX ou N-MULTISTIX). Após tais procedimentos, eram então processadas as reações rotineiramente incluídas na triagem de erros inatos do metabolismo, baseadas nos métodos descritos por Renuart (1966), Buist (1968), Davidsohn & Henry (1974) e Thomas & Howell (1973), as quais são especificadas a seguir:

**Reação de Benedict** (1909), para substâncias redutoras, utilizada para pesquisa de açúcares simples na urina.

**Reação da dinitrofenil-hidrazina (DNPH)**, (Penrose & Quastel, 1937), para a detecção de alfa-ceto-ácidos, a qual é positiva em diversas aminoacidúrias e nas cetonúrias.

**Reação da ninidrina** (Buist, 1968), utilizada para a pesquisa de aminoacidúrias em geral.

**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. Permite a triagem de anomalias metabólicas como a fenilcetonúria, a tirosinose, a leucinose, a histidinemia e a acidose láctica.

**Reação do nitrosonaftol** (Perry *et al.*, 1966), que detecta aumentos da concentração urinária da tirosina e seus metabólitos.

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

**Reação do azul de toluidina** (Berry & Spinanger, 1960), específica para mucopolissacaridoses.

**Reação da albumina bovina ácida** (Dorfman, 1958), específica para mucopolissacaridoses.

**Reação do brometo de cetil-trimetil-amônio (CTAB)** (Renuart, 1966), que é positiva nas mucopolissacaridoses.

**Reação de Erlich** (Watson & Hawkinson, 1947), que indica urobilinogênio e porfobilinogênio na urina.

Quando algum desses testes iniciais se mostrava alterado, era solicitada nova amostra de urina para repetição do exame e posterior decisão quanto à continuidade da investigação diagnóstica, mediante cromatografia ou eletroforese específicas para as substâncias que, mais provavelmente, fossem responsáveis pelas alterações em questão. Quando necessários, tais exames foram realizados no laboratório de Genética Bioquímica do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, havendo ainda a disponibilidade de envio de material ao Centro Regional para Pesquisa de Erros Inatos do Metabolismo, da Unidade de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS.

### III - 6: Análise Estatística

As proporções obtidas para as diversas variáveis analisadas no presente estudo foram comparadas por meio da aplicação de testes de qui-quadrado em tabelas de contingência, com o nível de significância fixado em 5%. Sendo necessário, nas situações que envolviam a comparação de duas classes alternativas, foi feita a correção de Yates (Yates, 1934) (cf.Beiguelman, 1988).

Para a comparação entre dois valores médios foi aplicado o teste  $t$  de Student, após a verificação de que as variâncias amostrais não diferiam significativamente ao nível de 5%, por meio do cálculo de  $F$ . Quando se fez necessário comparar mais de duas médias simultaneamente, foi utilizado o método da análise da variância, modelo inteiramente casualizado (cf.Beiguelman, 1988).

Para estimar a correlação entre duas variáveis foi utilizado o coeficiente de correlação simples ( $r$ ), que teve sua significância verificada por meio de um  $t$  com  $n-2$  graus de liberdade, calculado a partir da fórmula proposta por Fisher (1950) (cf.Beiguelman, 1988).

### **III -7: Processamento dos dados**

O processamento dos dados foi feito mediante programa elaborado em linguagem Clipper V5.01 (Nantucket ®, Nantucket Corporation, Los Angeles, 1991). Tal programa teve como principal objetivo facilitar o uso e a comparação das informações contidas no banco de dados, para os três grupos que constituem a totalidade da amostra. Esse tipo de abordagem se mostrou particularmente adequado à análise dos sinais dismórficos, tanto de forma genérica, quanto discriminada, a partir da separação dos indivíduos em subgrupos específicos, determinados com base no diagnóstico etiológico.

## IV - RESULTADOS E DISCUSSÃO

### IV-1: Caracterização da casuística

Foram examinados 170 deficientes mentais sem síndrome de Down, distribuídos nos grupos A, B e C. Pertencem ao grupo A, os pacientes com menos de sete sinais dismórficos, além do déficit intelectual e, aos grupos B e C, aqueles com sete ou mais sinais. Os dois primeiros (A e B) representam a amostra avaliada segundo a metodologia proposta neste trabalho, a qual inclui a investigação citogenética do fra(X) em todos os pacientes. Já o grupo C corresponde a outra amostra de oligofrênicos estudada pela autora (Marques-de-Faria, 1988), composta por indivíduos com características clínicas semelhantes às do B, porém com a pesquisa do fra(X) restrita aos casos cujo quadro clínico e/ou história familiar eram sugestivos da SXF. Como isso poderia prejudicar a verificação da frequência dessa anomalia específica no referido grupo, ele não foi analisado com tal finalidade, mas pôde ser útil para a observação da distribuição de outras etiologias da deficiência mental, tanto genéticas quanto não genéticas.

Os resultados de maior relevância para a caracterização da casuística serão apresentados a seguir, nos itens A a H, considerando os grupos A, B e C ou, eventualmente, a associação B + C, ainda sem a especificação do diagnóstico etiológico.

#### A. Razão de sexo

A distribuição dos 170 oligofrênicos, de acordo com o sexo, nos grupos A, B e C, encontra-se na Tabela IV-1. Nota-se nesses três segmentos um predomínio do sexo masculino, que não chega a ser significativo, mas passa a sê-lo na associação B e C ( $\chi^2_{(1)} = 5,482$ ;  $P < 0,02$ ), bem como para a totalidade da amostra ( $\chi^2_{(1)} = 6,406$ ;  $P < 0,01$ ), mesmo após a correção de Yates.

Esse desvio da razão de sexo não causa estranheza pois, de acordo com Turner & Turner (1974), desde 1938, quando Penrose observou um excesso de homens entre os 1280 oligofrênicos por ele estudados, isso vem sendo sistematicamente verificado na maioria das pesquisas subseqüentes entre deficientes mentais. Alguns desses estudos estão relacionados na Tabela IV-2.

Apesar das várias hipóteses anteriormente elaboradas para justificar a maior frequência de retardamento mental no sexo masculino, como a institucionalização

TABELA IV-1: DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DOS GRUPOS A, B E C SEGUNDO O SEXO. (Os valores percentuais estão entre parenteses)

| GRUPO | MASCULINO  | FEMININO  | TOTAL | $\chi^2$ ; 1G.l. |
|-------|------------|-----------|-------|------------------|
| A     | 32 (57,1)  | 24 (42,9) | 56    | 1,143            |
| B     | 35 (62,5)  | 21 (37,5) | 56    | 3,500            |
| C     | 35 (60,3)  | 23 (39,7) | 58    | 2,483            |
| B + C | 70 (61,4)  | 44 (38,6) | 114   | 5,482*           |
| TOTAL | 102 (60,0) | 68 (40,0) | 170   | 6,406**          |

\*:  $P < 0,02$

\*\* :  $P < 0,01$

**TABELA IV-2: RAZÃO DE SEXO EM DIFERENTES AMOSTRAS DE DEFICIENTES MENTAIS. (\*=diferença sexual não significativa)**

| AUTOR                            | Nº HOMENS   | Nº MULHERES | RAZÃO DE SEXO |
|----------------------------------|-------------|-------------|---------------|
| Midwinter (1972)                 | 845         | 739         | 1,14          |
| Newton et al. (1972a,b)          | 632         | 519         | 1,22          |
| Bundey & Carter (1974)           | 103         | 76          | 1,35*         |
| Angeli & Kirman (1975)           | 400         | 298         | 1,34          |
| Erdtmann et al. (1975)           | 32          | 19          | 1,68*         |
| Gustavson et al. (1977a)         | 65          | 57          | 1,14*         |
| Sutherland et al. (1976)         | 330         | 258         | 1,28          |
| Jacobs et al. (1978)             | 420         | 282         | 1,50          |
| Gripenberg et al. (1980)         | 627         | 435         | 1,44          |
| Blomquist et al. (1981)          | 110         | 61          | 1,80          |
| Rasmussen et al. (1982)          | 1190        | 967         | 1,23          |
| Tajara et al. (1982).            | 54          | 30          | 1,80          |
| Fryns et al. (1984)              | 1223        | 937         | 1,30          |
| Sena & Beiguelman (1985)         | 112         | 70          | 1,60          |
| Lamont et al. (1986)             | 166         | 96          | 1,73          |
| Tengström & Autio (1987)         | 49          | 36          | 1,36*         |
| Schreppers-Tijdink et al. (1988) | 721         | 449         | 1,60          |
| Benassi et al. (1990)            | 226         | 128         | 1,76          |
| Molteno et al. (1990)            | 615         | 519         | 1,18          |
| Presente trabalho                | 102         | 68          | 1,50          |
| <b>TOTAL</b>                     | <b>8022</b> | <b>6044</b> | <b>1,34</b>   |

preferencial, devido à maior expectativa familiar em relação à adaptação e ao sucesso social dos indivíduos desse sexo, atualmente não existem dúvidas sobre sua origem, associada aos numerosos genes mutantes do cromossomo X envolvidos na determinação de retardamento mental, conforme comentamos na parte introdutória deste trabalho.

Outro dado que pode ser verificado na Tabela IV-3 é que a distribuição dos deficientes mentais nas diferentes faixas etárias independe do sexo (Grupo A:  $\chi^2_{(2)}=2,698$ ;  $0,20<P<0,30$ ; Grupo B:  $\chi^2_{(2)}= 3,211$ ;  $0,20<P<0,30$ ; Grupo C:  $\chi^2_{(3)}= 0,834$ ;  $0,80<P<0,90$ ; Total:  $\chi^2_{(3)}= 3,438$ ;  $0,30<P<0,50$ ).

## B. Nível sócio-econômico

Com relação ao nível sócio-econômico, foram 50 os casos informativos no grupo A, sendo maior a concentração de famílias (70%) na faixa de renda *per capita* inferior a 1 salário mínimo. Houve 26% entre 1 e 3 salários e apenas 4% com renda superior a 3 salários mínimos. Entre os 70% com renda *per capita* inferior a 1 salário mínimo, 2,9% estavam na faixa inferior a 0,25 do salário, 37,1% entre 0,25 e 0,50, 31,4% entre 0,50 e 0,75, e 28,6% entre 0,75 e 1 salário.

No grupo B, em 45 casos informativos, a distribuição foi semelhante, com 64,4% dos pacientes tendo renda *per capita* inferior a 1 salário mínimo, 33,4% entre 1 e 3 salários, e 2,2% com renda de 3 ou mais salários mínimos. Na faixa de maior frequência, 10,3% dos pacientes tiveram renda inferior a 0,25 do salário mínimo, 51,7% situam-se entre 0,25 e 0,50 do salário, 27,6% entre 0,50 e 0,75, e 10,3% estiveram acima de 0,75 do salário mínimo.

Quanto ao grupo C, havendo 46 casos informativos na ocasião, 82,6% dos pacientes situaram-se em famílias com renda *per capita* inferior a 1 salário mínimo, sendo 15,8% com renda inferior a 0,25 do salário, 28,9% variando entre 0,25 e 0,50, 39,5% entre 0,50 e 0,75, e 15,8% com renda entre 0,75 e 1 salário mínimo. Tiveram renda *per capita* variando entre 1 e 3 salários, ou ainda superior a 3 salários, respectivamente 15,2% e 2,2% dos oligofrênicos que compuseram o referido grupo.

Na Tabela IV-4 esses resultados estão apresentados de forma simplificada, considerando os casos com renda *per capita* inferior a 1 salário mínimo, ou ainda igual ou superior a tal valor de referência. Pode se observar que as proporções são semelhantes ( $\chi^2_{(2)}=3,963$ ;  $0,10<P<0,20$ ), o que permite aceitar a hipótese de que as três amostras em questão são constituídas por indivíduos com nível sócio-econômico similar e, sob esse aspecto, predominantemente oriundos de extrato mais baixo da população. Também quando é analisada comparativamente a distribuição dos pacientes cuja renda *per capita* é inferior a 1 salário, conforme esse valor se encontre abaixo de 0,25, entre 0,25 e 0,50, ou 0,50 e 0,75,

TABELA IV-3:DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DOS GRUPOS  
A, B E C SEGUNDO O SEXO E A FAIXA  
ETÁRIA ASSINALADA EM ANOS.  
(Os valores percentuais estão entre parenteses)

| GRUPO | SEXO | 5-10      | 10-15     | 15-20     | 20-25    | >25     | TOTAL |
|-------|------|-----------|-----------|-----------|----------|---------|-------|
| A     | M    | 16 (50,0) | 13 (40,6) | 1 (3,1)   | 2 (6,3)  | 0       | 32    |
|       | F    | 17 (70,8) | 5 (20,8)  | 2 (8,3)   | 0        | 0       | 24    |
|       | M+F  | 33 (58,9) | 18 (32,1) | 3 (5,4)   | 2 (3,6)  | 0       | 56    |
| B     | M    | 19 (54,3) | 14 (40,0) | 1 (2,9)   | 0        | 1 (2,9) | 35    |
|       | F    | 12 (57,1) | 5 (23,8)  | 1 (4,8)   | 2 (9,5)  | 1 (4,8) | 21    |
|       | M+F  | 31 (55,4) | 19 (33,9) | 2 (3,6)   | 2 (3,6)  | 2 (3,6) | 56    |
| C     | M    | 12 (34,3) | 13 (37,1) | 6 (17,1)  | 2 (5,7)  | 2 (5,7) | 35    |
|       | F    | 6 (26,1)  | 8 (34,8)  | 5 (21,7)  | 4 (17,4) | 0       | 23    |
|       | M+F  | 18 (31,0) | 21 (36,2) | 11 (19,0) | 6 (10,3) | 2 (3,4) | 58    |
| TOTAL | M    | 47 (46,1) | 40 (39,2) | 8 (7,8)   | 4 (3,9)  | 3 (2,9) | 102   |
|       | F    | 35 (51,5) | 18 (26,5) | 8 (11,8)  | 6 (8,8)  | 1 (1,5) | 68    |
|       | M+F  | 82 (48,2) | 58 (34,1) | 16 (9,4)  | 10 (5,9) | 4 (2,3) | 170   |

TABELA IV-4: DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DOS GRUPOS A, B E C DE ACORDO COM A RENDA FAMILIAR PER CAPITA EXPRESSA EM SALÁRIOS MÍNIMOS (S.M.).  
(Os valores percentuais estão entre parenteses)

| GRUPO | < 1 S.M.   | > 1 S.M.  | TOTAL |
|-------|------------|-----------|-------|
| A     | 35 (70,0)  | 15 (30,0) | 50    |
| B     | 29 (64,4)  | 16 (35,6) | 45    |
| C     | 38 (82,6)  | 8 (17,4)  | 46    |
| TOTAL | 102 (72,3) | 39 (27,7) | 141   |

ou ainda entre 0,75 até 1 salário, não foram observadas diferenças significativas ( $\chi^2_{(6)}=9,214$ ;  $0,10 < P < 0,20$ )

### **C. Dados anamnéticos indicativos de sofrimento fetal e/ou participação de fatores do ambiente possivelmente relacionados à deficiência mental**

Na Tabela IV-5, foram reunidos alguns dados anamnéticos que sugerem a participação de fatores não genéticos na determinação da deficiência mental. Foram considerados, especificamente, idade materna ao nascimento igual ou superior a 35 anos, ocorrência de abortos e/ou natimortos em relação ao total de gestações, prematuridade (período gestacional igual ou inferior a 8 meses), baixo peso ao nascimento em gravidez a termo (inferior a 2500g), ocorrência de sofrimento fetal pré ou perinatal, além de exposição a fatores do ambiente capazes de exercer influência negativa sobre o desenvolvimento neuropsicomotor, tanto no período pré-natal quanto após o nascimento. E, com relação a essas variáveis, não foram observadas diferenças significativas para os três grupos como um todo. Cumpre mencionar que o número de pacientes varia conforme o dado analisado pois, em algumas situações, as informações fornecidas não puderam ser completas.

### **D. Recorrência familiar de retardamento mental**

Quando havia informação de recorrência de retardamento mental na família, os demais parentes afetados eram classificados, de acordo com o grau de consanguinidade, em parentes de primeiro grau (pais e/ou irmãos;  $r$  (coeficiente de consanguinidade)=1/2), segundo grau (meio-irmãos, tios e sobrinhos, primos duplos em primeiro grau;  $r=1/4$ ), terceiro grau (primos em primeiro grau, meio-tios e meio-sobrinhos;  $r=1/8$ ) e quarto grau (primos em segundo grau;  $r=1/16$ ). Não foram considerados os casos em que a consanguinidade com o caso-índice ultrapassava o coeficiente de primos em segundo grau.

A frequência de casos em que houve recorrência, bem como a especificação do grau de parentesco, nos grupos A, B e C, se encontra na Tabela IV-6. Nela pode ser verificado que as proporções obtidas não apresentam diferenças significativas, considerando o sexo, em cada um dos grupos (Grupo A:  $\chi^2_{(1)}=0,008$ ;  $0,90 < P < 0,95$ ; Grupo B:  $\chi^2_{(1)}=0,210$ ;  $0,50 < P < 0,70$ ; Grupo C:  $\chi^2_{(1)}=0,234$ ;  $0,50 < P < 0,70$ ). Além disso, a comparação entre o número total de pacientes com e sem recorrência familiar de retardamento mental foi similar nos três grupos ( $\chi^2_{(2)}=1,534$ ;  $0,30 < P < 0,50$ ). É oportuno apenas destacar que, apesar de não significativa, houve uma maior porcentagem de recorrência familiar entre os pacientes do

TABELA IV-5: DADOS ANAMNÉSTICOS RELATIVOS AOS GRUPOS A, B E C, INCLUINDO ANTECEDENTES GESTACIONAIS E EXPOSIÇÃO A FATORES DELETÉRIOS DO AMBIENTE NOS PERÍODOS PRÉ E PÓS-NATAL. (Os valores percentuais estão entre parênteses)

| TIPO DE INFORMAÇÃO                              | GRUPO A                  | GRUPO B                 | GRUPO C                 | $\chi^2$                      |
|-------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Idade materna igual ou superior a 35 anos       | 4<br>(7,4)<br>n=54       | 9<br>(16,4)<br>n=55     | 10<br>(18,2)<br>n=55    | 2,999<br>2G.L.<br>0,20<P<0,30 |
| Abortos e/ou natimortos sobre o nº de gestações | 23/226<br>(10,2)<br>n=55 | 21/233<br>(9,0)<br>n=55 | 20/254<br>(7,9)<br>n=57 | 0,777<br>2G.L.<br>0,50<P<0,70 |
| Prematuridade                                   | 5<br>(9,1)<br>n=55       | 6<br>(11,1)<br>n=54     | 6<br>(11,1)<br>n=54     | 0,159<br>2G.L.<br>0,90<P<0,95 |
| Baixo peso ao nascimento em gestação a termo    | 4<br>(7,7)<br>n=52       | 11<br>(22,0)<br>n=50    | 12<br>(22,6)<br>n=53    | 5,154<br>2G.L.<br>0,10<P<0,05 |
| Parto domiciliar                                | 1<br>(1,8)<br>n=56       | 2<br>(3,6)<br>n=55      | 4<br>(7,0)<br>n=57      | 1,994<br>2G.L.<br>0,30<P<0,50 |
| Sofrimento fetal                                | 15<br>(27,3)<br>n=55     | 21<br>(37,5)<br>n=56    | 16<br>(27,6)<br>n=58    | 1,782<br>2G.L.<br>0,30<P<0,50 |
| Fatores do ambiente                             | 7<br>(12,5)<br>n=56      | 11<br>(19,6)<br>n=56    | 12<br>(31,0)<br>n=58    | 1,544<br>2G.L.<br>0,30<P<0,50 |

TABELA IV-6: DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DOS GRUPOS A, B E C SEGUNDO O SEXO E O GRAU DE PARENTESCO CONSANGÜÍNEO COM OUTROS CASOS DE DEFICIÊNCIA MENTAL. (Os valores percentuais estão entre parenteses)

| GRUPO | SEXO | G R A U D E P A R E N T E S C O |           |           |           |          | TOTAL |
|-------|------|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------|-------|
|       |      | 0                               | 1º        | 2º        | 3º        | 4º       |       |
| A     | M    | 12 (38,7)                       | 12 (38,7) | 4 (12,9)  | 2 (6,5)   | 1 (3,2)  | 31    |
|       | F    | 9 (37,5)                        | 8 (33,3)  | 4 (16,7)  | 2 (8,3)   | 1 (4,2)  | 24    |
|       | M+F  | 21 (38,2)                       | 20 (36,4) | 8 (14,5)  | 4 (7,3)   | 2 (3,6)  | 55    |
| B     | M    | 18 (51,4)                       | 6 (17,1)  | 6 (17,1)  | 2 (5,7)   | 3 (8,6)  | 35    |
|       | F    | 9 (45,0)                        | 3 (15,0)  | 1 (5,0)   | 5 (25,0)  | 2 (10,0) | 20    |
|       | M+F  | 27 (49,1)                       | 9 (16,4)  | 7 (12,7)  | 7 (12,7)  | 5 (9,1)  | 55    |
| C     | M    | 17 (50,0)                       | 8 (23,5)  | 2 (5,9)   | 4 (11,8)  | 3 (8,8)  | 34    |
|       | F    | 10 (43,5)                       | 8 (34,8)  | 0         | 2 (8,7)   | 3 (13,0) | 23    |
|       | M+F  | 27 (47,4)                       | 16 (28,1) | 2 (3,5)   | 6 (10,5)  | 6 (10,5) | 57    |
| TOTAL | M    | 47 (47,0)                       | 26 (26,0) | 12 (12,0) | 8 (8,0)   | 7 (7,0)  | 100   |
|       | F    | 28 (41,8)                       | 19 (28,4) | 5 (7,5)   | 9 (13,4)  | 6 (8,9)  | 67    |
|       | M+F  | 75 (44,9)                       | 45 (26,9) | 17 (10,2) | 17 (10,2) | 13 (7,8) | 167   |

grupo A que, como será demonstrado adiante, é aquele com maior concentração de portadores de deficiência mental de etiologia multifatorial, caracterizada pela presença de casos semelhantes entre parentes em primeiro grau.

### **E. Média das idades materna e paterna por ocasião do nascimento**

A idade materna média por ocasião do nascimento dos pacientes que compõem o grupo A foi de  $\bar{x}=27,0$  com  $s=5,943$ , em 54 casos informativos, sendo que 4 mães tinham 35 anos ou mais nessa época. Sobre a idade paterna, a média foi de  $\bar{x}=30,6$  com  $s=6,016$ , em 51 casos informativos, sendo o valor máximo 44 anos.

No grupo B, a idade materna média foi de  $\bar{x}=27,7$  com  $s=6,939$ , em 55 casos informativos, havendo 9 mães com 35 anos ou mais na época do nascimento. Já a média da idade paterna foi de  $\bar{x}=31,6$  com  $s=8,168$ , sendo 52 os casos informativos. Em 2 deles, a idade era igual ou superior a 50 anos.

E, quanto ao grupo C, a média da idade materna foi de  $\bar{x}=27,5$  com  $s=7,292$ , para 55 casos informativos, sendo que, em 10 pacientes, as mães contavam 35 anos ou mais na época do nascimento, enquanto a idade paterna média foi de  $\bar{x}=30,8$  com  $s=7,810$ , em 52 casos informativos, havendo apenas 1 indivíduo cujo pai tinha mais de 50 anos.

Além desses resultados, similares para os três grupos, a distribuição dos oligofrênicos, especificamente segundo a idade materna ao nascimento, também mostrou proporções semelhantes, como pode ser observado na Tabela IV-7 ( $\chi^2_{(8)} = 9,921$ ;  $0,20 < P < 0,30$ ).

Ainda quanto à idade materna, vale mencionar que os valores médios obtidos para os grupos A, B e C também não foram significativamente diferentes do verificado em amostra de caucasóides da região de Campinas, SP, no período de 1950 a 1969, segundo os dados de Beiguelman & Villaroel-Herrera (1993), apresentados na Tabela IV-8.

### **F. Coeficiente médio de endocruzamento (F)**

A verificação de alguns casamentos consanguíneos nos três grupos que constituem a amostra analisada, permitiu o cálculo do coeficiente de endocruzamento ( $f$ ) para os filhos desses casais e a estimativa do coeficiente médio de endocruzamento ( $F$ ) nos referidos grupos.

Para o grupo A, o valor obtido foi de  $F=0,00463$ , pela constatação de 3 casais de primos em primeiro grau e 2 casais de primos em segundo grau, entre 54 casos informativos. No grupo B, foi observado  $F=0,00234$ , havendo 2 casais de primos em primeiro grau e 1 de primos em quinto grau, em 54 casos informativos. Quanto ao grupo C, com a verificação de

**TABELA IV-7: DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DOS GRUPOS A, B E C SEGUNDO A IDADE MATERNA POR OCASIÃO DE SEU NASCIMENTO. (Os valores percentuais estão entre parenteses)**

| GRUPO        | IDADE MATERNA |              |              |              |             |            | TOTAL |
|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|-------------|------------|-------|
|              | <20           | 20-25        | 25-30        | 30-35        | 35-40       | 40-45      |       |
| <b>A</b>     | 7<br>(13,0)   | 11<br>(20,4) | 15<br>(27,8) | 17<br>(31,5) | 3<br>(5,5)  | 1<br>(1,8) | 54    |
| <b>B</b>     | 5<br>(9,1)    | 16<br>(29,1) | 17<br>(31,0) | 8<br>(14,5)  | 4<br>(7,3)  | 4<br>(7,3) | 55    |
| <b>C</b>     | 6<br>(10,9)   | 18<br>(32,7) | 11<br>(20,0) | 10<br>(18,2) | 6<br>(10,9) | 3<br>(5,4) | 55    |
| <b>TOTAL</b> | 18<br>(11,0)  | 45<br>(27,4) | 43<br>(26,2) | 35<br>(21,3) | 13<br>(7,9) | 8<br>(4,9) | 164   |

TABELA IV-8: COMPARAÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DE IDADE MATERNA PARA OS GRUPOS A, B E C, EM RELAÇÃO AO OBTIDO EM AMOSTRA DE CAUCASÓIDES BRASILEIROS NO PERÍODO DE 1950-1965, NA REGIÃO DE CAMPINAS, SP (Beiguelman & Villarroel-Herrera, 1993) ( $\bar{x}=26,6$ ;  $s=5,91$ ;  $n=10912$ )

| GRUPO | Nº  | IDADE MATERNA |       | t                      |
|-------|-----|---------------|-------|------------------------|
|       |     | $\bar{x}$     | s     |                        |
| A     | 54  | 27,0          | 5,943 | 0,493<br>(0,60<P<0,70) |
| B     | 55  | 27,7          | 6,939 | 1,174<br>(0,20<P<0,30) |
| C     | 55  | 27,5          | 7,292 | 0,914<br>(0,30<P<0,40) |
| TOTAL | 164 | 27,4          | 6,718 | 1,516<br>(0,10<P<0,20) |

2 casais de primos em primeiro grau, 3 de primos em terceiro e 2 de primos em quinto grau, para 57 casos informativos, o valor obtido foi de  $F=0,00315$ . Considerando ainda o total da amostra, com 15 casais consanguíneos, sendo 7 primos em primeiro grau, 2 em segundo, 3 em terceiro e 3 em quinto grau, o valor de  $F$  foi de 0,0034.

Tais resultados em parte se assemelham aos referidos por Sena & Beiguelman (1985), também para uma amostra de oligofrênicos, mas divergem de outros observados em diferentes amostras, como os obtidos pela análise dos registros de casamentos religiosos em Curitiba,PR (Freire-Maia, 1957; Fonseca & Freire-Maia, 1970; De Bassi, 1983) e em recém-nascidos de Curitiba,PR (Pilotto *et al.*, 1993), conforme demonstra a Tabela IV-9.

### G. Número médio de sinais dismórficos

O número médio de sinais dismórficos, nos 56 pacientes que compõem o grupo A, foi de  $\bar{x}=4,4$  com  $s=1,387$ , variando entre o mínimo de 1 e o máximo de 6. No grupo B, o valor encontrado para essa variável foi de  $\bar{x}=10,7$  com  $s=2,872$ , para um mínimo de 7 e um máximo de 18 sinais, enquanto no grupo C, constituído por 58 indivíduos, a média de sinais foi de  $\bar{x}=11,1$  com  $s=2,875$ , sendo 7 e 19, respectivamente, os valores mínimo e máximo. E, para os 170 casos que correspondem ao total da amostra, a média de dismorfismos foi de  $\bar{x}=8,8$  com  $s=3,923$ .

Levando em conta o sexo, a média do número de sinais detectados entre 24 pacientes do sexo feminino do grupo A, foi de  $\bar{x}=4,3$  com  $s=1,517$ . Para os 32 indivíduos do sexo masculino, o valor médio observado nesse grupo foi de  $\bar{x}=4,6$  com  $s=1,293$ . Tais médias não diferem significativamente ( $t_{(54)} = 0,779$ ;  $0,40 < P < 0,50$ ). O mesmo não ocorre no grupo B, no qual a média de sinais verificados em 21 mulheres foi de  $\bar{x}=9,7$  com  $s=1,623$ , e entre 35 homens foi de  $\bar{x}=11,3$  com  $s=3,278$ , sendo determinado  $F_{(34;20)}=4,079$ , que é superior ao  $F_{C(34;20)} = 2,3$ , indicando heterogeneidade amostral. Quanto ao grupo C, a média de  $\bar{x}=11,1$  foi igual nos dois sexos, com  $s=2,865$  para os 23 pacientes do sexo feminino e  $s=2,924$  para os 35 do sexo masculino, sendo o valor de  $F_{(34;22)}=1,042$ , inferior ao  $F_{C(34;22)}=2,3$ , o que confirma a similaridade entre as duas amostras.

Contudo, a análise da distribuição da frequência de oligofrênicos divididos em classes, de acordo com o número de sinais, e levando em conta o sexo, não mostrou diferenças significativas nos três grupos (Tabela IV-10) (Grupo A:  $\chi^2_{(2)}=0,473$ ;  $0,70 < P < 0,80$ ; Grupo B:  $\chi^2_{(4)}=8,033$ ;  $0,05 < P < 0,10$ ; Grupo C:  $\chi^2_{(4)}=4,802$ ;  $0,30 < P < 0,50$ ).

TABELA IV-9: COEFICIENTE MÉDIO DE ENDOCRUZAMENTO OBSERVADO NA PRESENTE AMOSTRA E EM OUTROS ESTUDOS ENVOLVENDO REGISTROS DE CASAMENTOS RELIGIOSOS, DEFICIENTES MENTAIS E RECÉM-NASCIDOS DE ALGUMAS AMOSTRAS DE POPULAÇÕES BRASILEIRAS.

| REFERÊNCIA                      | CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA                                  | F       |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------|
| Freire-Maia<br>(1957)           | Diocese de Curitiba, PR.                                    | 0,00112 |
| Fonseca & Freire-Maia<br>(1970) | Diocese de Curitiba, PR                                     | 0,00043 |
| De Bassi<br>(1983)              | 4 paróquias de Curitiba, PR                                 | 0,00021 |
| Pilotto et al.<br>(1993)        | Recém-natos de Curitiba, PR<br>(Hospital Universitário)     | 0,001   |
| Sena & Beiguelman<br>(1985)     | Deficientes mentais com menos<br>de sete sinais dismórficos | 0,0017  |
| Sena & Beiguelman<br>(1985)     | Deficientes mentais com sete<br>ou mais sinais dismórficos  | 0,0041  |
| Presente estudo                 | GRUPO A                                                     | 0,0046  |
|                                 | GRUPO B                                                     | 0,0023  |
|                                 | GRUPO C                                                     | 0,0031  |
|                                 | TOTAL                                                       | 0,0034  |

TABELA IV-10: DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE SINAIS NOS GRUPOS A, B E C DE ACORDO COM O SEXO. (Os valores percentuais estão entre parenteses)

| GRUPO A |          |           |           |       |  |  |
|---------|----------|-----------|-----------|-------|--|--|
| SEXO    | 1-3      | 3-5       | 5-7       | TOTAL |  |  |
| F       | 3 (12,5) | 7 (29,2)  | 14 (58,3) | 24    |  |  |
| M       | 3 (9,4)  | 12 (37,5) | 17 (53,1) | 32    |  |  |
| M+F     | 6 (10,7) | 19 (33,9) | 31 (55,4) | 56    |  |  |

  

| GRUPO B |           |           |           |          |          |       |
|---------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|-------|
| SEXO    | 7-9       | 9-11      | 11-13     | 13-15    | 15ou+    | TOTAL |
| F       | 5 (23,8)  | 10 (47,6) | 5 (23,8)  | 1 (4,8)  | 0        | 21    |
| M       | 8 (22,9)  | 7 (20,0)  | 9 (25,7)  | 5 (14,3) | 6 (17,1) | 35    |
| M+F     | 13 (23,2) | 17 (30,4) | 14 (25,0) | 6 (10,7) | 6 (10,7) | 56    |

  

| GRUPO C |          |           |           |          |          |       |
|---------|----------|-----------|-----------|----------|----------|-------|
| SEXO    | 7-9      | 9-11      | 11-13     | 13-15    | 15ou+    | TOTAL |
| F       | 4 (17,4) | 6 (26,1)  | 7 (30,4)  | 3 (13,0) | 3 (13,0) | 23    |
| M       | 4 (11,4) | 17 (48,6) | 4 (11,4)  | 5 (14,3) | 5 (14,3) | 35    |
| M+F     | 8 (13,8) | 23 (39,7) | 11 (19,0) | 8 (13,8) | 8 (13,8) | 58    |

## H. Análise do QI com relação a sexo, idade e número de sinais dismórficos nos grupos A,B e C .

Os valores médios do quociente intelectual (QI) nos grupos A, B, C e total da amostra, assim como o nível médio e os respectivos desvios padrão para cada sexo, nos referidos grupos, estão relacionados na Tabela IV-11.

No grupo A, 42 dos 56 oligofrênicos foram submetidos a testes para a determinação do QI, sendo observado um valor médio de  $\bar{x}=56,0$  com  $s=14,24$ . Não foi possível a aplicação de testes em 8 indivíduos com distúrbios de comportamento mas que apresentavam, obviamente, evidências de comprometimento intelectual, o que permitiu que eles fossem incluídos na amostra. Em 1 paciente, a associação de deficiência visual ao retardamento mental prejudicou a realização do teste. E, ainda 5 outros não compareceram para tal exame mas, como não haviam dúvidas quanto ao déficit intelectual, também não foram excluídos da amostra. Entre esses últimos, três eram portadores de deficiência mental moderada e dois de deficiência mental leve, segundo relatos de avaliações anteriores, nos quais não chegou a ser especificado o valor do QI. Diante de tais dados, esses 5 pacientes também estão incluídos na Tabela IV-12, que demonstra a distribuição de 47 oligofrênicos do grupo A, conforme o sexo e o grau de retardamento mental, segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde (1978).

No grupo B, 47 dos 56 oligofrênicos tiveram o seu QI determinado, sendo o QI médio de  $\bar{x}=52,3$  com  $s=13,87$ . Em 5 casos, alterações de comportamento impediram a aplicação de qualquer teste, mas os pacientes não foram excluídos pois a avaliação qualitativa não deixava dúvidas quanto à deficiência mental. Outros 4 pacientes não compareceram para o exame, mas um já havia sido classificado anteriormente como portador de inteligência limítrofe, e outro como portador de deficiência mental leve, de modo que os dois foram incluídos entre os resultados apresentados na Tabela IV-12, perfazendo um total de 49 casos, analisados de acordo com o sexo e o nível do QI.

E, no grupo C, foi possível estabelecer o valor do QI em 43 pacientes, sendo obtido valor médio de  $\bar{x}=51,2$  com  $s=13,85$ . A presença de alterações do comportamento prejudicou a avaliação em 6 indivíduos e 6 não compareceram para o referido exame. Dentre esses, 3 eram portadores de deficiência mental leve e um tinha inteligência limítrofe, conforme avaliações anteriores. Além disso, 3 casos foram classificados como de retardamento mental profundo, o que impede maior especificidade do QI, considerado como inferior a 20. Esses últimos casos e também os que tinham avaliação qualitativa anterior estão entre os 50 apresentados na Tabela IV-12.

TABELA IV-11: QI MÉDIO ( $\bar{x}$ ) E DESVIO PADRÃO ( $s$ ) SEGUNDO O SEXO NOS GRUPOS A, B E C.

| SEXO  | GRUPO A                               | GRUPO B                               | GRUPO C                               | TOTAL                                  |
|-------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| F     | $\bar{x}=54,5$<br>$s=14,55$<br>$n=20$ | $\bar{x}=54,4$<br>$s=10,11$<br>$n=19$ | $\bar{x}=56,6$<br>$s=11,19$<br>$n=14$ | $\bar{x}=55,1$<br>$s=12,04$<br>$n=53$  |
| M     | $\bar{x}=57,9$<br>$s=15,09$<br>$n=22$ | $\bar{x}=50,9$<br>$s=15,95$<br>$n=28$ | $\bar{x}=48,5$<br>$s=13,89$<br>$n=29$ | $\bar{x}=52,0$<br>$s=15,28$<br>$n=79$  |
| TOTAL | $\bar{x}=56,3$<br>$s=14,75$<br>$n=42$ | $\bar{x}=52,3$<br>$s=13,87$<br>$n=47$ | $\bar{x}=51,2$<br>$s=13,50$<br>$n=43$ | $\bar{x}=53,2$<br>$s=14,10$<br>$n=132$ |

TABELA IV-12: DISTRIBUIÇÃO DE 146 OLIGOFRÊNICOS DOS GRUPOS A, B E C SEGUNDO O SEXO E AS CLASSES DE DEFICIÊNCIA MENTAL.  
(Os valores percentuais estão entre parenteses)

| GRUPO | SEXO | D E F I C I Ê N C I A M E N T A L |           |           |           | TOTAL |
|-------|------|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-------|
|       |      | GRAVE                             | MODERADA  | LEVE      | LIMÍTROFE |       |
| A     | F    | 0                                 | 8 (36,4)  | 10 (45,4) | 4 (18,2)  | 22    |
|       | M    | 2 (8,0)                           | 5 (20,0)  | 13 (52,0) | 5 (20,0)  | 25    |
|       | M+F  | 2 (4,3)                           | 13 (27,7) | 23 (48,9) | 9 (19,1)  | 47    |
| B     | F    | 1 (5,0)                           | 4 (20,0)  | 12 (60,0) | 3 (15,0)  | 20    |
|       | M    | 6 (20,7)                          | 7 (24,1)  | 13 (44,8) | 3 (10,3)  | 29    |
|       | M+F  | 7 (14,3)                          | 11 (22,4) | 25 (51,0) | 6 (12,2)  | 49    |
| C     | F    | 3 (15,9)                          | 2 (10,5)  | 12 (63,2) | 2 (10,5)  | 19    |
|       | M    | 8 (25,8)                          | 7 (22,6)  | 15 (48,4) | 1 (3,2)   | 31    |
|       | M+F  | 11 (22,0)                         | 9 (18,0)  | 27 (54,0) | 3 (6,0)   | 50    |
| TOTAL | F    | 4 (6,6)                           | 14 (22,9) | 34 (55,7) | 9 (14,7)  | 61    |
|       | M    | 16 (18,8)                         | 19 (22,3) | 41 (48,2) | 9 (10,6)  | 85    |
|       | M+F  | 20 (13,7)                         | 33 (22,6) | 75 (51,4) | 18 (12,3) | 146   |

Pela análise dos dados referentes aos três grupos e ao total da amostra, reunidos na Tabela IV-12, se pode observar que a distribuição dos pacientes segundo as classes de QI independe do sexo. E, comparando os totais obtidos para os três grupos, as diferenças também não se mostram significativas ( $\chi^2_{(6)}=10,109$ ;  $0,10<P<0,20$ ).

Quanto à idade e ao QI, conforme era esperado, esse último mostrou-se, em todos os grupos, correlacionado de forma negativa e significativa com a idade, ao nível de 5%. No grupo A, o coeficiente de correlação entre as duas variáveis foi de  $r = -0,3568$  ( $t_{(40)} = -2,416$ ;  $0,02 < P < 0,05$ ). Já no grupo B, o coeficiente de correlação foi de  $r = -0,5878$ , com  $t_{(45)} = -4,874$ ;  $P < 0,001$ , resultado que também demonstra correlação negativa e significativa entre o QI e a idade. O mesmo ocorreu no grupo C, sendo  $r = -0,5650$  ( $t_{(41)} = -4,385$ ;  $P < 0,001$ ) e, obviamente, no total da amostra, sendo  $r = -0,4980$  ( $t_{(130)} = -6,548$ ;  $P < 0,001$ ).

Com relação ao número de sinais dismórficos e ao QI, apenas no grupo C foi observada correlação negativa e significativa entre essas duas variáveis, com  $r = -0,3818$  ( $t_{(41)} = 2,645$ ;  $0,02 < P < 0,05$ ). Nos demais grupos, os resultados são indicativos de que essas duas variáveis não estão correlacionadas. No grupo A, o coeficiente de correlação obtido foi de  $r = 0,0628$ , sendo  $t_{(40)} = 0,398$ ;  $0,60 < P < 0,70$ . Para o grupo B,  $r = 0,0988$ , sendo  $t_{(45)} = 0,666$ ;  $0,50 < P < 0,60$ . E, para o total da amostra  $r = -0,1589$ , sendo  $t_{(130)} = 1,835$ ;  $0,10 < P < 0,20$ . Vale mencionar que tais resultados são similares aos obtidos utilizando os valores de QI corrigidos em relação à média da idade.

## IV-2: Resultados da análise cromossômica

Em termos gerais, entre os 170 oligofrênicos que compõem a amostra, 152 (89,4%) têm cariótipo normal, 7 (4,1%) são portadores de cromossomopatias autossômicas, 5 (2,9%) têm aberrações de cromossomos sexuais e 6 (3,5%) apresentam o fra(X). Esses resultados são demonstrados na Tabela IV-13, sendo feita a comparação das proporções observadas nos grupos A, B e C, cujas diferenças, apesar de expressivas, não chegaram a ser significativas ( $\chi^2_{(6)} = 11,929$ ;  $0,05 < P < 0,10$ ). A especificação dos resultados do cariótipo para os três grupos se encontra nas Tabelas IV-14 a IV-16, respectivamente.

Pela Tabela IV-14 pode ser observado que, dentre os 56 pacientes do grupo A, 53 (94,6%) têm constituição cromossômica normal e 2 (3,8%) são portadores de anomalias cariotípicas, sendo 1 aberração autossômica estrutural (46,XX,5p+) e 1 anomalia de cromossomos sexuais (47,XXX). Além disso, em 1 paciente, do sexo masculino, a pesquisa do fra(X) foi positiva (1,8%).

Como está demonstrado na Tabela IV-15, 53 (94,6%) dos pacientes do grupo B têm cariótipo normal e apenas 1 (1,8%) apresenta aneuploidia de cromossomos sexuais (47,XYY). O fra(X) foi constatado em 2 (3,8%) casos, ambos do sexo masculino.

E, quanto aos 58 indivíduos do grupo C, os dados da Tabela IV-16 indicam que 46 (79,3%) não apresentam anormalidades no cariótipo. Em 9 pacientes (15,5%), foram detectadas aberrações cromossômicas, sendo 6 autossômicas (10,3%) e 3 de cromossomos sexuais (5,2%). A pesquisa do fra(X) resultou positiva em 3 pacientes (5,2%), todos do sexo masculino.

A comparação dos resultados obtidos nos grupos A e B indica que a distribuição dos pacientes conforme a ocorrência de cariótipo normal, aberrações autossômicas e de cromossomos sexuais, além da presença de fra(X) é semelhante nas duas amostras ( $\chi^2_{(3)} = 1,333$ ;  $0,70 < P < 0,80$ ). O mesmo foi observado na análise comparativa das amostras A e C ( $\chi^2_{(3)} = 6,033$ ;  $0,10 < P < 0,20$ ). Considerando ainda que os grupos B e C são constituídos por oligofrênicos com sete ou mais sinais dismórficos, os resultados foram associados e comparados com os do grupo A, onde encontram-se os com menos de sete sinais, não sendo também notada diferença significativa ( $\chi^2_{(3)} = 2,457$ ;  $0,30 < P < 0,50$ ). Em resumo, no que concerne a ocorrência de anormalidades cariotípicas, incluindo as cromossomopatias autossômicas e sexuais, bem como a SXF, as diferenças observadas entre os três grupos não chegam a ser significativas.

Entretanto, como o fra(X) representa uma categoria de doenças geneticamente determinadas que difere das cromossomopatias clássicas, os valores correspondentes a sua

TABELA IV-13: FREQUÊNCIA DE CROMOSSOMOPATIAS AUTOSSÔMICAS, ABERRAÇÕES DE CROMOSSOMOS SEXUAIS, SÍTIO FRÁGIL DO CROMOSSOMO X E CARIÓTIPO NORMAL NOS GRUPOS A, B E C. (Os valores percentuais estão entre parênteses)

| ALTERAÇÃO              | GRUPO A | GRUPO B | GRUPO C | TOTAL      |
|------------------------|---------|---------|---------|------------|
| DE AUTOSSOMOS          | 1       | 0       | 6       | 7 (4,1)    |
| DE CROMOSSOMOS SEXUAIS | 1       | 1       | 3       | 5 (2,9)    |
| FRA(X)                 | 1       | 2       | 3       | 6 (3,5)    |
| AUSENTE                | 53      | 53      | 46      | 152 (89,4) |
| TOTAL                  | 56      | 56      | 58      | 170        |

$$\chi^2_{(6)} = 11,929; 0,05 < P < 0,10$$

- excluindo sítio frágil de X -

| ALTERAÇÃO                | GRUPO A | GRUPO B | GRUPO C | TOTAL      |
|--------------------------|---------|---------|---------|------------|
| ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS | 2       | 1       | 9       | 12 (7,3)   |
| CARIÓTIPO NORMAL         | 53      | 53      | 46      | 152 (92,7) |
| TOTAL                    | 55      | 54      | 55      | 164        |

$$A \text{ e } B: \chi^2_{(1)} = 0,324; 0,50 < P < 0,70$$

$$A \text{ e } C: \chi^2_{(\text{corr.})} = 3,636; 0,05 < P < 0,10$$

$$B \text{ e } C: \chi^2_{(\text{corr.})} = 5,255; 0,02 < P < 0,05$$

$$A \text{ e } B+C: \chi^2_{(1)} = 1,653; 0,10 < P < 0,20$$

TABELA IV-14: RESULTADO DA ANÁLISE DO CARIÓTIPO NOS 56 PACIENTES DO GRUPO A.

| CARIÓTIPO                       | NÚMERO | %    |
|---------------------------------|--------|------|
| <b>NORMAL</b>                   |        |      |
| 46,XX                           | 22     | 39,3 |
| 46,XY                           | 31     | 55,3 |
| <b>TOTAL</b>                    | 53     | 94,6 |
| <b>ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS</b> |        |      |
| <b>(autossômicas)</b>           |        |      |
| 46,XX,5p+ ( <i>de novo</i> )    | 1      | 1,8  |
| <b>(sexuais)</b>                |        |      |
| 47,XXX                          | 1      | 1,8  |
| <b>TOTAL</b>                    | 2      | 3,6  |
| <b>SÍTIO FRÁGIL DE X</b>        |        |      |
| 46,fra(X) (q27.3),Y             | 1      | 1,8  |
| <b>TOTAL</b>                    | 1      | 1,8  |

TABELA IV-15: RESULTADO DA ANÁLISE DO CARIÓTIPO NOS 56 PACIENTES DO GRUPO B.

| CARIÓTIPO                       | NÚMERO    | %           |
|---------------------------------|-----------|-------------|
| <b>NORMAL</b>                   |           |             |
| 46,XX                           | 21        | 37,5        |
| 46,XY                           | 32        | 57,1        |
| <b>TOTAL</b>                    | <b>53</b> | <b>94,6</b> |
| <b>ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS</b> |           |             |
| <b>(autossômicas)</b>           |           |             |
| 0                               | 0         | 0           |
| <b>(sexuais)</b>                |           |             |
| 47,XXY                          | 1         | 1,8         |
| <b>TOTAL</b>                    | <b>1</b>  | <b>1,8</b>  |
| <b>SÍTIO FRÁGIL DE X</b>        |           |             |
| 46,fra(X)(q27.3),Y              | 2         | 3,6         |
| <b>TOTAL</b>                    | <b>2</b>  | <b>3,6</b>  |

TABELA IV-16: RESULTADO DA ANÁLISE DO CARIÓTIPO NOS 58 PACIENTES DO GRUPO C.

| CARIÓTIPO                       | NÚMERO | %    |
|---------------------------------|--------|------|
| <b>NORMAL</b>                   |        |      |
| 46,XX                           | 17     | 29,3 |
| 46,XY                           | 29     | 50,0 |
| <b>TOTAL</b>                    | 46     | 79,3 |
| <b>ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS</b> |        |      |
| <b>(autossômicas)</b>           |        |      |
| 46,XX,del(9)(p13→pter)          | 1      | 1,7  |
| 46,XX,del(9)(q32→qter)          | 1      | 1,7  |
| 46,XX,del(15)(q13→q14)          | 1      | 1,7  |
| 46,XY,18p+                      | 1      | 1,7  |
| 47,XX,+mar,min,min              | 1      | 1,7  |
| 47,XY,+mar(pat)                 | 1      | 1,7  |
| <b>Subtotal</b>                 | 6      | 10,3 |
| <b>(sexuais)</b>                |        |      |
| 45,X/46,X,i(Xq)                 | 1      | 1,7  |
| 47,XXY                          | 1      | 1,7  |
| 48,XXXY                         | 1      | 1,7  |
| <b>Subtotal</b>                 | 3      | 5,2  |
| <b>TOTAL</b>                    | 9      | 15,5 |
| <b>SÍTIO FRÁGIL DE X</b>        |        |      |
| 46, fra(X)(q27.3),Y             | 3      | 5,2  |
| <b>TOTAL</b>                    | 3      | 5,2  |

freqüência foram excluídos do total de aberrações cromossômicas nos três grupos, sendo feita outra análise comparativa em relação ao número de cariótipos normais. Nessa situação, para os grupos A, B e C, os desvios observados são significativos ( $\chi^2_{(2)}=10,114$ ;  $0,001<P<0,01$ ). O mesmo pode ser dito da comparação entre os grupos B e C, inclusive após a correção de Yates ( $\chi^2_{(1)} = 5,255$ ;  $0,02<P<0,05$ ). Já a proporção verificada para o grupo A não difere da obtida para o grupo B ( $\chi^2_{(1)}= 0,324$ ;  $0,50<P<0,70$ ) e também da do grupo C, nesse caso com a correção de Yates ( $\chi^2_{(1)} = 3,636$ ;  $0,05<P<0,10$ ), nem tampouco daquela resultante da associação de B e C ( $\chi^2_{(1)}= 1,653$ ;  $0,10<P<0,20$ ). Tais resultados serão comentados oportunamente.

### **IV-3: Resultados da pesquisa de erros inatos do metabolismo**

Entre os 56 pacientes do grupo A, 47 foram submetidos a bateria de testes para triagem de erros inatos do metabolismo. Dois (4,3%) apresentaram alterações no teste do cianeto-nitroprussiato, sendo indicada cromatografia de aminoácidos em plasma e urina, feita em papel, a qual confirmou a presença de cistina. Tal resultado, associado aos dados obtidos por intermédio da observação clínica, permitiu que fosse estabelecido o diagnóstico de cistinúria nos 2 casos. Em outros dois pacientes, foram detectadas alterações não confirmadas pelos exames subsequentes. Um deles teve o teste do nitrosonaftol positivo, mas a cromatografia de aminoácidos e de açúcares não mostrou qualquer alteração. E, no outro, foi verificada leve positividade nos testes do brometo de cetil-trimetil-amônio (CTAB) e do azul de toluidina, indicando uma possível mucopolissacaridúria mas, tanto a dosagem de glicosaminoglicanos, como a cromatografia de mucopolissacárides foram normais, além do que o paciente em questão não apresentava qualquer característica clínica sugestiva de mucopolissacaridose.

No grupo B, foi possível realizar a triagem de erros metabólicos hereditários em 50 pacientes, com resultados negativos na totalidade da amostra. Em 1 caso, a pesquisa de substâncias redutoras (teste de Benedict) mostrou leve positividade, mas a cromatografia de açúcares, na urina, se mostrou normal. E, em outros 3 casos, foi indicada, a juízo clínico, cromatografia de aminoácidos na urina, sem que fosse demonstrada qualquer anormalidade.

Quanto ao grupo C, tendo sido examinados os 58 pacientes, em 3 casos houve sugestão de mucopolissacaridúria. Dois deles foram descartados pela cromatografia de mucopolissacárides normal e, no terceiro, os resultados de tal exame sugeriam a hipótese remota de mucopolissacaridose tipo VII. Infelizmente, o ensaio enzimático que poderia confirmar tal diagnóstico não pôde ser realizado, mas vale ressaltar que as características clínicas do paciente não justificam o diagnóstico em questão.

Em suma, no que concerne a pesquisa de erros inatos do metabolismo, os únicos resultados positivos correspondem aos dois casos de cistinúria descritos no grupo A, ou a 1,3% dos 155 pacientes estudados.

#### **IV-4: Análise dos pacientes conforme o diagnóstico da etiologia do retardamento mental**

Inicialmente, os pacientes foram separados conforme a etiologia do retardamento mental, atribuída a fatores genéticos, não genéticos ou indeterminados. Tais dados são apresentados na Tabela IV-17, para os grupos A, B e C, e sua análise demonstra que não existem diferenças significativas nas proporções observadas para os três grupos ( $\chi^2_{(4)}=4,341$ ;  $0,30 < P < 0,50$ ), bem como quando são comparados A e B ( $\chi^2_{(2)}= 2,248$ ;  $0,30 < P < 0,50$ ), A e C ( $\chi^2_{(2)}= 2,671$ ;  $0,20 < P < 0,30$ ), B e C ( $\chi^2_{(2)}= 1,980$ ;  $0,30 < P < 0,50$ ), além de A e a associação de B e C (B + C) ( $\chi^2_{(2)}= 2,488$ ;  $0,20 < P < 0,30$ ).

Esses resultados divergem dos obtidos por Sena & Beiguelman (1985), que sugerem um predomínio das etiologias genéticas da deficiência mental entre os indivíduos com sete ou mais sinais clínicos freqüentemente associados a aberrações cromossômicas e não portadores da síndrome de Down. Caso isso fosse confirmado, favoreceria a indicação da pesquisa das referidas causas, prioritariamente, entre os oligofrênicos que atingissem o limite clínico de sete sinais. Entretanto, diante da diversidade de mecanismos etiológicos associados à deficiência mental, a discordância entre os dados atuais e os observados por Sena & Beiguelman (1985), poderia estar apenas refletindo uma variação de amostragem. Para melhor caracterizar a presente amostra com relação às causas genéticas de deficiência mental, os pacientes com atraso atribuído a essa origem, foram distribuídos em 6 subgrupos, representativos do diagnóstico etiológico, conforme pode ser verificado na Tabela IV-18.

A classificação inclui as aberrações cromossômicas, numéricas e estruturais, tanto de autossomos quanto de cromossomos sexuais; o retardamento mental ligado ao sexo, excetuando os casos confirmados de SXF, que constituíram outro subgrupo; os erros inatos do metabolismo; os quadros sindrômicos de etiologia suposta ou comprovadamente autossômica monogênica, e com efeito primário do gene desconhecido; a ocorrência de consanguinidade entre os genitores (sendo incluídos todos os pacientes cujos pais eram consanguíneos, mesmo quando não foi possível estabelecer um diagnóstico específico), e a etiologia multifatorial.

Como os resultados em questão são bastante heterogêneos, a distribuição de cada um deles, juntamente com os relacionados às etiologias não genética e indeterminada, será analisada separadamente, nos itens A a H. Todos os dados obtidos por meio da observação clínica, incluindo o número de sinais dismórficos, o nível de QI, e o resultado do interrogatório anamnético, levando em conta o diagnóstico etiológico, para os grupos A, B e C, estão disponíveis nas Tabelas IV-19 a IV-21.

TABELA IV-17: DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DOS GRUPOS A, B E C,  
CONFORME A ETIOLOGIA DO RETARDAMENTO MENTAL.  
(Os valores percentuais estão entre parenteses)

| ETIOLOGIA     | GRUPO A   | GRUPO B   | GRUPO C   | B + C     | TOTAL     |
|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| GENÉTICA      | 25 (44,6) | 19 (33,9) | 26 (44,8) | 45 (39,5) | 70 (41,2) |
| NÃO GENÉTICA  | 17 (30,4) | 16 (28,6) | 11 (19,0) | 27 (23,7) | 44 (25,9) |
| INDETERMINADA | 14 (25,0) | 21 (37,5) | 21 (36,2) | 42 (36,8) | 56 (32,9) |
| TOTAL         | 56        | 56        | 58        | 114       | 170       |

**TABELA IV-18: DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ETIOLOGIA GENÉTICA  
NOS GRUPOS A, B E C CONFORME O DIAGNÓSTICO.  
(Os valores percentuais estão entre parenteses)**

| DIAGNÓSTICO                          | GRUPO A   | GRUPO B   | GRUPO C  | B + C     | TOTAL     |
|--------------------------------------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|
| ABERRAÇÕES<br>CROMOSSÔMICAS          | 2 (8,0)   | 1 (5,3)   | 9 (34,6) | 10 (22,2) | 12 (17,1) |
| RMLX<br>(EXCETO FRA-X)               | 3 (12,0)  | 1 (5,3)   | 3 (11,5) | 4 (8,9)   | 7 (10,0)  |
| SXF                                  | 1 (4,0)   | 2 (10,5)  | 3 (11,5) | 5 (11,1)  | 6 (8,6)   |
| ERROS INATOS<br>DO METABOLISMO       | 2 (8,0)   | 0         | 0        | 0         | 2 (2,9)   |
| SÍNDROME AUTOSSÔ-<br>MICA MONOGÊNICA | 0         | 10 (52,6) | 4 (15,4) | 14 (31,1) | 14 (20,0) |
| CONSANGÜINIDADE<br>ENTRE GENITORES   | 5 (20,0)  | 3 (15,8)  | 7 (26,9) | 10 (22,2) | 15 (21,4) |
| ETIOLOGIA<br>MULTIFATORIAL           | 12 (48,0) | 2 (10,5)  | 0        | 2 (4,4)   | 14 (20,0) |
| TOTAL                                | 25        | 19        | 26       | 45        | 70        |

TABELA IV-19: RESULTADOS OBSERVADOS PARA OS PACIENTES DO GRUPO A, CONFORME O DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO.

| ETIOLOGIA                                                  | SINAIS                            | QI                                  | IMN                                | IPN                                | ABORTOS/NM                         | DUR.GEST.                         | PARTO                                  | PESO-RN                                | SOF.FETAL         | FAT.AMB.         | RF-DM                           |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|-------------------|------------------|---------------------------------|
| ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS                                   | $\bar{X}=5,0$<br>$s=0$<br>n=2     | $\bar{X}=51,0$<br>$s=1,4$<br>n=2    | $\bar{X}=25,2$<br>$s=0,71$<br>n=2  | $\bar{X}=31,0$<br>$s=2,83$<br>n=2  | $\bar{X}=0,50$<br>$s=0,71$<br>n=2  | $\bar{X}=8,5$<br>$s=0,71$<br>n=2  | C=2/2                                  | $\bar{X}=2270$<br>$s=0$<br>n=1         | +2/2              | ?=1/2            | 1) 1/2<br>2) 1/2                |
| SXF                                                        | $\bar{X}=5,0$<br>$s=0$<br>n=1     | N.A.                                | $\bar{X}=24,0$<br>$s=0$<br>n=1     | $\bar{X}=26,0$<br>$s=0$<br>n=1     | $\bar{X}=1,0$<br>$s=0$<br>n=1      | $\bar{X}=9,0$<br>$s=0$<br>n=1     | C=1/1                                  | $\bar{X}=3550$<br>$s=0$<br>n=1         | +1/1              | -                | 3) 1/1                          |
| RMLX (EXC. SXF)                                            | $\bar{X}=3,7$<br>$s=1,53$<br>n=3  | $\bar{X}=45,7$<br>$s=19,0$<br>n=3   | $\bar{X}=33,0$<br>$s=1,0$<br>n=3   | $\bar{X}=36,7$<br>$s=3,06$<br>n=3  | $\bar{X}=0,33$<br>$s=0,58$<br>n=3  | $\bar{X}=9,0$<br>$s=0$<br>n=3     | N=2/3<br>C=1/3                         | $\bar{X}=3303,$<br>$s=948,70$<br>n=3   | +1/3              | -                | 1) 3/3                          |
| ERROS INATOS DO METABOLISMO                                | $\bar{X}=6,0$<br>$s=0$<br>n=2     | N.A.                                | $\bar{X}=28,0$<br>$s=1,41$<br>n=2  | $\bar{X}=28,5$<br>$s=3,54$<br>n=2  | $\bar{X}=0$<br>$s=0$<br>n=2        | $\bar{X}=9,0$<br>$s=0$<br>n=2     | C=2/2                                  | $\bar{X}=3600$<br>$s=0$<br>n=1         | +1/2              | ?=1/2            | 1) 2/2                          |
| SÍNDROME AUTOSSÔMICA MONOGÊNICA (SEM CASOS DIAGNOSTICADOS) |                                   |                                     |                                    |                                    |                                    |                                   |                                        |                                        |                   |                  |                                 |
| CONSANGÜINIDADE ENTRE OS GENITORES                         | $\bar{X}=4,2$<br>$s=1,64$<br>n=5  | $\bar{X}=49,2$<br>$s=8,34$<br>n=4   | $\bar{X}=21,8$<br>$s=6,98$<br>n=5  | $\bar{X}=27,0$<br>$s=3,56$<br>n=4  | $\bar{X}=0,20$<br>$s=0,45$<br>n=5  | $\bar{X}=9,0$<br>$s=0$<br>n=5     | N=3/5<br>C=2/5                         | $\bar{X}=3538,0$<br>$s=712,51$<br>n=5  | ?=1/5             | +1/5             | 1) 1/5<br>2) 1/5<br>3) 1/5      |
| MULTIFATORIAL                                              | $\bar{X}=5,1$<br>$s=1,24$<br>n=12 | $\bar{X}=57,2$<br>$s=18,01$<br>n=11 | $\bar{X}=26,8$<br>$s=5,37$<br>n=12 | $\bar{X}=32,5$<br>$s=6,25$<br>n=12 | $\bar{X}=0,58$<br>$s=0,9$<br>n=12  | $\bar{X}=9,0$<br>$s=0$<br>n=12    | N=6/12<br>C=4/12<br>F=2/12             | $\bar{X}=3541,7$<br>$s=575,96$<br>n=12 | ?=5/12            | +1/12            | 1) 10/12<br>2) 2/12             |
| NÃO GENÉTICA                                               | $\bar{X}=4,3$<br>$s=1,10$<br>n=17 | $\bar{X}=56,4$<br>$s=11,36$<br>n=13 | $\bar{X}=28,4$<br>$s=6,55$<br>n=16 | $\bar{X}=30,4$<br>$s=6,55$<br>n=15 | $\bar{X}=0,56$<br>$s=1,09$<br>n=16 | $\bar{X}=8,7$<br>$s=0,59$<br>n=16 | N=11/17<br>C=5/17<br>D=1/17            | $\bar{X}=3188,4$<br>$s=618,53$<br>n=16 | +9/16<br>?=6/16   | +4/17<br>?=6/17  | 1) 3/5<br>2) 3/16<br>3) 1/16    |
| INDETERMINADA                                              | $\bar{X}=4,0$<br>$s=1,71$<br>n=14 | $\bar{X}=63,1$<br>$s=16,50$<br>n=9  | $\bar{X}=26,5$<br>$s=5,88$<br>n=13 | $\bar{X}=29,7$<br>$s=6,54$<br>n=13 | $\bar{X}=0,21$<br>$s=0,58$<br>n=14 | $\bar{X}=9,0$<br>$s=0$<br>n=8     | N=11/14<br>C=3/14                      | $\bar{X}=3392,3$<br>$s=796,4$<br>n=13  | +1/14<br>?=4/14   | +1/14<br>?=1/14  | 1) 0/14<br>2) 3/14<br>3) 1/14   |
| TOTAL                                                      | $\bar{X}=4,4$<br>$s=1,39$<br>n=56 | $\bar{X}=56,3$<br>$s=14,75$<br>n=42 | $\bar{X}=27,0$<br>$s=5,94$<br>n=54 | $\bar{X}=30,6$<br>$s=6,02$<br>n=51 | $\bar{X}=0,42$<br>$s=0,81$<br>n=55 | $\bar{X}=8,9$<br>$s=0,37$<br>n=55 | N=33/56<br>C=20/56<br>F=2/56<br>D=1/56 | $\bar{X}=3358,4$<br>$s=673,88$<br>n=52 | +15/55<br>?=16/55 | +7/56<br>?=10/56 | 1) 20/55<br>2) 10/55<br>3) 4/55 |

OBS.: IMN-idade materna ao nascimento, IPN-idade paterna ao nascimento, ABORTOS/NM-abortos e/ou natimortos na irmandade, DUR.GEST.-duração da gestação em meses, PARTO-tipo de parto (N=normal, C=cesário, F=fórceps, D=domiciliar), PESO-RN-peso ao nascimento, SOF.FETAL-sofrimento fetal, FAT.AMB.-fatores do ambiente, RF-DM-recorrência familiar de deficiência mental ( 1)parentes em 1º grau, 2)2º grau e 3)3º grau )

TABELA IV-20: RESULTADOS OBSERVADOS PARA OS PACIENTES DO GRUPO B, CONFORME O DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO.

| ETIOLOGIA                                              | SINAIS                             | QI                                  | IMN                                | IPN                                 | ABORTOS/NM                         | DUR.GEST.                         | PARTO                                  | PESO-RN                                | SOF.FETAL          | FAT.AMB.           | RF-DM                         |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------|
| ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS                               | $\bar{X}=12,0$<br>$s=0$<br>n=1     | $\bar{X}=52,0$<br>$s=0$<br>n=1      | $\bar{X}=21,0$<br>$s=0$<br>n=1     | $\bar{X}=32,0$<br>$s=0$<br>n=1      | $\bar{X}=0$<br>$s=0$<br>n=1        | $\bar{X}=9,0$<br>$s=0$<br>n=1     | C=1/1                                  | $\bar{X}=3750,0$<br>$s=0$<br>n=1       | ?=1/1              | +=1/1              | -                             |
| SXF                                                    | $\bar{X}=8,5$<br>$s=0,71$<br>n=2   | $\bar{X}=53,5$<br>$s=7,78$<br>n=2   | $\bar{X}=31,5$<br>$s=2,12$<br>n=2  | $\bar{X}=33,5$<br>$s=4,95$<br>n=2   | $\bar{X}=1,0$<br>$s=0$<br>n=2      | $\bar{X}=9,0$<br>$s=0$<br>n=2     | N=1/2<br>C=1/2                         | $\bar{X}=3950,0$<br>$s=212,13$<br>n=2  | +=1/2              | -                  | 2) 1/2                        |
| RMLX (EXC. SXF)                                        | $\bar{X}=13,0$<br>$s=0$<br>n=1     | $\bar{X}=56,0$<br>$s=0$<br>n=1      | $\bar{X}=25,0$<br>$s=0$<br>n=1     | $\bar{X}=21,0$<br>$s=0$<br>n=1      | $\bar{X}=0$<br>$s=0$<br>n=1        | $\bar{X}=9,0$<br>$s=0$<br>n=1     | N=1/1                                  | -                                      | ?=1/1              | -                  | 1) 1/1                        |
| ERROS INATOS DO METABOLISMO (SEM CASOS DIAGNOSTICADOS) |                                    |                                     |                                    |                                     |                                    |                                   |                                        |                                        |                    |                    |                               |
| SÍNDROME AUTOSSÔMICA MONOGÊNICA                        | $\bar{X}=11,0$<br>$s=3,37$<br>n=10 | $\bar{X}=60,7$<br>$s=8,00$<br>n=9   | $\bar{X}=27,0$<br>$s=6,96$<br>n=10 | $\bar{X}=29,7$<br>$s=6,38$<br>n=9   | $\bar{X}=0,50$<br>$s=0,97$<br>n=10 | $\bar{X}=8,7$<br>$s=0,67$<br>n=10 | N=5/10<br>C=5/10                       | $\bar{X}=2632,5$<br>$s=748,47$<br>n=10 | +=3/10<br>?=1/10   | +=2/10<br>?=1/10   | 1) 2/10<br>2) 1/10<br>3) 1/10 |
| CONSANGÜINIDADE ENTRE OS GENITORES                     | $\bar{X}=12,3$<br>$s=4,93$<br>n=3  | $\bar{X}=70,3$<br>$s=7,09$<br>n=3   | $\bar{X}=22,7$<br>$s=4,04$<br>n=3  | $\bar{X}=28,3$<br>$s=4,04$<br>n=3   | $\bar{X}=0$<br>$s=0$<br>n=3        | $\bar{X}=9,0$<br>$s=0$<br>n=3     | N=1/3<br>C=1/3<br>D=1/3                | $\bar{X}=2925,0$<br>$s=1237,44$<br>n=3 | +=1/3              | -                  | 1) 1/3<br>2) 1/3              |
| MULTIFATORIAL                                          | $\bar{X}=7,5$<br>$s=0,71$<br>n=2   | $\bar{X}=63,5$<br>$s=6,36$<br>n=2   | $\bar{X}=27,0$<br>$s=1,41$<br>n=2  | $\bar{X}=33,5$<br>$s=6,36$<br>n=2   | $\bar{X}=0$<br>$s=0$<br>n=2        | $\bar{X}=9,0$<br>$s=0$<br>n=2     | N=2/2                                  | $\bar{X}=3150,0$<br>$s=70,71$<br>n=2   | -                  | -                  | 1) 1/2<br>2) 1/2              |
| NÃO GENÉTICA                                           | $\bar{X}=9,6$<br>$s=1,67$<br>n=16  | $\bar{X}=49,3$<br>$s=9,51$<br>n=10  | $\bar{X}=26,8$<br>$s=6,74$<br>n=15 | $\bar{X}=31,0$<br>$s=7,82$<br>n=14  | $\bar{X}=0,07$<br>$s=0,26$<br>n=15 | $\bar{X}=8,7$<br>$s=0,54$<br>n=14 | N=7/15<br>C=7/15<br>D=1/15             | $\bar{X}=3088,6$<br>$s=913,07$<br>n=14 | +=10/16<br>?=4/16  | +=7/16<br>?=4/16   | 1) 0/15<br>2) 2/15<br>3) 2/15 |
| INDETERMINADA                                          | $\bar{X}=11,5$<br>$s=3,03$<br>n=21 | $\bar{X}=45,6$<br>$s=15,81$<br>n=19 | $\bar{X}=29,5$<br>$s=7,90$<br>n=21 | $\bar{X}=33,4$<br>$s=10,04$<br>n=20 | $\bar{X}=0,62$<br>$s=1,02$<br>n=21 | $\bar{X}=9,0$<br>$s=0$<br>n=21    | N=12/21<br>C=6/21<br>F=3/21            | $\bar{X}=2919,5$<br>$s=680,20$<br>n=20 | +=7/21<br>?=7/21   | +=2/21<br>?=5/21   | 1) 4/21<br>2) 1/21<br>3) 4/21 |
| TOTAL                                                  | $\bar{X}=10,7$<br>$s=2,87$<br>n=56 | $\bar{X}=52,3$<br>$s=13,87$<br>n=47 | $\bar{X}=27,7$<br>$s=6,94$<br>n=55 | $\bar{X}=31,8$<br>$s=8,17$<br>n=55  | $\bar{X}=0,38$<br>$s=0,80$<br>n=55 | $\bar{X}=8,9$<br>$s=0,42$<br>n=54 | N=29/55<br>C=21/55<br>F=3/55<br>D=2/55 | $\bar{X}=2956,0$<br>$s=758,51$<br>n=51 | +=22/56<br>?=14/56 | +=12/56<br>?=10/56 | 1) 9/55<br>2) 7/55<br>3) 7/55 |

OBS.: IMN-idade materna ao nascimento, IPN-idade paterna ao nascimento, ABORTOS/NM-abortos e/ou natimortos na irmandade, DUR.GEST.-duração da gestação em meses, PARTO-tipo de parto (N=normal, C=cesário, F=fórceps, D=domiciliar), PESO-RN-peso ao nascimento, SOF.FETAL-sofrimento fetal, FAT.AMB.-fatores do ambiente, REC.FAM.DM-recorrência familiar de deficiência mental (1)parentes em 1º grau, 2)2º grau e 3)3º grau )

TABELA IV-21: RESULTADOS OBSERVADOS PARA OS PACIENTES DO GRUPO C, CONFORME O DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO.

| ETIOLOGIA                                  | SINAIS                                   | QI                                        | IMN                                      | IPN                                      | ABORTOS/NM                               | DUR.GEST.                               | PARTO                                  | PESO-RN                                      | SOF.FETAL | FAT.AMB. | RF-DM                       |
|--------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------|-----------|----------|-----------------------------|
| ABERRAÇÕES                                 | $\bar{X}=12,1$                           | $\bar{X}=50,2$                            | $\bar{X}=29,5$                           | $\bar{X}=31,9$                           | $\bar{X}=75$                             | $\bar{X}=8,8$                           | N=4/8                                  | $\bar{X}=2688,3$                             | ?=6/9     | +1/9     | 1)1/8                       |
| CROMOSSÔMICAS                              | $\bar{S}=3,55$<br>n=9                    | $\bar{S}=17,35$<br>n=6                    | $\bar{S}=6,74$<br>n=8                    | $\bar{S}=9,17$<br>n=8                    | $\bar{S}=89$<br>n=8                      | $\bar{S}=0,38$<br>n=7                   | C=2/8<br>D=2/8                         | $\bar{S}=659,61$<br>n=6                      |           | ?=2/9    | 3)1/8                       |
| SXF                                        | $\bar{X}=11,7$<br>$\bar{S}=1,53$<br>n=3  | $\bar{X}=33,0$<br>$\bar{S}=1,0$<br>n=3    | $\bar{X}=26,0$<br>$\bar{S}=7,55$<br>n=3  | $\bar{X}=26,7$<br>$\bar{S}=7,23$<br>n=3  | $\bar{X}=0$<br>$\bar{S}=0$<br>n=3        | $\bar{X}=9,0$<br>$\bar{S}=0$<br>n=3     | N=2/3<br>C=1/3                         | $\bar{X}=3433,3$<br>$\bar{S}=860,72$<br>n=3  | +1/3      | -        | 1)1/3<br>3)1/3              |
| RMLX<br>(EXC.SXF)                          | $\bar{X}=9,7$<br>$\bar{S}=1,15$<br>n=3   | $\bar{X}=38,7$<br>$\bar{S}=17,79$<br>n=3  | $\bar{X}=41,3$<br>$\bar{S}=4,51$<br>n=3  | $\bar{X}=41,0$<br>$\bar{S}=8,49$<br>n=2  | $\bar{X}=1,0$<br>$\bar{S}=1,0$<br>n=3    | $\bar{X}=8,3$<br>$\bar{S}=1,15$<br>n=3  | N=1/3<br>C=2/3                         | $\bar{X}=3266,7$<br>$\bar{S}=1850,25$<br>n=3 | +2/3      | ?=2/3    | 1)3/3                       |
| ERROS INATOS                               |                                          |                                           |                                          |                                          |                                          |                                         |                                        |                                              |           |          |                             |
| DO (SEM CASOS DIAGNOSTICADOS)              |                                          |                                           |                                          |                                          |                                          |                                         |                                        |                                              |           |          |                             |
| METABOLISMO                                |                                          |                                           |                                          |                                          |                                          |                                         |                                        |                                              |           |          |                             |
| SÍNDROME                                   | $\bar{X}=15,0$                           | $\bar{X}=48,0$                            | $\bar{X}=27,3$                           | $\bar{X}=35,0$                           | $\bar{X}=0,25$                           | $\bar{X}=8,7$                           | N=4/4                                  | $\bar{X}=2662,5$                             | +0/4      | +1/4     | 1)1/4                       |
| AUTOSSÔMICA                                | $\bar{S}=3,87$                           | $\bar{S}=13,11$                           | $\bar{S}=10,41$                          | $\bar{S}=12,25$                          | $\bar{S}=0,50$                           | $\bar{S}=0,50$                          |                                        | $\bar{S}=1164,31$                            | ?=4/4     | ?=1/4    |                             |
| MONOGÊNICA                                 | n=4                                      | n=3                                       | n=3                                      | n=4                                      | n=4                                      | n=4                                     |                                        | n=4                                          |           |          |                             |
| CONSANGÜINI-<br>DADE ENTRE<br>OS GENITORES | $\bar{X}=10,6$<br>$\bar{S}=1,40$<br>n=7  | $\bar{X}=53,0$<br>$\bar{S}=4,47$<br>n=5   | $\bar{X}=24,0$<br>$\bar{S}=4,86$<br>n=6  | $\bar{X}=29,0$<br>$\bar{S}=5,10$<br>n=6  | $\bar{X}=0,29$<br>$\bar{S}=0,76$<br>n=7  | $\bar{X}=9,0$<br>$\bar{S}=0$<br>n=6     | N=4/7<br>C=1/7<br>D=2/7                | $\bar{X}=2888,3$<br>$\bar{S}=413,30$<br>n=6  | +1/7      | +1/7     | 1)1/7<br>2)2/7              |
| MULTIFATORIAL (SEM CASOS DIAGNOSTICADOS)   |                                          |                                           |                                          |                                          |                                          |                                         |                                        |                                              |           |          |                             |
| NÃO GENÉTICA                               | $\bar{X}=8,9$<br>$\bar{S}=1,30$<br>n=11  | $\bar{X}=56,4$<br>$\bar{S}=12,33$<br>n=8  | $\bar{X}=25,6$<br>$\bar{S}=4,30$<br>n=11 | $\bar{X}=28,4$<br>$\bar{S}=4,84$<br>n=10 | $\bar{X}=0,27$<br>$\bar{S}=0,65$<br>n=11 | $\bar{X}=8,8$<br>$\bar{S}=0,63$<br>n=10 | N=6/11<br>C=4/11<br>F=1/11             | $\bar{X}=2782,0$<br>$\bar{S}=797,41$<br>n=10 | +5/11     | +8/11    | 1)2/11<br>3)1/11            |
| INDETERMINADA                              | $\bar{X}=11,4$<br>$\bar{S}=2,84$<br>n=21 | $\bar{X}=55,0$<br>$\bar{S}=12,18$<br>n=15 | $\bar{X}=27,1$<br>$\bar{S}=7,59$<br>n=21 | $\bar{X}=30,8$<br>$\bar{S}=7,96$<br>n=19 | $\bar{X}=0,24$<br>$\bar{S}=0,44$<br>n=21 | $\bar{X}=8,8$<br>$\bar{S}=0,60$<br>n=21 | N=14/21<br>C=6/21<br>F=1/21            | $\bar{X}=3160,9$<br>$\bar{S}=885,42$<br>n=21 | +7/21     | +1/21    | 1)8/21<br>3)2/21            |
| TOTAL                                      | $\bar{X}=11,1$<br>$\bar{S}=2,87$<br>n=58 | $\bar{X}=51,2$<br>$\bar{S}=13,50$<br>n=43 | $\bar{X}=27,5$<br>$\bar{S}=7,29$<br>n=55 | $\bar{X}=30,8$<br>$\bar{S}=7,81$<br>n=52 | $\bar{X}=0,35$<br>$\bar{S}=0,64$<br>n=57 | $\bar{X}=8,8$<br>$\bar{S}=0,55$<br>n=54 | N=35/57<br>C=16/57<br>F=2/57<br>D=4/57 | $\bar{X}=2988,9$<br>$\bar{S}=874,09$<br>n=53 | +16/58    | +12/58   | 1)16/57<br>2)2/57<br>3)6/57 |

OBS.:IMN-idade materna ao nascimento, IPN-idade paterna ao nascimento, ABORTOS/NM-abortos e/ou natimortos na irmandade, DUR.GEST.-duração da gestação em meses, PARTO-tipo de parto (N=normal,C=cesário,F=fórceps,D=domiciliar), PESO-RN-peso ao nascimento, SOF.FETAL-sofrimento fetal, FAT.AMB.-fatores do ambiente, RF-DM-recorrência familiar de deficiência mental ( 1)parentes em 1º grau,2)2º grau e 3)3º grau )

## A. Aberrações cromossômicas

A frequência de aberrações em autossomos e cromossomos sexuais, quando comparada a de cariótipo normal, conforme já foi assinalado, a despeito do pequeno número de casos, pode ser considerada semelhante quando comparados os grupos A e B, A e C, além do grupo A com a associação B e C. A diferença nas proporções passa a ser significativa quando os três grupos são comparados simultaneamente e, entre os grupos B e C, justamente os que representam os oligofrênicos com sete ou mais sinais dismórficos. A despeito do tamanho amostral, esse é um fato que merece atenção, frente à hipótese da probabilidade de detecção de anomalias cariotípicas ser maior entre os indivíduos com pelo menos sete sinais, principalmente naqueles com oligofrenia mais acentuada, segundo os dados de Tajara *et al.* (1982).

Ainda sobre os resultados de Tajara *et al.* (1982), vale mencionar que, quando são excluídos os 28 portadores de síndrome de Down, detectados entre os 84 oligofrênicos analisados, restam 56 dos quais 5 (8,9%) apresentavam anomalias cromossômicas. Comparando essa proporção a cada uma das verificadas no presente estudo (Tabela IV-22), não foram observadas diferenças significativas, tanto para os grupos (A, B e C), quanto para o total da amostra. A diferença só é significativa quando os 4 grupos são comparados simultaneamente ( $\chi^2_{(3)} = 9,39$ ;  $0,02 < P < 0,05$ ). Cumpre ressaltar que, dentre os 5 indivíduos portadores de anomalias cromossômicas descritos por Tajara *et al.* (1982), apenas 1, com cariótipo 46,XY/47,XY,+mar, tinha menos de sete sinais dismórficos e, mesmo assim, a proporção de cromossomopatias não difere significativamente da observada no grupo constituído por pacientes com menos de sete sinais dismórficos ora apresentado (grupo A).

A expressiva diferença verificada na incidência de cromossomopatias entre os grupos B e C constituem o aspecto mais relevante da amostra atual. Uma interpretação mais superficial poderia considerá-lo apenas mais um dado, desfavorável, à seleção prévia dos oligofrênicos com base em suas características dismórficas. Porém, uma reflexão mais aprofundada sobre tais diferenças permite a elaboração de algumas hipóteses, ambas relacionadas à procedência dos indivíduos estudados. No grupo B, houve um predomínio de pacientes selecionados no ambulatório de Genética do Hospital de Clínicas da UNICAMP (83,9%), enquanto no grupo C, apenas 39,7% têm essa origem, sendo 60,3% oriundos da APAE de Araras, SP.

A primeira hipótese foi baseada numa possível diferença na gravidade do retardamento mental, partindo da conclusão de Tajara *et al.* (1982), de que entre os oligofrênicos com pelo menos sete sinais clínicos e QI inferior a 52, seria bem mais alta a probabilidade de

TABELA IV-22: RESULTADOS DA ANÁLISE CROMOSSÔMICA NO PRESENTE ESTUDO E NO DE TAJARA ET AL.(1982). (Os valores percentuais estão entre parenteses)

| REFERÊNCIA                       | N      | cariótipo normal | cariótipo alterado | $\chi^2$<br>(1G.L.) (**) |
|----------------------------------|--------|------------------|--------------------|--------------------------|
| Tajara et al.<br>1982            | 56 (*) | 51<br>(91,1)     | 5<br>(8,9)         |                          |
| Grupo A<br>presente estudo       | 56     | 54<br>(96,4)     | 2<br>(3,6)         | 1,371<br>(0,20<P<0,30).  |
| Grupo B<br>presente estudo       | 56     | 55<br>(98,2)     | 1<br>(1,8)         | 2,818<br>(0,05<P<0,10)   |
| Grupo C<br>presente estudo       | 58     | 49<br>(84,5)     | 9<br>(15,5)        | 1,148<br>(0,20<P<0,30)   |
| B + C<br>presente estudo         | 114    | 104<br>(91,2)    | 10<br>(8,8)        | 0,001<br>(0,95<P<0,98)   |
| Total (A,B,C)<br>presente estudo | 170    | 158<br>(92,9)    | 12<br>(7,1)        | 0,212<br>(0,50<P<0,70)   |

(\*):excluídos 28 portadores de síndrome de Down do total de 84 indivíduos da amostra original

(\*\*):comparados dois a dois os dados de Tajara et al.(1982)com os obtidos nos grupos A, B, C, B+C e Total do presente estudo.

serem encontradas anomalias cariotípicas. Tal hipótese foi afastada pois o QI médio entre os pacientes dos grupos B e C se mostrou semelhante ( $t_{(88)} = 0,381$ ;  $0,70 < P < 0,80$ ), assim como a distribuição segundo as classes do QI ( $\chi^2_{(3)} = 2,156$ ;  $0,50 < P < 0,70$ ).

Uma outra hipótese que, em parte, poderia justificar as diferenças entre os grupos B e C, foi a de que, na avaliação feita na APAE, eram selecionados todos aqueles com sete ou mais sinais dismórficos e não portadores da síndrome de Down. Já no ambulatório de Genética do Hospital de Clínicas da UNICAMP, desde 1987, todos os pacientes passam por uma triagem, sendo os casos de atraso intelectual supostamente atribuídos a etiologia cromossômica agendados como tal, enquanto os demais são encaminhados como portadores de retardamento mental de etiologia a esclarecer. Contudo, mesmo considerando esse possível desvio de averiguação, nos pacientes do grupo A, que possuem menos de sete sinais, mas que se assemelham ao B quanto à procedência, pois 68% têm origem ambulatorial, a incidência de cromossomopatias foi superior.

Cabe ainda mencionar que as diferenças observadas entre os grupos A e C, e A e B+C, a despeito de sua não significância, são mais condizentes com as observações de Tajara *et al.* (1982). Não há dúvidas de que uma exuberância de dismorfismos, associada a uma redução mais acentuada da capacidade intelectual, conduz mais comumente a hipótese de uma cromossomopatia. Entretanto, o que parece questionável é o estabelecimento do limite de sete sinais para a indicação do estudo cromossômico, pois os resultados concernentes ao grupo A são menos favoráveis a que, nos pacientes não portadores da síndrome de Down e com uma menor quantidade de sinais, o cariótipo deixe de ser examinado. Sob essa interpretação, o fato do portador de deficiência mental ultrapassar, ou não, esse limiar dos sete sinais dismórficos, considerados de forma inespecífica, não seria um parâmetro clínico de maior importância para a indicação da análise cromossômica.

De uma forma geral, quanto ao número de sinais dismórficos, as duas pacientes portadoras de cromossomopatias do grupo A apresentavam 5, além do retardamento mental. O único paciente do grupo B contava 12 sinais, valor semelhante à média verificada no grupo C, com 9 pacientes, que foi de  $\bar{x}=12,1$ , com  $s=3,55$ , variando do mínimo de 7 até o máximo de 17 sinais (Tabelas IV-19 a IV-21). Nesse último grupo, as diferenças entre os valores médios observados conforme a ocorrência de deficiências autossômicas estruturais ( $\bar{x}=14,5$ ), presença de cromossomos marcadores ( $\bar{x}=9,0$ ) e aberrações de cromossomos sexuais ( $\bar{x}=11,5$ ), não são significativas ( $F_{(2,6)}=2,51$ ;  $P>0,05$ ).

Resta saber se, no grupo de oligofrênicos com anomalias cariotípicas, existe algum padrão característico de sinais que permita estabelecer uma diferença em relação às outras etiologias genéticas, e mesmo às não genéticas, de deficiência mental. Tais aspectos serão analisados oportunamente.

**- Análise dos portadores de cromossomopatias conforme o QI e alguns dados anamnésicos**

Ainda sobre a etiologia cromossômica, os componentes dos grupos A, B e C foram analisados segundo o QI, as idades materna e paterna por ocasião do nascimento, a duração da gestação, a ocorrência de abortos e/ou natimortos na irmandade, o tipo de parto, o peso ao nascimento e a ocorrência de sofrimento fetal e/ou exposição a fatores deletérios do ambiente (Tabela IV-23). No entanto, alguns aspectos impediram uma comparação adequada. Entre tais fatores, está o pequeno número de pacientes nos grupos A e B, além da falta de dados completos em alguns itens como, por exemplo, o nível de QI. Sob esse aspecto, os valores são, aparentemente, semelhantes nos 3 grupos, situando-se em torno de 51,0. Contudo, entre os casos de cromossomopatia do grupo C, não foram computados 3 pacientes com retardamento mental grave que não ofereciam condições para a aplicação de testes e, seguramente, o QI médio desse grupo deve ser inferior ao valor obtido de  $\bar{x}=50,2$ . Tais dados sobre o QI se aproximam dos verificados por Tajara *et al.* (1982), sugestivos de que deve ser bastante elevada a probabilidade de ocorrência de cromossomopatias, entre os pacientes com QI inferior a 52.

Determinados resultados eram esperados, como, por exemplo, a maior média de idade materna observada no grupo C ( $\bar{x}=29,5$ ), o qual contém maior número de aneuploidias (Tabela IV-23). Um item que merece destaque, é o que se refere a ocorrência de sofrimento fetal e/ou descrição de exposição a fatores deletérios do ambiente, positiva nos portadores de cromossomopatias dos grupos A e B, e em apenas um do grupo C. No primeiro, encontra-se uma paciente com cariótipo 47,XXX e outra com pequeno excesso de material no braço superior do cromossomo 5 (46,XX,5p+), cuja origem não pôde ser identificada, sendo normal o cariótipo dos genitores. Quanto ao único caso do grupo B, também foi detectada uma anomalia de cromossomos sexuais (47,XYY), assim como na única paciente do grupo C, com cariótipo 45,X/46,X,i(Xq), em que foi positiva a resposta ao item em questão. Em suma, pode ser que nesses três casos, todos de aberrações dos cromossomos sexuais, que não têm a deficiência mental entre as manifestações mais comuns (vide, por exemplo, Schinzel, 1984), o ambiente tenha contribuído para a redução da capacidade intelectual

**TABELA IV-23: PORTADORES DE ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS DOS GRUPOS A, B E C**  
 - VALORES MÉDIOS OBTIDOS PARA IDADE, NÚMERO DE SINAIS, QI (QUOCIENTE INTELECTUAL), IDADE MATERNA AO NASCIMENTO (IMN), IDADE PATERNA AO NASCIMENTO (IPN) E PESO AO NASCIMENTO (PESO RN).  
 - PROPORÇÃO DE OCORRÊNCIA DE ABORTOS E/OU NATIMORTOS NA IRMANDADE (A/NM) EM RELAÇÃO AO TOTAL DE GESTAÇÕES, SOFRIMENTO FETAL E EXPOSIÇÃO A FATORES DELETÉRIOS DO AMBIENTE NO PERÍODO PRÉ E/OU PÓS-NATAL.

| FATOR       | GRUPO A                             | GRUPO B                          | GRUPO C                                 | B + C                                   |
|-------------|-------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| IDADE       | $\bar{x}=6,0$<br>$s=0$<br>$n=2$     | $\bar{x}=12,0$<br>$s=0$<br>$n=1$ | $\bar{x}=14,0$<br>$s=5,98$<br>$n=9$     | $\bar{x}=13,8$<br>$s=5,67$<br>$n=10$    |
| QI          | $\bar{x}=51,0$<br>$s=1,41$<br>$n=2$ | $\bar{x}=52,0$<br>$s=0$<br>$n=1$ | $\bar{x}=50,2$<br>$s=17,35$<br>$n=6$    | $\bar{x}=50,4$<br>$s=15,84$<br>$n=7$    |
| SINAIS      | $\bar{x}=5,0$<br>$s=0$<br>$n=2$     | $\bar{x}=12,0$<br>$s=0$<br>$n=1$ | $\bar{x}=12,1$<br>$s=3,55$<br>$n=9$     | $\bar{x}=12,1$<br>$s=3,35$<br>$n=10$    |
| IMN         | $\bar{x}=25,5$<br>$s=0,71$<br>$n=2$ | $\bar{x}=21,0$<br>$s=0$<br>$n=1$ | $\bar{x}=29,5$<br>$s=6,74$<br>$n=8$     | $\bar{x}=28,6$<br>$s=6,91$<br>$n=9$     |
| IPN         | $\bar{x}=31,0$<br>$s=2,83$<br>$n=2$ | $\bar{x}=32,0$<br>$s=0$<br>$n=1$ | $\bar{x}=31,9$<br>$s=9,17$<br>$n=8$     | $\bar{x}=31,9$<br>$s=8,58$<br>$n=9$     |
| PESO RN     | $\bar{x}=2270$<br>$s=0$<br>$n=1$    | $\bar{x}=3750$<br>$s=0$<br>$n=1$ | $\bar{x}=2688,3$<br>$s=659,71$<br>$n=6$ | $\bar{x}=2840,0$<br>$s=723,67$<br>$n=7$ |
| A/NM        | 1/5                                 | 0/2                              | 6/48                                    | 6/50                                    |
| S. FETAL    | 2/2                                 | -                                | -                                       | -                                       |
| F. AMBIENTE | 1/2                                 | 1/1                              | 1/9                                     | 2/10                                    |

## **B. Retardamento mental ligado ao sexo (RMLX) e a síndrome do cromossomo X frágil (SXF)**

Com relação ao RMLX, apesar da SXF ser um de seus principais representantes, os dados a respeito dessa entidade foram apresentados separadamente. A intenção de tal procedimento foi enfatizar os resultados obtidos com a pesquisa do marcador citogenético, justamente pela sua maior frequência no grupo específico do RMLX. Um outro objetivo foi o de evitar desvios de averiguação, tendo em vista a diferença na metodologia utilizada para a amostra C, na qual a pesquisa do fra(X) se restringiu aos casos com história familiar e/ou quadro clínico sugestivo, enquanto nos grupos A e B os pacientes foram, indiscriminadamente, submetidos a tal análise.

A Tabela IV-24 demonstra a distribuição de 13 pacientes portadores de RMLX, separados conforme o diagnóstico, nos grupos A, B e C. Já nas Tabelas IV-25 e IV-26, respectivamente dedicadas aos casos de SXF e aos de RMLX excluindo a primeira, estão os valores correspondentes a idade, nível de QI, número de sinais dismórficos, idade materna e paterna ao nascimento, ocorrência de abortos e/ou natimortos na irmandade, peso ao nascimento, história de sofrimento fetal e/ou exposição a fatores deletérios do ambiente, além de recorrência familiar de deficiência mental até primos em segundo grau.

A respeito dos dados apresentados nas Tabelas IV-25 e IV-26, o número de pacientes é insuficiente para consubstanciar uma discussão. Algumas constatações são óbvias, como a alta recorrência familiar de retardamento mental, fator indicativo de pesquisa de fra(X) no grupo C e denominador comum nos casos de RMLX. As diferenças observadas no nível do QI devem se associar às idades, pois essas são características que se correlacionam de forma negativa. No item idade materna ao nascimento, chama atenção a média de  $\bar{x}=41,3$  com  $s=1,15$ , entre os portadores de RMLX do grupo C, provavelmente em decorrência de flutuação amostral. E, entre os demais dados, vale destacar o peso ao nascimento, cujos valores médios são, sistematicamente, superiores aos observados para o total de cada grupo (Tabela IV-27). Apesar de tal divergência só ser significativa entre os portadores da SXF do grupo B, trata-se de resultado que corrobora relatos anteriores que informam ser o peso ao nascimento levemente superior à média (Turner *et al.*, 1980; Sutherland & Hecht, 1985; Thake *et al.*, 1985; Chudley & Hagerman, 1987).

A aplicação do teste do qui-quadrado aos dados da Tabela IV-24, que considera os diagnósticos de SXF, RMLX inespecífico e outras síndromes de herança ligada ao X associadas à deficiência mental, não revela diferenças significativas entre os 3 grupos. Foram comparados os grupos A e B ( $\chi^2_{(1)} = 1,215$ ;  $0,20 < P < 0,30$ ), A e C ( $\chi^2_{(2)} = 3,750$ ;

**TABELA IV-24: DISTRIBUIÇÃO DE 13 PACIENTES PORTADORES DE  
RETARDAMENTO MENTAL LIGADO AO SEXO, NOS GRUPOS  
A, B E C, CONFORME O DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO.  
(Os valores percentuais estão entre parenteses).**

| DIAGNÓSTICO                  | A        | B        | C        | B+C      | TOTAL      |
|------------------------------|----------|----------|----------|----------|------------|
| <b>SXF</b>                   | 1 (7,7)  | 2 (15,4) | 3 (23,1) | 5 (38,5) | 6 (46,1)   |
| <b>RMLX<br/>INESPECÍFICO</b> | 3 (23,1) | 1 (7,7)  | 1 (7,7)  | 2 (15,4) | 5 (38,5)   |
| <b>OUTROS*</b>               | 0        | 0        | 2 (15,4) | 2 (15,4) | 2 (15,4)   |
| <b>TOTAL</b>                 | 4 (30,8) | 3 (23,1) | 6 (46,1) | 9 (69,2) | 13 (100,0) |

\*: - Síndrome de Atkin-Flaitz-Patil (MIM:309530; BDEN:2840)  
- RMLX com polegares aduzidos (MIM:303350; BDEN:2291)

MIM: Mendelian Inheritance in Man; McKusick, 1992.  
BDEN: Birth Defects Encyclopaedia; Buyse, 1990.

TABELA IV-25: PORTADORES DA SXF NOS GRUPOS A, B E C.

- VALORES MÉDIOS OBTIDOS PARA IDADE, NÚMERO DE SINAIS, QI (QUOCIENTE INTELECTUAL), IDADE MATERNA AO NASCIMENTO (IMN), IDADE PATERNA AO NASCIMENTO (IPN) E PESO AO NASCIMENTO (PESO RN).
- PROPORÇÃO DE OCORRÊNCIA DE ABORTOS E/OU NATIMORTOS NA IRMANDADE (A/NM) EM RELAÇÃO AO TOTAL DE GESTAÇÕES, SOFRIMENTO FETAL, EXPOSIÇÃO A FATORES DELETÉRIOS DO AMBIENTE NO PERÍODO PRÉ E/OU PÓS-NATAL E RECORRÊNCIA FAMILIAL DE RETARDAMENTO MENTAL (ATÉ PRIMOS EM 2º GRAU).

| FATOR                   | GRUPO A                            | GRUPO B                                 | GRUPO C                                 | B + C                                   |
|-------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| IDADE                   | $\bar{x}=7,0$<br>$s=0$<br>$n=1$    | $\bar{x}=9,0$<br>$s=0$<br>$n=2$         | $\bar{x}=19,33$<br>$s=11,06$<br>$n=3$   | $\bar{x}=15,2$<br>$s=9,65$<br>$n=5$     |
| QI                      | não<br>avaliável                   | $\bar{x}=53,5$<br>$s=7,78$<br>$n=2$     | $\bar{x}=33,0$<br>$s=1,0$<br>$n=3$      | $\bar{x}=41,2$<br>$s=11,9$<br>$n=5$     |
| SINAIS                  | $\bar{x}=5,0$<br>$s=0$<br>$n=1$    | $\bar{x}=8,5$<br>$s=0,71$<br>$n=2$      | $\bar{x}=11,7$<br>$s=1,53$<br>$n=3$     | $\bar{x}=10,4$<br>$s=2,07$<br>$n=5$     |
| IMN                     | $\bar{x}=24,0$<br>$s=0$<br>$n=1$   | $\bar{x}=31,5$<br>$s=2,12$<br>$n=2$     | $\bar{x}=26,0$<br>$s=7,55$<br>$n=3$     | $\bar{x}=28,2$<br>$s=6,22$<br>$n=5$     |
| IPN                     | $\bar{x}=26$<br>$s=0$<br>$n=1$     | $\bar{x}=33,5$<br>$s=4,95$<br>$n=2$     | $\bar{x}=26,7$<br>$s=7,23$<br>$n=3$     | $\bar{x}=29,4$<br>$s=6,8$<br>$n=5$      |
| PESO RN                 | $\bar{x}=3550,0$<br>$s=0$<br>$n=1$ | $\bar{x}=3450,0$<br>$s=212,13$<br>$n=2$ | $\bar{x}=3433,3$<br>$s=860,72$<br>$n=3$ | $\bar{x}=3440,0$<br>$s=617,86$<br>$n=5$ |
| A/NM                    | 1/2                                | 2/8                                     | 0/8                                     | 2/16                                    |
| S. FETAL                | 1/1                                | 1/2                                     | 1/3                                     | 2/5                                     |
| F. AMBIENTE             | 0/1                                | 0/2                                     | 0/3                                     | 0/5                                     |
| RECORRÊNCIA<br>FAMILIAL | 1/1                                | 1/2                                     | 3/3                                     | 4/5                                     |

TABELA IV-26: PORTADORES DE RMLX NOS GRUPOS A, B E C (EXCETO SXF)

- VALORES MÉDIOS OBTIDOS PARA IDADE, NÚMERO DE SINAIS, QI (QUOCIENTE INTELECTUAL), IDADE MATERNA AO NASCIMENTO (IMN), IDADE PATERNA AO NASCIMENTO (IPN) E PESO AO NASCIMENTO (PESO RN).
- PROPORÇÃO DE OCORRÊNCIA DE ABORTOS E/OU NATIMORTOS NA IRMANDADE (A/NM) EM RELAÇÃO AO TOTAL DE GESTAÇÕES, SOFRIMENTO FETAL, EXPOSIÇÃO A FATORES DELETÉRIOS DO AMBIENTE NO PERÍODO PRÉ E/OU PÓS-NATAL E RECORRÊNCIA FAMILIAL DE RETARDAMENTO MENTAL (ATÉ PRIMOS EM 2º GRAU).

| FATOR                | GRUPO A                                | GRUPO B                          | GRUPO C                                  | B + C                                    |
|----------------------|----------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| IDADE                | $\bar{x}=11,0$<br>$s=3,0$<br>$n=3$     | $\bar{x}=9,0$<br>$s=0$<br>$n=1$  | $\bar{x}=18,3$<br>$s=7,37$<br>$n=3$      | $\bar{x}=16,0$<br>$s=7,62$<br>$n=4$      |
| QI                   | $\bar{x}=45,7$<br>$s=9,04$<br>$n=3$    | $\bar{x}=56,0$<br>$s=0$<br>$n=1$ | $\bar{x}=38,7$<br>$s=17,79$<br>$n=3$     | $\bar{x}=43,0$<br>$s=16,91$<br>$n=4$     |
| SINAIS               | $\bar{x}=3,7$<br>$s=1,53$<br>$n=3$     | $\bar{x}=13,0$<br>$s=0$<br>$n=1$ | $\bar{x}=9,7$<br>$s=1,15$<br>$n=3$       | $\bar{x}=10,5$<br>$s=1,91$<br>$n=4$      |
| IMN                  | $\bar{x}=33,0$<br>$s=1,0$<br>$n=3$     | $\bar{x}=25,0$<br>$s=0$<br>$n=1$ | $\bar{x}=41,3$<br>$s=4,51$<br>$n=3$      | $\bar{x}=37,2$<br>$s=8,96$<br>$n=4$      |
| IPN                  | $\bar{x}=36,7$<br>$s=3,06$<br>$n=3$    | $\bar{x}=21,0$<br>$s=0$<br>$n=1$ | $\bar{x}=41,0$<br>$s=8,49$<br>$n=2$      | $\bar{x}=34,3$<br>$s=13,01$<br>$n=3$     |
| PESO RN              | $\bar{x}=3303,3$<br>$s=948,7$<br>$n=3$ | -                                | $\bar{x}=3266,7$<br>$s=1850,25$<br>$n=3$ | $\bar{x}=3266,7$<br>$s=1850,25$<br>$n=3$ |
| A/NM                 | 1/27                                   | 0/4                              | 3/21                                     | 3/25                                     |
| S. FETAL             | 1/3                                    | 0/1                              | 2/3                                      | 2/4                                      |
| F. AMBIENTE          | 0/2                                    | 0/1                              | 0/3                                      | 0/4                                      |
| RECORRÊNCIA FAMILIAL | 3/3                                    | 1/1                              | 3/3                                      | 4/4                                      |

TABELA IV-27: COMPARAÇÃO DOS VALORES MÉDIOS OBSERVADOS PARA PESO AO NASCIMENTO NOS PORTADORES DA SXF, EM RELAÇÃO AO TOTAL DE PACIENTES DOS GRUPOS A, B E C.

|         | SXF                                     | TOTAL DO GRUPO                           | t                                |
|---------|-----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|
| GRUPO A | $\bar{x}=3550,0$<br>$s=0$<br>$n=1$      | $\bar{x}=3558,4$<br>$s=673,88$<br>$n=52$ | -                                |
| GRUPO B | $\bar{x}=3450,0$<br>$s=212,13$<br>$n=2$ | $\bar{x}=2956,0$<br>$s=758,51$<br>$n=51$ | 2,688<br>51G.L.<br>$P<0,02$      |
| GRUPO C | $\bar{x}=3433,3$<br>$s=860,72$<br>$n=3$ | $\bar{x}=2988,9$<br>$s=874,09$<br>$n=53$ | 0,869<br>54G.L.<br>$0,30<P<0,40$ |

0,10<P<0,20), B e C ( $\chi^2_{(2)} = 1,350$ ; 0,50<P<0,70), A e B+C ( $\chi^2_{(2)} = 3,455$ ; 0,10<P<0,20), e A, B e C ( $\chi^2_{(4)} = 5,164$ ; 0,20<P<0,30). Mesmo considerando que o número de pacientes é pequeno e existe um leve predomínio, não significativo, dos portadores da SXF entre os indivíduos dos grupos B e C, com maior número de sinais dismórficos, os resultados parecem não favorecer o estabelecimento de um limite clínico, baseado no número de sinais dismórficos, para a indicação da pesquisa do fra(X).

Sobre a SXF, é oportuno mencionar que, nas descrições sobre o quadro clínico, são relacionados diversos sinais dismórficos secundários, além do déficit intelectual. Contudo, não se trata de uma entidade em que, rotineiramente, seja demonstrado um excesso de distúrbios. O seu aspecto clínico mais marcante talvez se relacione ao fenótipo francamente evolutivo ou, melhor dizendo, alguns dos sinais destacados pela frequência na SXF, como as características faciais e, principalmente, o aumento de volume testicular, têm correlação positiva com a idade.

Isso também foi observado no presente estudo, pois o único paciente detectado no grupo A, com apenas 7 anos, apresenta 5 sinais. Quanto ao grupo B, observa-se idade média de 9 anos ( $s=0$ ) e número médio de sinais de  $\bar{x}=8,5$  com  $s=0,71$ . Já no grupo C, os valores médios são de  $\bar{x}=11,7$ , com  $s=1,53$ , para o número de sinais, e  $\bar{x}=19,33$ , com  $s=11,06$ , para a idade. É nítida a diferença entre as idades e, comparando as médias obtidas para o número de sinais, chega-se a um valor de  $t=3,149$  que, apesar de inferior, está bem próximo ao do  $t$  crítico, ao nível de 5% ( $t = 3,182$ ).

O fra(X) não estava relacionado entre as etiologias genéticas que, segundo Sena & Beiguelman (1985), seriam predominantes entre os oligofrênicos com sete ou mais sinais dismórficos comumente associados a aberrações cromossômicas. Mesmo assim, é oportuno reiterar que os resultados obtidos no presente estudo, amplamente respaldados pela literatura pertinente (vide, entre outros, Sutherland & Hetch, 1985; Hagerman *et al.*, 1991) são indicativos de que a pesquisa do fra(X) não deve ser obrigatoriamente vinculada à detecção prévia de um quadro dismórfico específico, principalmente entre os pacientes pré-púberes. Entre esses últimos, a justificativa principal para a realização do referido exame, além do próprio retardamento mental, seria a história familiar sugestiva de herança recessiva ligada ao X.

E é justamente esse, também, o aspecto fundamental no diagnóstico do RMLX inespecífico, que não se associa a qualquer outra característica clínica relevante. Sobre a entidade em questão, é oportuno mencionar que estimativas indiretas indicam uma frequência possivelmente similar ou até superior à da SXF (Kerr *et al.*, 1991). Isso porque enquanto essa última condição pode ser detectada laboratorialmente, mesmo na ausência de um fenótipo sugestivo, a hipótese diagnóstica de RMLX inespecífico depende apenas da

identificação do padrão de transmissão peculiar. Trata-se, portanto, de uma importante etiologia genética de deficiência mental que deve predominar, justamente, entre os oligofrênicos não portadores de distúrbios. De todo modo, não existem dúvidas quanto à necessidade da pesquisa do fra(X), principal diagnóstico diferencial nesse grupo de pacientes.

Quanto às demais síndromes de RMLX, numerosas e bastante heterogêneas do ponto de vista clínico, algumas podem até se caracterizar por um fenótipo dismórfico, determinando seu predomínio entre os oligofrênicos com maior número de sinais comumente associados a cromossomopatias. Contudo, isso não deve ser a regra, porque essas entidades têm incidência muito baixa e, além disso, a semelhança do que ocorre em outras síndromes de retardamento mental não ligado ao sexo, muitas vezes não é o número, mas a especificidade dos sinais que tem maior importância no estabelecimento do diagnóstico clínico.

No presente estudo, um exemplo típico dessa situação é o do paciente portador da síndrome de retardamento mental com polegares aduzidos. Tal condição é caracterizada por contratura congênita dos polegares, em flexão e adução, com hipoplasia da musculatura tenar, em associação à deficiência mental (Gareis & Mason, 1984; Yeatman, 1984). São descritos ainda outros sinais como desvios da coluna vertebral e espasticidade em membros inferiores, mas seria um fenótipo clinicamente inespecífico sem a anomalia de polegares. A propósito, essa alteração também é descrita na hidrocefalia por estenose do aqueduto de Sylvius, ligada ao cromossomo X, não estando totalmente esclarecido se são mesmo duas entidades clínicas distintas. Recentes pesquisas envolvendo análise de ligação apontam para diferentes variantes alélicas (Schrandt-Stumpel *et al.*, 1990).

#### **- Frequência da síndrome do cromossomo X frágil no presente estudo e em outras amostras de deficientes mentais.**

A frequência do fra(X) em deficientes mentais do sexo masculino é variável, com índices de 2 a 9% (Kähkönen *et al.*, 1986), fato que pode se relacionar aos diferentes critérios utilizados na seleção das amostras, entre os quais se incluem macrorquidia, recorrência familiar e grau de retardamento mental. Nas pesquisas realizadas entre indivíduos selecionados apenas por serem portadores de déficit intelectual, as proporções do fra(X) variam de 0,5% a 10% no sexo masculino, e de 0 a 7% no feminino, conforme mencionam Mingroni-Netto *et al.*, 1990.

No Brasil, esses últimos autores analisaram portadores de retardamento mental moderado, leve e inteligência limitrofe, detectando o fra(X) em 8% dos pacientes do sexo masculino, ou em 5,6% deles, quando consideradas as famílias averiguadas, já que foram inclui-

das irmandades com mais de um indivíduo afetado. Essa proporção é, praticamente, idêntica a observada no presente estudo, para o grupo B (5,7%), correspondente a dois pacientes, sem parentesco consanguíneo, entre os 35 analisados. No grupo C, tal frequência é de 8,6%, mas passa a ser 5,9% quando são levadas em conta apenas as genealogias, pois dois indivíduos são primos em 2º grau. Quanto ao grupo A, o resultado obtido é inferior (3,1%), mas a comparação entre os três grupos não mostrou diferenças significativas ( $\chi^2_{(2)}=0,898$ ;  $0,50 < P < 0,70$ ).

Alguns resultados obtidos em outros países, bem como os de Mingroni-Netto *et al.* (1990), além dos dados atuais, para o sexo masculino, estão relacionados na Tabela IV-28. Sobre esse último, vale assinalar que os autores concluem ser possível esperar uma frequência inferior à observada por eles, em amostras de oligofrênicos procedentes de regiões mais pobres do interior do Brasil, nas quais devem predominar as causas não genéticas de deficiência mental. Tal conclusão se deve ao fato de Mingroni-Netto *et al.* (1990) terem analisado indivíduos matriculados em instituições particulares para educação especial, da região metropolitana de São Paulo, SP. No presente trabalho, a despeito de ter sido realizado em região com características similares, há um predomínio de pacientes oriundos de camadas sócio-economicamente menos favorecidas da população. Sendo assim, pelo menos no que concerne a diferença de nível sócio-econômico, dentro de um perfil urbano semelhante, a prevalência da SXF não parece sofrer variações significativas.

Quanto ao fra(X) não ter sido detectado entre os oligofrênicos do sexo feminino ora estudados, não deve ser aspecto de maior relevância. Em amostras selecionadas com base apenas na presença de retardamento mental, sem outros critérios, a frequência da SXF varia de 0 a 7%, sendo, em geral, mais comum entre as pacientes que apresentam déficit intelectual bem mais brando que os afetados do sexo masculino, muitas vezes até classificadas como portadoras de dificuldade de aprendizado, e não como deficientes mentais (Jacobs *et al.*, 1986; Mingroni-Netto *et al.*, 1990). Visto que tais características não são as predominantes na amostra atual, isso poderia, juntamente com as dificuldades relativas a análise do fra(X) no sexo feminino, ter contribuído para a ausência de casos positivos.

TABELA IV-28: FREQUÊNCIA DA SXF EM DIFERENTES AMOSTRAS DE DEFICIENTES MENTAIS DO SEXO MASCULINO.

| Referência                     | Características da amostra                                                                                                | % SXF                                          |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Blomquist et al.<br>1982.      | 96 pacientes com QI inferior a 50.                                                                                        | 6,0                                            |
| Carpenter et al.<br>1982.      | 65 pacientes com QI inferior a 50.                                                                                        | 9,2<br>6,1 (*)                                 |
| Gustavson et al.<br>1986.      | 89 pacientes com DM grave ou moderada.                                                                                    | 13,5<br>10,1 (*)                               |
| Kähkönen et al.<br>1986.       | 130 pacientes com DM leve ou inteligência limítrofe.                                                                      | 0,8                                            |
| Sanfilippo et al.<br>1986.     | 91 pacientes com DM moderada.                                                                                             | 4,4                                            |
| Webb et al.<br>1986a.          | 219 pacientes com DM em graus variados.                                                                                   | 7,3                                            |
| Kähkönen et al.<br>1987.       | 61 pacientes com DM em graus variados.                                                                                    | 6,5                                            |
| Mingroni-Netto et al.<br>1990. | 75 pacientes com DM leve ou moderada                                                                                      | 8,0<br>5,3 (*)                                 |
| presente estudo                | 102 pacientes com DM em graus variados (predominantemente leve ou moderada.)<br>GRUPO A: 32<br>GRUPO B: 35<br>GRUPO C: 35 | 5,9<br>5,0 (*)<br>3,1<br>5,7<br>8,6<br>5,7 (*) |

(\*): considerando o número de genealogias averiguadas.

### C. Erros Inatos do Metabolismo

A investigação de erros metabólicos hereditários baseou-se nos testes de triagem em amostras de urina, complementados, quando necessário, por cromatografia em papel, urinária e plasmática, de aminoácidos, açúcares ou mucopolissacárides. Foram estudados 97 pacientes, sendo 47 do grupo A e 50 do grupo B. Nos 15 indivíduos em que tal exame não pôde ser realizado, tanto a evolução clínica, quanto os antecedentes pessoais e familiares, não apontavam para esse tipo de etiologia do retardamento mental, razão pela qual eles não foram excluídos da amostra.

Em apenas dois pacientes, ambos do grupo A, foi possível estabelecer o diagnóstico de cistinúria, com base no teste do cianeto-nitroprussiato positivo, e na posterior detecção do aumento de cistina na cromatografia de aminoácidos. Tais indivíduos e suas famílias passaram a ser acompanhados no ambulatório de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital de Clínicas da UNICAMP e, até o momento, não foi possível determinar se são homo ou heterozigotos, ou ainda classificá-los, do ponto de vista bioquímico, em uma das 3 formas conhecidas de cistinúria (I, II e III). Apesar disso, o diagnóstico em questão foi mantido, tendo em vista que, nos dois casos, havia recorrência familiar de litíase de vias urinárias e cistinúria em parentes em primeiro grau dos afetados.

Ainda quanto à pesquisa de erros inatos do metabolismo, se pôde contar com os 58 pacientes do grupo C, analisados anteriormente (Marques-de-Faria, 1988). Sobre esses últimos, vale mencionar que a única alteração detectada envolveu uma suspeita de mucopolissacaridose tipo VII, não confirmada posteriormente.

Levando em conta esses dados, foi atingido um total de 155 deficientes mentais submetidos aos testes iniciais para a investigação diagnóstica de erros metabólicos hereditários. Considerando os dois casos de cistinúria, a despeito do retardamento mental não estar entre os sinais comumente descritos nessa entidade, como será visto a seguir, são 1,3% os afetados na amostra. Tal porcentagem parece pequena, quando comparada a de outras etiologias genéticas de retardamento mental observadas na mesma amostra.

Nesse ponto, vale uma ressalva sobre a casuística ora analisada, constituída, basicamente, por indivíduos com déficit intelectual de etiologia não esclarecida que, em sua maioria, freqüentavam instituições cujos programas são voltados para os oligofrênicos semi-dependentes nas atividades de vida diária. Isso explica a não inclusão de casos de retardamento mental profundo, bem como os de involução do desenvolvimento neuromotor, comumente acompanhados de grave comprometimento neurológico e mesmo somático, que costumam caracterizar diversos erros inatos do metabolismo (vide, por exemplo, Scriver *et*

*al.*, 1989). Também não foram encaminhados para avaliação, visando evitar desvios de averiguação, os indivíduos cujos sinais clínicos já haviam permitido definir o diagnóstico na fase inicial da investigação, ocorrência comum em alguns grupos de doenças metabólicas hereditárias como, por exemplo, as mucopolissacaridoses.

Tais colocações até seriam úteis como possíveis motivos para a baixa frequência de erros inatos do metabolismo observada na presente amostra. Contudo, levando em conta que, apesar de numerosos, os erros inatos do metabolismo são, em sua maioria, individualmente raros (Scriver *et al.*, 1989), tal achado não é inesperado e se assemelha ao de alguns outros estudos (Tabela IV-29), nos quais outras causas genéticas de retardamento mental, como as aberrações cromossômicas e a SXF, têm maior prevalência. De todo modo, os métodos para triagem de erros inatos do metabolismo são simples e uma definição diagnóstica nesse sentido pode ser de grande valia no estabelecimento de esquemas terapêuticos e/ou preventivos, o que justifica a sua inclusão entre os exames de rotina na abordagem do portador de deficiência mental.

Com relação às características apresentadas pelos dois portadores de cistinúria, ambos contavam seis sinais clínicos comumente associados a cromossomopatias. Apesar do mesmo número, tais sinais não eram semelhantes e sua análise não permitia a definição de um quadro dismórfico específico. Quanto a alguns dados anamnésticos como idade dos pais ao nascimento, duração da gestação, recorrência de abortos e/ou natimortos na irmandade, peso ao nascimento, história de exposição a fatores deletérios do ambiente e de sofrimento fetal, apenas sobre esse último vale mencionar a resposta positiva em um dos pacientes. A única informação que pode ser relevante é a de recorrência familiar de deficiência mental nos dois casos, tanto na irmandade quanto em outros colaterais.

Contudo, a observação que parece mais importante, frente aos objetivos do presente trabalho, é a de que os únicos portadores de anomalias metabólicas hereditárias estão, justamente, entre os oligofrênicos com menos de sete sinais dismórficos. Tal constatação novamente diverge da interpretação dos dados obtidos por Sena & Beiguelman (1985), que sugerem um possível predomínio das etiologias genéticas da deficiência mental, incluindo os erros inatos do metabolismo, entre os indivíduos com sete ou mais sinais.

### **Alguns comentários sobre a cistinúria e sua associação com retardamento mental**

A cistinúria é um erro inato do metabolismo de aminoácidos caracterizado pela alteração no transporte trans-epitelial dos túbulos renais e da mucosa intestinal. Sua prevalência global é estimada em 1/7000, com índices que variam de 1/2000 (Inglaterra),

TABELA IV-29: OCORRÊNCIA DE ERROS INATOS DE METABOLISMO EM  
DIFERENTES AMOSTRAS DE DEFICIENTES MENTAIS  
(INCLUINDO A ATUAL) .

| REFERÊNCIA                          | CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA                      | Nº   | E.I.M. (%) |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------|------|------------|
| Gustavson <i>et al.</i><br>(1977b)  | retardamento mental grave                       | 122  | 4,0        |
| Reinecke <i>et al.</i><br>(1983)    | retardamento mental não<br>especificado         | 1568 | 1,3        |
| Dereymaeker <i>et al.</i><br>(1988) | retardamento mental grave                       | 158  | 1,9        |
| Volcke <i>et al.</i><br>(1990)      | retardamento mental<br>moderado (homens)        | 274  | 0,7        |
| Molteno <i>et al.</i><br>(1990)     | retardamento mental grave<br>e moderado (QI<60) | 1134 | 0,3        |
| presente amostra                    | retardamento mental leve,<br>moderado e grave   | 155  | 1,3        |

1/4000 (Austrália) e 1/15000 (Estados Unidos), todos com base nos resultados de programas de triagem em recém-nascidos (Segal & Thier, 1989). A sintomatologia mais comum relaciona-se a da litíase de vias urinárias, em geral observada na segunda ou na terceira década, apesar de já ter sido descrita no primeiro ano e até na nona década de vida. A investigação bioquímica inicia-se pelo teste do cianeto-nitroprussiato e esse, quando positivo, justifica a realização da cromatografia de aminoácidos que, por sua vez, permite a identificação de aumento na excreção urinária de cistina, lisina, arginina e ornitina.

Trata-se de entidade genética heterogênea, sendo identificados pelo menos três fenótipos, denominados tipos I, II e III, relacionados à homozigose de três alelos diferentes. Os indivíduos homozigotos para qualquer um dos três tipos têm alterações urinárias similares. Quanto à classificação fenotípica dos heterozigotos, não há aumento na excreção urinária de aminoácidos no tipo I, daí a razão da cistinúria desse tipo ser considerada um caráter completamente recessivo. Já em relação aos tipos II e III, o heterozigoto pode ser detectado pela aminoacidúria, mais acentuada no tipo II, com aumento de cistina e lisina, sendo ambos designados como incompletamente recessivos. Além disso, existe a possibilidade de que um mesmo indivíduo seja heterozigoto para dois alelos mutantes diferentes, caracterizando os chamados compostos genéticos (McKusick, 1992; Segal & Thier, 1989)

No presente estudo, a demonstração de cistinúria em familiares dos afetados, mais provavelmente heterozigotos, permite supor que se trate dos tipos II ou III. No entanto, ainda não foi possível estabelecer o diagnóstico diferencial entre tais tipos, bem como definir se os dois pacientes são homo ou heterozigotos. Em um deles, o único irmão, igualmente portador de retardamento mental, e o pai, apresentam cistinúria, que não foi demonstrada na genitora. Eles não manifestaram sintomatologia sugestiva de litíase de vias urinárias, que também não é mencionada nos antecedentes familiares. Já no segundo paciente, diversos casos de cálculos de vias urinárias são descritos na genealogia, e a cistinúria foi verificada no genitor, nas duas irmãs e no único irmão do propósito, esse último também oligofrênico, assim como uma das irmãs. Um tio paterno, também cistinúrico, tem crises convulsivas, sem comprometimento intelectual.

A falta de definição sobre o provável genótipo dos afetados pela cistinúria na presente amostra, impede, no momento, uma discussão mais aprofundada, e até uma provável contribuição, a propósito de um aspecto relevante dessa condição, que é a sua eventual associação com alterações neurológicas ou doença mental (Segal & Thier, 1989; McKusick, 1992), tema de diversos trabalhos.

Scriver *et al.* (1970), por exemplo, demonstraram um significativo aumento na prevalência de homozigotos para cistinúria entre indivíduos com distúrbios emocionais e/ou

mentalmente retardados. Quanto aos heterozigotos, ainda segundo Scriver *et al.* (1970), parece não haver diferença significativa na frequência observada em pacientes com problemas mentais e na população geral, dados que esses autores julgam indicativos de que deve haver maior risco de disfunção cerebral apenas nos homozigotos para a cistinúria. Por outro lado, examinando uma considerável amostra, também de homozigotos, Gold *et al.* (1977), não encontraram aumento na prevalência de retardamento mental. Já Smith & Procopis (1975) verificaram uma incidência de heterozigotos para cistinúria cerca de 13 vezes maior que o esperado, em uma população de deficientes mentais na qual não foi detectado nenhum homozigoto para essa condição. Apesar desses resultados discordantes, uma questão é pertinente, a de que essa anomalia metabólica deve estar associada a um aumento no risco de disfunção cerebral que, por sua vez, poderia ser resultado de um defeito de transporte de aminoácidos dibásicos no cérebro, a semelhança do que ocorre ao nível intestinal e renal (Segal & Thier, 1989).

Diante do que foi exposto, mesmo sem uma definição quanto ao estado homo ou heterozigótico, não é possível deixar de considerar, como um subgrupo específico, os portadores de cistinúria detectados na presente amostra.

### **D. Síndromes monogênicas nas quais se desconhece o efeito primário do gene**

A maioria dos casos incluídos nesse subgrupo de causas genéticas de retardamento mental, também denominados como quadros sindrômicos monogênicos autossômicos, têm seu diagnóstico baseado em critérios puramente clínicos. Sendo assim, houve grande empenho no sentido de ser realizada revisão criteriosa de cada quadro, complementada por consulta a programa computadorizado (Bankier *et al.*, 1988), e se procurou evitar qualquer tipo de informação tendenciosa que pudesse interferir na especificação diagnóstica. Além disso, nas diversas situações em que restaram dúvidas quanto à condição mais provável, a opção foi pela etiologia indeterminada. Os resultados obtidos podem ser vistos na tabela IV-30.

Chama a atenção o fato desse tipo de hipótese diagnóstica não ter sido formulado para os pacientes do grupo A, apesar de sua incidência ter sido expressiva na totalidade da amostra (8,2%), com a associação de 10 casos verificados no grupo B e de outros 4 no grupo C. Sendo considerados apenas os 114 oligofrênicos desses 2 grupos, são 12,3% os pacientes com sete ou mais sinais que apresentam quadros de etiologia gênica (suposta ou comprovada) e com efeito primário do gene desconhecido. Essa proporção chega a superar

**TABELA IV-30: DIAGNÓSTICOS DOS QUADROS SINDRÔMICOS DE ETIOLOGIA  
NÃO CROMOSSÔMICA OBSERVADOS NOS GRUPOS B E C.**

| DIAGNÓSTICOS                                        | MIM    | BDEN | nº | sinais | QI |
|-----------------------------------------------------|--------|------|----|--------|----|
| <b>GRUPO B - SEXO FEMININO</b>                      |        |      |    |        |    |
| Displasia fácio-auriculo-vertebral                  | 257700 | 735  | 1  | 7      | 52 |
| DM, face incomum, atraso de crescimento intra-útero | 262350 | 2814 | 1  | 9      | 61 |
| Síndrome de Sotos                                   | 117550 | 137  | 1  | 13     | 72 |
| Síndrome de Williams                                | 194050 | 999  | 1  | 11     | 70 |
| <b>GRUPO B - SEXO MASCULINO</b>                     |        |      |    |        |    |
| Síndrome de hipertelorismo-hipospadia (S.BBB)       | 313600 | 505  | 1  | 11     | 55 |
| Síndrome da maquilagem do teatro Kabuki             | 147920 | 2355 | 1  | 14     | 49 |
| Síndrome de Noonan                                  | 163950 | 720  | 2  | 18     | 66 |
|                                                     |        |      |    | 11     | 64 |
| Síndrome de Seckel                                  | 210600 | 881  | 1  | 7      | NA |
| Síndrome de Williams                                | 194050 | 999  | 1  | 9      | 57 |
| <b>GRUPO C - SEXO FEMININO</b>                      |        |      |    |        |    |
| Síndrome de Rubinstein-Taybi                        | 268600 | 119  | 1  | 11     | 50 |
| <b>GRUPO C - SEXO MASCULINO</b>                     |        |      |    |        |    |
| Síndrome CAMAK (catarata, DM e cifoescoliose)       | 212540 | 132  | 1  | 17     | 34 |
| Síndrome oro-fácio-digital (tipo III)               | 258850 | 3058 | 1  | 19     | NA |
| Síndrome de Russel-Silver                           | 270050 | 887  | 1  | 13     | 60 |
| <b>TOTAL</b>                                        |        |      | 14 |        |    |

**MIM:** Mendelian Inheritance in Man; McKusick, 1992,  
**BDEN:** Birth Defects Encyclopaedia; Buyse, 1990.

a de cromossomopatias nesse mesmo segmento da amostra, que é de 8,8%, mas a diferença não chega a ser significativa ( $\chi^2_{(1)}=0,745$ ;  $0,30 < P < 0,50$ ). Tal constatação fala a favor de que essa etiologia deve predominar entre os oligofrênicos com maior número de sinais dismórficos.

Isso é até esperado, tendo em vista que, apesar da grande heterogeneidade entre os quadros clínicos, o diagnóstico dessas condições geralmente tem como base a detecção de um considerável número de distúrbios, também comuns nas cromossomopatias (vide Jones, 1988, entre outros). É evidente que, não apenas a quantidade de sinais mas, principalmente, a qualidade deles, tem participação preponderante na elaboração da hipótese diagnóstica. Definir que um paciente é portador da síndrome de Williams, por exemplo, pode não exigir maiores esforços diante da presença de estenose aórtica e fâcies característico. Entretanto, naqueles pacientes sem alterações cardíacas, a confirmação desse diagnóstico fica dificultada e acaba dependendo da verificação de outros sinais descritos em tal entidade.

O número médio de sinais observados para os 10 pacientes do grupo B, foi de  $\bar{x}=11,0$ , com  $s=3,37$ , resultado que, apesar de inferior, não difere significativamente do verificado entre os 4 pacientes do grupo C, que foi de  $\bar{x}=15,0$ , com  $s=3,87$  ( $t_{(12)}=1,811$ ;  $0,05 < P < 0,10$ ) (Tabelas IV-20 e IV-21).

#### **- Análise dos portadores de quadros sindrômicos conforme o QI e alguns dados anamnéticos**

O QI médio observado para os pacientes do grupo B foi de  $\bar{x}=60,7$ , com  $s=8,0$ , em 9 casos informativos; tal valor, apesar de ser superior, não difere significativamente do valor encontrado no grupo C, que foi de  $\bar{x}=48,0$ , com desvio-padrão de 13,1, para 3 casos informativos ( $t_{(10)}=1,578$ ;  $0,10 < P < 0,20$ ). Com a associação desses dois grupos, totalizando 12 casos informativos, a média obtida foi de  $\bar{x}=57,5$ , com  $s=10,5$ .

Quanto a dados anamnéticos como idade materna e paterna ao nascimento, duração da gestação, ocorrência de abortos e/ou natimortos na irmandade, peso ao nascimento, e informação de sofrimento fetal ou exposição a fatores deletérios do ambiente, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos B e C, ou qualquer outro resultado que merecesse destaque (Tabelas IV-20 e IV-21).

## E. Consangüinidade entre os genitores

O fato de haver consangüinidade entre os genitores de alguns pacientes, distribuídos nos grupos A, B e C, foi a razão para que tais indivíduos fossem analisados separadamente, mesmo na ausência de um diagnóstico específico. Essa distinção tem como base a aparente importância das uniões consangüíneas sobre o desempenho intelectual da prole.

Diversos relatos indicam que tanto a redução do QI, quanto a frequência do retardamento mental, aumentam com o endocruzamento. Em artigo que revê o clássico estudo de Penrose (1938) entre 1280 deficientes mentais de ambos os sexos, Morton *et al.* (1977) fazem referência ao endocruzamento, incluindo-o entre os fatores biológicos associados à oligofrenia. Segundo esses autores, a etiologia autossômica recessiva deve representar pouco menos da metade de tais fatores, sendo o restante atribuído a outros mecanismos como genes ligados ao cromossomo X, mutações novas com efeito dominante, cromossomopatias, fatores médicos não definidos e, talvez, causas mais complexas ou combinadas. Já em outro relato, Morton (1978) expõe teoria mostrando que a redução do QI, assim como o aumento na incidência de retardamento mental, são compatíveis com o envolvimento de alelos recessivos raros, distribuídos em cerca de 325 *loci*, não havendo evidências de contribuição significativa, nesse tipo de fenótipo, relacionada ao efeito de poligenes com transmissão dominante, ou mesmo a fatores adversos do ambiente. E, o risco de deficiência mental na prole de casais normais, deve aumentar de 0,012, no caso de união não consangüínea, para 0,062 quando os cônjuges são primos em primeiro grau.

No presente trabalho, os resultados apresentados no item IV-1-F, indicam um aumento no coeficiente médio de endocruzamento, tanto na amostra completa, quanto nos grupos A, B e C ( $F=0,0034$ ), em relação aos valores verificados em populações normais do sul do Brasil, que são semelhantes ou inferiores a 0,001 (Tabela IV-9). Tais dados realmente são sugestivos de que o endocruzamento deve estar entre os fatores determinantes de redução do desempenho intelectual ou retardamento mental.

Quanto ao coeficiente médio de endocruzamento entre oligofrênicos, os dados disponíveis em nosso meio são, justamente, os apresentados por Sena & Beiguelman (1985), também relacionados na Tabela IV-9. Tais autores enfatizam a considerável elevação da consangüinidade entre os pacientes com sete ou mais sinais dismórficos ( $F=0,0041$ ), quando comparada aos com menos de sete desses sinais ( $F=0,0017$ ). Essas observações, ainda segundo Sena & Beiguelman (1985), reforçariam a hipótese de possível homozigose de genes com efeito recessivo como etiologia da deficiência mental no referido grupo e, conseqüentemente, o possível predomínio das causas genéticas entre os pacientes com número igual ou

superior a sete sinais. Entretanto, no presente estudo, o que chama atenção é o achado inverso, sendo maior a frequência de consanguinidade entre os genitores dos indivíduos que compõem o grupo A ( $F=0,00463$ ), que são os com menos de sete sinais. Sobre os pacientes dos grupos B e C, os valores observados não são muito divergentes, respectivamente  $F=0,00234$  e  $F=0,0031$ . De todo modo, vale ressaltar que, independentemente do quadro clínico, existe um acréscimo na taxa de endocruzamento entre deficientes mentais não portadores da síndrome de Down.

A verificação de um elevado coeficiente de endocruzamento tem importância para a análise de alguns aspectos relacionados à gênese da deficiência mental. Um deles seria a maior probabilidade de homozigose de genes com efeito recessivo, incluídos em um sistema poligênico. Isso, inclusive, justificaria a maior taxa observada no grupo A, fato que poderia estar coadjuvando o predomínio da etiologia multifatorial. Um outro aspecto seria aquele relacionado à maior incidência de heredopatias autossômicas recessivas associadas à deficiência mental. E, ainda poderiam ser considerados outros fatores que, secundariamente, contribuiriam para a determinação da deficiência mental e costumam ser mais frequentes na prole de casais consanguíneos, tais como baixo peso ao nascimento e malformações (Magnus *et al.*, 1985; Madhavan & Narayan, 1991).

Sobre tais aspectos, seria oportuno fazer alguns comentários a respeito das características clínicas dos pacientes selecionados com base na informação de consanguinidade entre seus genitores.

#### **- Alguns comentários sobre as características clínicas dos oligofrênicos filhos de casais consanguíneos**

Quando se considera o item consanguinidade entre os genitores, para os indivíduos do grupo A, observa-se que não existem diferenças significativas, com relação a outros sub-grupos de diagnóstico etiológico (Tabela IV-19), quanto ao número médio de sinais dismórficos, recorrência de abortos ou natimortos na irmandade e peso ao nascimento, entre outros fatores.

São cinco os pacientes incluídos no referido grupo; dois deles (40%), um do sexo feminino e outro do masculino, possuem características que sugerem etiologia multifatorial, tendo em vista o quadro clínico pouco expressivo, bem como a recorrência familiar de déficit intelectual em grau leve ou, pelo menos, de dificuldade de aprendizado. Um outro indivíduo, do sexo masculino, apresenta quadro clínico mais rico, com microcefalia e baixa estatura,

tem uma irmã igualmente afetada, sem outros casos semelhantes na família, indicando uma possível hereditária recessiva autossômica que não pôde ser especificada.

E, quanto às restantes, ambas do sexo feminino, uma apresentou involução do desenvolvimento neuromotor e crises convulsivas tônico-clônicas a partir do oitavo mês de vida, o exame neurológico recente demonstra ataxia cerebelar, trata-se de caso isolado na genealogia e, apesar de não se ter chegado a um diagnóstico específico, uma hipótese plausível, diante da consanguinidade entre os genitores, seria a de uma entidade de transmissão autossômica recessiva. A outra paciente apresenta sinais de paralisia cerebral do tipo espástico, sem distúrbios relevantes, sendo detectados diversos fatores ambientais que poderiam ter participação no quadro em questão, como antecedentes gestacionais de hipertensão arterial e alcoolismo materno e, nos antecedentes pós-natais, além das condições sócio-econômicas e culturais totalmente adversas, múltiplas internações durante o primeiro ano de vida, com a percepção do atraso neuromotor associada a quadro febril agudo, ocasião em que a propósita permaneceu internada por tempo prolongado.

Esses dados são indicativos de que, mesmo nos pacientes do grupo A, portadores de menos de sete sinais dismórficos, uma suposta etiologia genética, tanto multifatorial quanto monogênica, não pôde ser descartada para a quase totalidade dos filhos de consanguíneos, à semelhança do que ocorre nos grupos B e C, conforme especificado a seguir. Contudo, já se evidencia que a classificação prévia dos oligofrênicos, conforme o número de sinais dismórficos, não parece auxiliar na investigação diagnóstica desse subgrupo de pacientes em especial.

Nos grupos B e C merece ser destacada a grande variação dos sinais apresentados e, apesar de não terem sido formuladas hipóteses diagnósticas específicas para os diferentes quadros dismórficos, não há como deixar de considerar como bastante provável a etiologia autossômica recessiva em parte desses casos. Vale também ressaltar que nesse agrupamento determinado pela consanguinidade entre os genitores, os indivíduos com menor número de sinais (mais próximo de sete) são aqueles com maiores evidências clínicas de etiologia multifatorial.

## **F. Etiologia multifatorial**

Foram incluídos nesse subgrupo os indivíduos com deficiência mental leve ou limítrofe e quadro clínico inespecífico. Além disso, nos antecedentes familiares, deveria haver referência a casos de oligofrenia leve ou, pelo menos, dificuldade de aprendizado em parentes próximos (1º grau).

Os critérios de seleção justificam a significativa diferença observada na frequência desse tipo de etiologia nos grupos A, B e C, não sendo inesperada a ausência de pacientes com tais características entre os que compõem o grupo C, e a presença de apenas 2 no B pois, em tais grupos, estão os oligofrênicos com maior número de sinais dismórficos. Já entre os pacientes do grupo A, com menos de sete sinais, essa é a etiologia genética predominante, conforme demonstra a Tabela IV-31, a partir dos dados apresentados na Tabela IV-18 ( $\chi^2_{\text{corr.}} = 16,431$ ;  $P < < 0,05$ ).

A análise comparativa dos oligofrênicos segundo o QI e dados anamnéticos como idade dos genitores à época do nascimento, duração da gestação, ocorrência de abortos ou natimortos na irmandade, tipo de parto, peso ao nascimento, ocorrência de sofrimento fetal e/ou exposição a fatores deletérios do ambiente, ficou prejudicada pelo reduzido número de pacientes nos grupos que incluem os com sete ou mais sinais. Na comparação com outros diagnósticos etiológicos do próprio grupo A, não foram observadas diferenças significativas entre os vários resultados obtidos. Vale mencionar apenas que o QI médio de  $\bar{x} = 57,2$  com  $s = 18,01$ , está entre os valores mais altos encontrados nesse grupo, sendo muito similar à média obtida entre os casos de etiologia supostamente não genética,  $\bar{x} = 56,3$  com  $s = 11,36$ , e indeterminada,  $\bar{x} = 63,1$  com  $s = 16,15$ . Sobre essa última etiologia, cabe informar que acabou sendo atribuída a vários indivíduos cujo retardamento mental poderia ser considerado multifatorial, mas não o foi pois, aparentemente, se tratavam de casos isolados nas famílias.

Contudo, o que nos parece mais importante, com relação à etiologia multifatorial, é que se trata de um importante mecanismo desencadeante de deficiência mental com predomínio, justamente, entre os oligofrênicos sem sinais dismórficos relevantes ou, melhor dizendo, normais sob o ponto de vista clínico, exceção feita ao déficit intelectual. E, atualmente, sua determinação depende de serem afastadas outras etiologias genéticas, como o RMLX inespecífico, a SXF e mesmo algumas cromossomopatias, principalmente estruturais, além das causas não genéticas. O diagnóstico de etiologia multifatorial, que acaba sendo de exclusão, reforça a necessidade de uma abordagem genético-clínica completa, mesmo nos deficientes mentais não portadores de quadro dismórfico.

### **G. Etiologias não genéticas**

Nesse subgrupo estão todos os indivíduos com antecedentes pré, peri e pós-natais indicativos de sofrimento fetal e/ou exposição a algum fator deletério do ambiente, reconhecidamente associado à deficiência mental, e que não apresentavam características clínicas e/ou laboratoriais sugestivas de etiologia genética. A distribuição desses pacientes nos

TABELA IV-31: DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ETIOLOGIA MULTIFATORIAL EM  
 RELAÇÃO ÀS DEMAIS ETIOLOGIAS GENÉTICAS NOS GRUPOS A E  
 B + C. (Os valores percentuais estão entre parenteses)

| Etologia                       | Grupo A   | Grupo B + C | Total     |
|--------------------------------|-----------|-------------|-----------|
| Multifatorial                  | 12 (48,0) | 2 (4,0)     | 14 (20,0) |
| Outras etiologias<br>genéticas | 13 (52,0) | 43 (96,0)   | 56 (80,0) |
| Total                          | 25        | 45          | 70        |

grupos A, B e C, levando em conta o tipo de fator ambiental a que foram expostos, se encontra nas Tabelas IV-32 e IV-33. Na elaboração da primeira foram consideradas todas as informações não duvidosas obtidas pelo interrogatório anamnético. Como predominaram os eventos associados (54,5%), na Tabela IV-33 eles são apresentados segundo sua frequência, independentemente de serem de ocorrência isolada ou não.

Analisando as diversas condições descritas na Tabela IV-33, nota-se que, além dos casos de sofrimento fetal perinatal (35,4%), outras se destacam como sofrimento fetal pré-natal, teratogênese, prematuridade ou baixo peso ao nascimento, e icterícia neonatal prolongada. Sobre tais fatores, é oportuno esclarecer que, foram consideradas determinantes de sofrimento fetal pré-natal situações como hemorragia, desnutrição, anemia e hipertensão arterial materna. A indicação de teratogênese se baseou na identificação de agentes, suposta ou comprovadamente, capazes de atuar dessa forma. A prematuridade e o baixo peso ao nascimento foram analisados conjuntamente, pois a maioria dos pacientes não trazia informações sobre a classificação quanto à idade gestacional por ocasião do nascimento. E, sobre a icterícia neonatal, foram relacionados apenas os casos que envolveram fototerapia prolongada ou transfusão de substituição.

Não foram observadas diferenças significativas na distribuição dos fatores ambientais adversos apresentados na Tabela IV-33 nos grupos A, B e C ( $\chi^2_{(14)}=6,857$ ;  $0,90 < P < 0,95$ ). Esse é um dado importante, tendo em vista que, de acordo com Sena & Beiguelman (1985), esperar-se-ia um predomínio das etiologias genéticas da deficiência mental entre os portadores de sete ou mais sinais comumente associados a cromossomopatias, fato que, conseqüentemente, poderia ser responsável por uma menor frequência das causas não genéticas entre os pacientes dos grupos B e C. Por outro lado, seria mais lógico que houvesse uma incidência maior de tais etiologias no grupo A, o que tampouco ocorreu. Isso fala a favor de que, mesmo com relação aos fatores do ambiente, a análise dos oligofrênicos com base no número de dismorfismos, não deve modificar o curso da investigação diagnóstica. Resta verificar, à semelhança do que foi proposto para outros subgrupos, se existe algum padrão discriminante de sinais dismórficos que favoreça uma especificação etiológica.

Ainda quanto as etiologias não genéticas, de acordo com os dados da Tabela IV-34, relativa aos pacientes do grupo A, características como número de sinais dismórficos, QI e média da idade dos genitores por ocasião do nascimento, se mostraram semelhantes aos valores obtidos para as etiologias genética e indeterminada. O peso médio ao nascimento e a renda *per capita* foram inferiores entre os portadores de deficiência mental atribuída a fatores não genéticos, mas as diferenças observadas não foram relevantes. Houve

TABELA IV-32: ESPECIFICAÇÃO DOS CASOS DE ETIOLOGIA NÃO GENÉTICA NOS GRUPOS A, B E C.

| TIPO                            | GRUPO A | GRUPO B | GRUPO C | TOTAL |
|---------------------------------|---------|---------|---------|-------|
| SOFRIMENTO FETAL PERINATAL      | 4       | 4       | 3       | 11    |
| SOFRIMENTO FETAL PRÉ-NATAL      | 2       | -       | -       | 2     |
| PREMATURIDADE / BAIXO PESO      | 1       | -       | -       | 1     |
| EXPOSIÇÃO A TERATÓGENOS         | 1       | 1       | 1       | 3     |
| INFECÇÃO OU TRAUMA DO SNC       | -       | 1       | 2       | 3     |
| ASSOCIAÇÃO DE 2 OU + FATORES(*) | 9       | 10      | 5       | 24    |
| TOTAL                           | 17      | 16      | 11      | 44    |

: na maioria dos casos houve menção de dois ou mais fatores reconhecidamente associados à deficiência mental, os quais estão especificados abaixo.

GRUPO A:

- anoxia perinatal, peso limítrofe ao nascimento, icterícia neonatal prolongada, desnutrição grave no primeiro mês.
- anoxia perinatal e icterícia neonatal prolongada.
- anoxia perinatal e toxoplasmose congênita.
- anoxia perinatal, porencefalia e privação cultural.
- gestação em uso de anovulatório oral, com anemia e desnutrição; anoxia perinatal.
- hipertensão arterial materna, amniorrhexis precoce e hemorragia pré-parto.
- anoxia perinatal e trauma crânio-encefálico no primeiro ano, com crises convulsivas após.
- amniorrhexis precoce e parto prematuro sob anestesia geral.
- filho adotivo com importante privação sócio-cultural.

GRUPO B:

- uso de composto hormonal com fins abortivos no primeiro mês, peso limítrofe ao nascimento e icterícia neonatal prolongada.
- uso de composto hormonal com fins abortivos no primeiro trimestre e amniorrhexis precoce.
- anoxia perinatal e cirurgia sob anestesia geral no período neonatal.
- anoxia perinatal, amniorrhexis precoce, icterícia neonatal prolongada exigindo transfusão de substituição e internações múltiplas no primeiro ano.
- toxemia gravídica e prematuridade.
- exposição a radiação e hemorragia digestiva alta na gestação.
- idade materna avançada, pré-eclâmpsia, possível lues materna e icterícia neonatal prolongada.
- prematuridade, icterícia neonatal prolongada, infecções recorrentes e desnutrição nos primeiros meses.
- gemelaridade e baixo peso ao nascimento.
- filha adotiva com provável anoxia perinatal.

GRUPO C:

- anoxia perinatal e privação sócio-cultural.
- desnutrição pré e pós-natal; privação sócio-cultural.
- anoxia perinatal, infecções recorrentes e episódio convulsivo prolongado no primeiro ano.
- quimioterapia materna e prematuridade.
- anoxia perinatal, baixo peso ao nascimento, incompatibilidade sanguínea materno-fetal com icterícia neonatal prolongada.

TABELA IV-33: DISTRIBUIÇÃO DOS DIFERENTES TIPOS DE CONDIÇÕES AMBIENTAIS ADVERSAS DETECTADAS ENTRE OS CASOS DE ETIOLOGIA NÃO GENÉTICA NOS GRUPOS A, B E C. (Os valores percentuais estão entre parenteses)

| TIPO                          | GRUPO A   | GRUPO B   | GRUPO C  | TOTAL     |
|-------------------------------|-----------|-----------|----------|-----------|
| SOFRIMENTO FETAL PERINATAL    | 12 (42,9) | 10 (33,3) | 6 (28,6) | 28 (35,4) |
| SOFRIMENTO FETAL PRÉ-NATAL    | 5 (17,9)  | 4 (13,3)  | 3 (14,3) | 12 (15,2) |
| TERATOGENESE                  | 3 (10,7)  | 4 (13,3)  | 2 (9,5)  | 9 (11,4)  |
| PREMATURIDADE / BAIXO PESO    | 2 (7,1)   | 3 (10,0)  | 4 (19,0) | 9 (11,4)  |
| ICTERÍCIA NEONATAL PROLONGADA | 2 (7,1)   | 4 (13,3)  | 1 (4,8)  | 7 (8,9)   |
| PRIVAÇÃO SÓCIO-CULTURAL       | 2 (7,1)   | 1 (3,3)   | 2 (9,5)  | 5 (6,3)   |
| INFECÇÃO OU TRAUMA DO SNC     | 1 (3,6)   | 1 (3,3)   | 2 (9,5)  | 4 (5,1)   |
| OUTROS FATORES PÓS-NATAIS     | 1 (3,6)   | 3 (10,0)  | 1 (4,8)  | 5 (6,3)   |
| TOTAL                         | 28        | 30        | 21       | 79        |

TABELA IV-34: COMPARAÇÃO ENTRE OS VALORES MÉDIOS OBSERVADOS PARA O QI, NÚMERO DE SINAIS E ALGUNS DADOS ANAMNÉSTICOS, CONSIDERANDO OS CASOS DE ETIOLOGIA INDETERMINADA, GENÉTICA E NÃO GENÉTICA, NO GRUPO A.

| VARIÁVEL                          | E T I O L O G I A                        |                                          |                                          | F*                          |
|-----------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------|
|                                   | INDETERMINADA                            | GENÉTICA                                 | NÃO GENÉTICA                             |                             |
| SINAIS                            | $\bar{x}=4,0$<br>$s=1,71$<br>$n=14$      | $\bar{x}=4,8$<br>$s=1,32$<br>$n=25$      | $\bar{x}=4,3$<br>$s=1,10$<br>$n=17$      | $F(2;53)=1,68$<br>$P>0,05$  |
| QI                                | $\bar{x}=63,1$<br>$s=16,49$<br>$n=9$     | $\bar{x}=53,2$<br>$s=15,55$<br>$n=20$    | $\bar{x}=56,4$<br>$s=11,36$<br>$n=13$    | $F(2;39)=1,414$<br>$P>0,05$ |
| IDADE<br>MATERNA AO<br>NASCIMENTO | $\bar{x}=26,5$<br>$s=5,88$<br>$n=13$     | $\bar{x}=26,4$<br>$s=5,66$<br>$n=25$     | $\bar{x}=28,4$<br>$s=6,55$<br>$n=16$     | $F(2;51)=0,622$<br>$P>0,05$ |
| IDADE<br>PATERNA AO<br>NASCIMENTO | $\bar{x}=29,7$<br>$s=6,54$<br>$n=13$     | $\bar{x}=31,3$<br>$s=5,60$<br>$n=23$     | $\bar{x}=30,4$<br>$s=6,46$<br>$n=15$     | $F(2;48)=0,323$<br>$P>0,05$ |
| PESO<br>AO<br>NASCIMENTO          | $\bar{x}=3392,3$<br>$s=796,40$<br>$n=13$ | $\bar{x}=3457,4$<br>$s=643,41$<br>$n=23$ | $\bar{x}=3188,4$<br>$s=618,53$<br>$n=16$ | $F(2;49)=0,766$<br>$P>0,05$ |
| DURAÇÃO<br>DA<br>GESTAÇÃO         | $\bar{x}=9,0$<br>$s=0$<br>$n=14$         | $\bar{x}=8,96$<br>$s=0,204$<br>$n=24$    | $\bar{x}=8,71$<br>$s=0,59$<br>$n=17$     | $F(2;52)=3,437$<br>$P<0,05$ |
| RENDA<br>PER<br>CAPITA            | $\bar{x}=1,0$<br>$s=0,596$<br>$n=12$     | $\bar{x}=1,09$<br>$s=1,395$<br>$n=23$    | $\bar{x}=0,89$<br>$s=0,854$<br>$n=15$    | $F(2;47)=0,158$<br>$P>0,05$ |

\*: obtido por meio da análise da variância/ modelo inteiramente casualizado.

significância apenas na diferença verificada para a duração da gestação, inferior entre os casos de etiologia não genética no grupo A, resultado esperado pois a prematuridade está entre os fatores do ambiente associados ao retardamento mental. A proporção de abortos e/ou natimortos foi semelhante à observada para as etiologias genética e indeterminada ( $\chi^2_{(2)}=0,965$ ;  $0,50 < P < 0,70$ ), conforme demonstra a Tabela IV-35. Já quanto ao tipo de parto, a distribuição nos mesmos segmentos da amostra não apresentou diferenças significantes (Tabela IV-36), embora valha a pena assinalar a maior frequência de outras modalidades de parto entre as etiologias genéticas. Esse fato merece menção, pois é contrário aos dados obtidos por Sena & Beiguelman (1985), que mostraram uma maior porcentagem de partos domiciliares entre oligofrênicos com menos de sete sinais dismórficos, sugerindo maior prevalência das causas não genéticas em tal tipo de amostra. Obviamente, a proporção de casos de sofrimento fetal e de exposição a fatores deletérios do ambiente, foram predominantes entre os casos atribuídos a causas não genéticas, em relação às demais etiologias do grupo A, conforme demonstram as Tabelas IV-37 e 38.

No grupo B, levando em conta os mesmos aspectos apresentados para o grupo A (Tabela IV-39), apenas o QI mostrou diferença significativa, sendo inferior tanto entre os casos de etiologia não genética, quanto entre aqueles de causa indeterminada. Outras variáveis como ocorrência de abortos e/ou natimortos na irmandade levando em conta o número total de gestações, proporção de parto normal e outras modalidades de parto tiveram resultados semelhantes ao Grupo A (Tabelas IV-35 e IV-36). As únicas diferenças significativas, como seria esperado entre as etiologias não genéticas, se relacionaram a informação de sofrimento fetal e exposição a fatores do ambiente associados à deficiência mental (Tabelas IV-37 e IV-38).

Sobre o grupo C, vale ressaltar, entre os valores médios das diversas variáveis apresentadas na Tabela IV-40, apenas a diferença observada no número de sinais, inferior entre os casos de etiologia não genética, fato que já havia sido verificado, porém sem significância, no grupo B (Tabela IV-39). Quanto aos outros aspectos investigados, em linhas gerais, nada se mostrou divergente do que foi comentado a propósito dos grupos A e B (Tabelas IV-35 a IV-38), exceção feita à exposição a fatores deletérios do ambiente, cuja predominância é significativa nos grupos B e C, mas não chega a sê-lo no grupo A.

Os resultados observados para a associação B + C, consistem no somatório dos apresentados para os grupos B e C, tendo em vista o fato de os pacientes terem sido selecionados seguindo critérios semelhantes (Tabelas IV-35 a IV-38, e IV-41). Nesse agrupamento, não foram observadas diferenças entre o nível de QI considerando a etiologia,

TABELA IV-35: PROPORÇÕES OBTIDAS PARA ABORTOS/NATIMORTOS  
NA IRMANDADE, CONSIDERANDO AS ETIOLOGIAS  
INDETERMINADA, GENÉTICA E NÃO GENÉTICA, PARA  
OS GRUPOS A, B, C E B+C.  
(Os valores percentuais estão entre parenteses)

| GRUPO | ETIOLOGIA     | ABORTOS/NATIMORTOS | NATIVIVOS  | TOTAL |
|-------|---------------|--------------------|------------|-------|
| A     | INDETERMINADA | 3 (6,4)            | 44 (93,6)  | 47    |
|       | GENÉTICA      | 11 (10,3)          | 96 (89,7)  | 107   |
|       | NÃO GENÉTICA  | 9 (12,5)           | 63 (87,5)  | 72    |
|       | TOTAL         | 23 (10,2)          | 203 (89,8) | 226   |
| B     | INDETERMINADA | 13 (11,2)          | 103 (88,8) | 116   |
|       | GENÉTICA      | 6 (11,5)           | 46 (88,5)  | 52    |
|       | NÃO GENÉTICA  | 2 (3,1)            | 63 (96,9)  | 65    |
|       | TOTAL         | 21 (9,0)           | 212 (91,0) | 233   |
| C     | INDETERMINADA | 5 (6,1)            | 77 (93,9)  | 82    |
|       | GENÉTICA      | 12 (9,0)           | 122 (91,0) | 134   |
|       | NÃO GENÉTICA  | 3 (7,9)            | 35 (92,1)  | 38    |
|       | TOTAL         | 20 (7,9)           | 234 (92,1) | 254   |
| B+C   | INDETERMINADA | 18 (9,1)           | 180 (90,9) | 198   |
|       | GENÉTICA      | 18 (9,7)           | 168 (90,3) | 186   |
|       | NÃO GENÉTICA  | 5 (4,9)            | 98 (95,1)  | 103   |
|       | TOTAL         | 41 (8,4)           | 446 (91,6) | 487   |

TABELA IV-36: PROPORÇÃO DE PARTO NORMAL E OUTROS TIPOS DE PARTO, CONSIDERANDO AS ETIOLOGIAS INDETERMINADA, GENÉTICA E NÃO GENÉTICA, PARA OS GRUPOS A, B, C E B+C.  
(Os valores percentuais estão entre parenteses).

| GRUPO | ETIOLOGIA     | PARTO NORMAL | OUTROS    | TOTAL |
|-------|---------------|--------------|-----------|-------|
| A     | INDETERMINADA | 11 (78,6)    | 3 (21,4)  | 14    |
|       | GENÉTICA      | 11 (44,0)    | 14 (56,0) | 25    |
|       | NÃO GENÉTICA  | 11 (64,7)    | 6 (35,3)  | 17    |
|       | TOTAL         | 33 (58,9)    | 23 (41,1) | 56    |
| B     | INDETERMINADA | 12 (57,1)    | 9 (42,9)  | 21    |
|       | GENÉTICA      | 10 (52,6)    | 9 (47,4)  | 19    |
|       | NÃO GENÉTICA  | 7 (46,7)     | 8 (53,3)  | 15    |
|       | TOTAL         | 29 (52,7)    | 26 (47,3) | 55    |
| C     | INDETERMINADA | 14 (66,7)    | 7 (33,3)  | 21    |
|       | GENÉTICA      | 15 (60,0)    | 10 (40,0) | 25    |
|       | NÃO GENÉTICA  | 6 (54,5)     | 5 (45,5)  | 11    |
|       | TOTAL         | 35 (61,4)    | 22 (38,6) | 57    |
| B+C   | INDETERMINADA | 26 (61,9)    | 16 (38,1) | 42    |
|       | GENÉTICA      | 25 (56,8)    | 19 (43,2) | 44    |
|       | NÃO GENÉTICA  | 13 (50,0)    | 13 (50,0) | 26    |
|       | TOTAL         | 64 (57,1)    | 48 (42,9) | 112   |

TABELA IV-37: PROPORÇÕES OBTIDAS PARA OCORRÊNCIA DE SOFRIMENTO FETAL POSITIVA, PROVÁVEL OU NEGATIVA, CONSIDERANDO ETIOLOGIAS INDETERMINADA, GENÉTICA E NÃO GENÉTICA NOS GRUPOS A, B, C E B+C. (Os valores percentuais estão entre parenteses).

| GRUPO | ETIOLOGIA     | S O F R I M E N T O |           | F E T A L | TOTAL |
|-------|---------------|---------------------|-----------|-----------|-------|
|       |               | POSITIVO            | PROVÁVEL  | NEGATIVO  |       |
| A     | INDETERMINADA | 1 (7,1)             | 4 (28,6)  | 9 (64,3)  | 14    |
|       | GENÉTICA      | 5 (20,0)            | 6 (24,0)  | 14 (56,0) | 25    |
|       | NÃO GENÉTICA  | 9 (56,2)            | 6 (37,5)  | 1 (6,2)   | 16    |
|       | TOTAL         | 15 (27,3)           | 16 (29,1) | 24 (43,6) | 55    |
| B     | INDETERMINADA | 6 (28,6)            | 7 (33,3)  | 8 (38,1)  | 21    |
|       | GENÉTICA      | 5 (26,3)            | 3 (15,8)  | 11 (57,9) | 19    |
|       | NÃO GENÉTICA  | 10 (62,5)           | 4 (25,0)  | 2 (12,5)  | 16    |
|       | TOTAL         | 21 (37,5)           | 14 (25,0) | 21 (37,5) | 56    |
| C     | INDETERMINADA | 7 (33,3)            | 3 (14,3)  | 11 (52,4) | 21    |
|       | GENÉTICA      | 4 (15,4)            | 15 (57,7) | 7 (26,9)  | 26    |
|       | NÃO GENÉTICA  | 5 (45,4)            | 5 (45,4)  | 1 (9,1)   | 11    |
|       | TOTAL         | 16 (27,6)           | 23 (39,6) | 19 (32,8) | 58    |
| B+C   | INDETERMINADA | 13 (31,0)           | 10 (23,8) | 19 (45,2) | 42    |
|       | GENÉTICA      | 9 (20,0)            | 18 (40,0) | 18 (40,0) | 45    |
|       | NÃO GENÉTICA  | 15 (55,6)           | 9 (33,3)  | 3 (11,1)  | 27    |
|       | TOTAL         | 37 (32,5)           | 37 (32,5) | 40 (35,1) | 114   |

TABELA IV-38: PROPORÇÕES OBTIDAS PARA EXPOSIÇÃO A FATORES DELETÉRIOS DO AMBIENTE POSITIVA, PROVÁVEL OU NEGATIVA, CONSIDERANDO AS ETIOLOGIAS INDETERMINADA, GENÉTICA E NÃO GENÉTICA, NOS GRUPOS A, B, C E B+C. (Os valores percentuais estão entre parênteses).

| GRUPO | ETIOLOGIA     | EXPOSIÇÃO A FATORES DELETÉRIOS DO AMBIENTE |           |           |       |
|-------|---------------|--------------------------------------------|-----------|-----------|-------|
|       |               | POSITIVA                                   | PROVÁVEL  | NEGATIVA  | TOTAL |
| A     | INDETERMINADA | 1 (7,1)                                    | 1 (7,1)   | 12 (85,7) | 14    |
|       | GENÉTICA      | 2 (8,0)                                    | 4 (16,0)  | 19 (76,0) | 25    |
|       | NÃO GENÉTICA  | 4 (23,5)                                   | 5 (29,4)  | 8 (47,1)  | 17    |
|       | TOTAL         | 7 (12,5)                                   | 10 (17,9) | 39 (69,6) | 56    |
| B     | INDETERMINADA | 2 (9,5)                                    | 5 (23,8)  | 14 (66,7) | 21    |
|       | GENÉTICA      | 3 (15,8)                                   | 1 (5,3)   | 15 (78,9) | 19    |
|       | NÃO GENÉTICA  | 7 (43,7)                                   | 4 (25,0)  | 5 (31,2)  | 16    |
|       | TOTAL         | 12 (21,4)                                  | 10 (17,9) | 34 (60,7) | 56    |
| C     | INDETERMINADA | 1 (4,8)                                    | 10 (47,6) | 10 (47,6) | 21    |
|       | GENÉTICA      | 3 (11,5)                                   | 7 (26,9)  | 16 (61,5) | 26    |
|       | NÃO GENÉTICA  | 8 (72,7)                                   | 1 (9,1)   | 2 (18,2)  | 11    |
|       | TOTAL         | 12 (20,7)                                  | 18 (31,0) | 28 (48,3) | 58    |
| B+C   | INDETERMINADA | 3 (7,1)                                    | 15 (35,7) | 24 (57,1) | 42    |
|       | GENÉTICA      | 6 (13,3)                                   | 8 (17,8)  | 31 (68,9) | 45    |
|       | NÃO GENÉTICA  | 15 (55,6)                                  | 5 (18,5)  | 7 (25,9)  | 27    |
|       | TOTAL         | 24 (21,0)                                  | 28 (24,6) | 62 (54,4) | 114   |

TABELA IV-39: COMPARAÇÃO ENTRE OS VALORES MÉDIOS OBSERVADOS PARA O QI, NÚMERO DE SINAIS E ALGUNS DADOS ANAMNÉSTICOS, CONSIDERANDO OS CASOS DE ETIOLOGIA INDETERMINADA, GENÉTICA E NÃO GENÉTICA, NO GRUPO B.

| VARIÁVEL                          | E T I O L O G I A                        |                                         |                                          | F*                          |
|-----------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------|
|                                   | INDETERMINADA                            | GENÉTICA                                | NÃO GENÉTICA                             |                             |
| SINAIS                            | $\bar{x}=11,5$<br>$s=3,03$<br>$n=21$     | $\bar{x}=10,7$<br>$s=3,31$<br>$n=19$    | $\bar{x}=9,6$<br>$s=1,67$<br>$n=16$      | $F(2;53)=1,954$<br>$P>0,05$ |
| QI                                | $\bar{x}=45,6$<br>$s=15,81$<br>$n=19$    | $\bar{x}=61,0$<br>$s=8,43$<br>$n=18$    | $\bar{x}=49,3$<br>$s=9,51$<br>$n=10$     | $F(2;44)=7,856$<br>$P<0,05$ |
| IDADE<br>MATERNA AO<br>NASCIMENTO | $\bar{x}=29,5$<br>$s=7,90$<br>$n=21$     | $\bar{x}=26,4$<br>$s=5,79$<br>$n=19$    | $\bar{x}=26,8$<br>$s=6,74$<br>$n=15$     | $F(2;52)=1,171$<br>$P>0,05$ |
| IDADE<br>PATERNA AO<br>NASCIMENTO | $\bar{x}=33,4$<br>$s=10,04$<br>$n=20$    | $\bar{x}=29,9$<br>$s=5,77$<br>$n=18$    | $\bar{x}=31,0$<br>$s=7,82$<br>$n=14$     | $F(2;49)=0,917$<br>$P>0,05$ |
| PESO<br>AO<br>NASCIMENTO          | $\bar{x}=2919,5$<br>$s=680,20$<br>$n=20$ | $\bar{x}=2889,7$<br>$s=741,2$<br>$n=17$ | $\bar{x}=3088,6$<br>$s=913,07$<br>$n=14$ | $F(2;48)=0,293$<br>$P>0,05$ |
| DURAÇÃO<br>DA<br>GESTAÇÃO         | $\bar{x}=9,0$<br>$s=0$<br>$n=21$         | $\bar{x}=8,84$<br>$s=0,501$<br>$n=19$   | $\bar{x}=8,68$<br>$s=0,541$<br>$n=14$    | $F(2;51)=2,689$<br>$P>0,05$ |
| RENDA<br>PER<br>CAPITA            | $\bar{x}=0,72$<br>$s=0,689$<br>$n=16$    | $\bar{x}=0,84$<br>$s=0,841$<br>$n=16$   | $\bar{x}=1,15$<br>$s=0,730$<br>$n=13$    | $F(2;42)=1,195$<br>$P>0,05$ |

\*: obtido por meio da análise da variância/ modelo inteiramente casualizado.

TABELA IV-40: COMPARAÇÃO ENTRE OS VALORES MÉDIOS OBSERVADOS PARA O QI, NÚMERO DE SINAIS E ALGUNS DADOS ANAMNÉSTICOS, CONSIDERANDO OS CASOS DE ETIOLOGIA INDETERMINADA, GENÉTICA E NÃO GENÉTICA, NO GRUPO C.

| VARIÁVEL                          | E T I O L O G I A                        |                                          |                                         | F*                            |
|-----------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|
|                                   | INDETERMINADA                            | GENÉTICA                                 | NÃO GENÉTICA                            |                               |
| SINAIS                            | $\bar{x}=11,4$<br>$s=2,84$<br>$n=21$     | $\bar{x}=11,8$<br>$s=3,01$<br>$n=26$     | $\bar{x}=8,9$<br>$s=1,30$<br>$n=11$     | $F(2;55)=4,594$<br>$P<0,05$   |
| QI                                | $\bar{x}=55,0$<br>$s=12,18$<br>$n=15$    | $\bar{x}=46,2$<br>$s=13,74$<br>$n=20$    | $\bar{x}=56,4$<br>$s=12,33$<br>$n=8$    | $F(2;40)=2,737$<br>$P>0,05$   |
| IDADE<br>MATERNA AO<br>NASCIMENTO | $\bar{x}=27,1$<br>$s=7,59$<br>$n=21$     | $\bar{x}=28,9$<br>$s=8,12$<br>$n=23$     | $\bar{x}=25,6$<br>$s=4,30$<br>$n=11$    | $F(2;52)=0,790$<br>$P>0,05$   |
| IDADE<br>PATERNA AO<br>NASCIMENTO | $\bar{x}=30,8$<br>$s=7,95$<br>$n=19$     | $\bar{x}=31,9$<br>$s=8,74$<br>$n=23$     | $\bar{x}=28,4$<br>$s=4,83$<br>$n=10$    | $F(2;49)=0,529$<br>$P>0,05$   |
| PESO<br>AO<br>NASCIMENTO          | $\bar{x}=3160,9$<br>$s=885,42$<br>$n=21$ | $\bar{x}=2918,6$<br>$s=904,21$<br>$n=22$ | $\bar{x}=2782,0$<br>$s=797,4$<br>$n=10$ | $F(2;50)=0,751$<br>$P>0,05$   |
| DURAÇÃO<br>DA<br>GESTAÇÃO         | $\bar{x}=8,81$<br>$s=0,602$<br>$n=21$    | $\bar{x}=8,83$<br>$s=0,491$<br>$n=23$    | $\bar{x}=8,80$<br>$s=0,632$<br>$n=10$   | $F(2;51)=0,00012$<br>$P>0,05$ |
| RENDA<br>PER<br>CAPITA            | $\bar{x}=0,710$<br>$s=0,644$<br>$n=17$   | $\bar{x}=0,874$<br>$s=0,832$<br>$n=21$   | $\bar{x}=0,58$<br>$s=0,504$<br>$n=8$    | $F(2;43)=0,542$<br>$P>0,05$   |

\*: obtido por meio da análise da variância/ modelo inteiramente casualizado.

TABELA IV-41: COMPARAÇÃO ENTRE OS VALORES MÉDIOS OBSERVADOS PARA O QI, NÚMERO DE SINAIS E ALGUNS DADOS ANAMNÉSTICOS, CONSIDERANDO OS CASOS DE ETIOLOGIA INDETERMINADA, GENÉTICA E NÃO GENÉTICA, NO GRUPO B + C.

| VARIÁVEL                          | E T I O L O G I A                        |                                          |                                          | F*                           |
|-----------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------|
|                                   | INDETERMINADA                            | GENÉTICA                                 | NÃO GENÉTICA                             |                              |
| SINAIS                            | $\bar{x}=11,4$<br>$s=2,87$<br>$n=42$     | $\bar{x}=11,3$<br>$s=3,15$<br>$n=45$     | $\bar{x}=9,3$<br>$s=1,54$<br>$n=27$      | $F(2;111)=5,864$<br>$P<0,05$ |
| QI                                | $\bar{x}=49,7$<br>$s=14,89$<br>$n=34$    | $\bar{x}=53,3$<br>$s=13,63$<br>$n=38$    | $\bar{x}=52,4$<br>$s=11,12$<br>$n=18$    | $F(2;87)=0,624$<br>$P>0,05$  |
| IDADE<br>MATERNA AO<br>NASCIMENTO | $\bar{x}=28,3$<br>$s=7,74$<br>$n=42$     | $\bar{x}=27,7$<br>$s=7,19$<br>$n=42$     | $\bar{x}=26,3$<br>$s=5,76$<br>$n=26$     | $F(2;107)=0,633$<br>$P>0,05$ |
| IDADE<br>PATERNA AO<br>NASCIMENTO | $\bar{x}=32,1$<br>$s=9,07$<br>$n=39$     | $\bar{x}=31,0$<br>$s=7,55$<br>$n=41$     | $\bar{x}=29,9$<br>$s=6,74$<br>$n=24$     | $F(2;101)=0,602$<br>$P>0,05$ |
| PESO<br>AO<br>NASCIMENTO          | $\bar{x}=3043,2$<br>$s=791,63$<br>$n=41$ | $\bar{x}=2906,0$<br>$s=826,67$<br>$n=39$ | $\bar{x}=2960,8$<br>$s=862,49$<br>$n=24$ | $F(2;101)=0,282$<br>$P>0,05$ |
| DURAÇÃO<br>DA<br>GESTAÇÃO         | $\bar{x}=8,90$<br>$s=0,431$<br>$n=21$    | $\bar{x}=8,83$<br>$s=0,490$<br>$n=42$    | $\bar{x}=8,73$<br>$s=0,571$<br>$n=24$    | $F(2;105)=0,994$<br>$P>0,05$ |
| RENDA<br>PER<br>CAPITA            | $\bar{x}=0,72$<br>$s=0,463$<br>$n=33$    | $\bar{x}=0,86$<br>$s=0,824$<br>$n=37$    | $\bar{x}=0,93$<br>$s=0,698$<br>$n=21$    | $F(2;88)=0,628$<br>$P>0,05$  |

\*: obtido por meio da análise da variância/ modelo inteiramente casualizado.

à semelhança do ocorrido no grupo C. Diante desse achado, a já mencionada divergência da variável em questão, no grupo B, pode estar apenas refletindo uma flutuação amostral.

Por outro lado, a respeito do número médio de sinais, com o aumento da amostra determinado pela reunião dos grupos B e C, a diferença se manteve significativamente inferior entre os deficientes mentais de etiologia não genética, sendo similar entre os de etiologia indeterminada e genética (Tabela IV-41). Sobre esse fato, é oportuno mencionar que o agrupamento genérico dos casos de origem genética, faz supor uma heterogeneidade amostral, pois são incluídos desde aqueles cuja etiologia é multifatorial, usualmente com menor número de distúrbios, até os portadores de quadro clínico exuberante, como o determinado por algumas anomalias monogênicas ou cromossômicas. Situação inversa talvez fosse encontrada nos casos atribuídos à participação de fatores do ambiente, que poderiam se relacionar a uma menor frequência e a uma maior constância de sinais dismórficos. Isso deverá ser melhor avaliado no próximo item, quando será analisada, discriminadamente, a distribuição dos sinais em relação ao subgrupo nosológico.

Quanto à ocorrência de sofrimento fetal e/ou exposição a fatores deletérios do ambiente no agrupamento B + C, foi verificado, conforme esperado, um predomínio significativo entre os casos de etiologia não genética (Tabela IV-37 e IV-38). Já as proporções de abortos e/ou natimortos na irmandade, bem como de parto normal e outras modalidades, se mostraram semelhantes nas três etiologias (Tabelas IV-35 e IV-36).

Sobre a renda *per capita*, vale mencionar que foi incluída entre os dados anamnésicos com o objetivo de verificar se haviam diferenças significativas, quando eram consideradas as diferentes etiologias, em cada um dos grupos que compõem a amostra. No entanto, os resultados foram variáveis, não sendo observada uma constante redução entre os casos de etiologia não genética, conforme seria esperado. Isso deve estar em parte associado às próprias características da amostra, constituída, em sua maioria, por indivíduos oriundos de classes sócio-economicamente menos favorecidas.

## **H. Etiologia indeterminada**

Do ponto de vista clínico, esse é um subgrupo bastante heterogêneo, uma vez que nele estão todos os casos sem diagnóstico, sendo incluídos tanto aqueles com significativa exuberância de sinais dismórficos, mas sem que fosse possível definir a etiologia, como os com quadro clínico e história familiar inespecíficos. Tal fato até torna inadequada a análise comparativa com os demais subgrupos nosológicos mas, de um modo geral, conforme se pode ver nas Tabelas IV-34 a IV-41, já comentadas no item anterior, nenhum resultado

obteve maior destaque entre os deficientes mentais de etiologia não definida. Uma ressalva diz respeito ao QI médio obtido entre os indivíduos do grupo B ( $\bar{x}=45,6$  com  $s=15,81$ ), inferior ao observado para os casos determinados por outras etiologias (Tabela IV-39). Esse achado, possivelmente uma variação casual, não deve ter maiores implicações, uma vez que, nos grupos restantes, A e C, assim como na associação de B e C, não foram verificadas diferenças, sendo que, nos dois primeiros, o QI médio entre os casos de etiologia indeterminada foi até superior ao observado para os demais. Um outro dado, já assinalado no item anterior, é o da maior média de sinais dismórficos, quando comparado ao subgrupo das etiologias não genéticas.

É plausível supôr que os fatores determinantes de retardamento mental nesse segmento da amostra sejam heterogêneos, com a inclusão de casos relacionados ao efeito de agentes do ambiente não identificados, ou ainda de afecções geneticamente determinadas que não foram reconhecidas em seus aspectos clínicos e/ou laboratoriais. Sobre esses últimos, e levando em conta principalmente os quadros dismórficos de etiologia não esclarecida, é oportuno mencionar as cromossomopatias, sobretudo as estruturais, que cada vez mais vêm sendo identificadas por meio de métodos para obtenção de cromossomos prometáfásicos, ou de alta resolução. Também existe a alternativa dos mosaicos cromossômicos, cuja verificação depende, usualmente, da análise de preparações metafásicas utilizando cultura de fibroblastos obtida a partir de biopsia de pele. Tanto um quanto outro exame exigem maior aparato técnico e têm custo mais elevado. Sendo assim, a sua indicação estaria na dependência de critérios clínicos, após o emprego de recursos diagnósticos mais comuns, como os utilizados no presente estudo. Essa hipótese seria corroborada pela verificação de que o padrão de dismorfismos desse subgrupo se assemelha ao das cromossomopatias e, inclusive, justificaria a semelhança assinalada anteriormente, em relação ao número médio de sinais entre os portadores de deficiência mental de etiologia genética e indeterminada, ambos superiores ao observado entre os oligofrênicos de causa não genética.

Diante do que foi exposto, também aqui vale o já mencionado em outras oportunidades, sobre o que seria uma contribuição mais adequada, em termos de análise amostral. No caso, não parece ser apenas a seleção dos deficientes mentais conforme o número de dismorfismos, mas sim a verificação da existência, ou não, de um padrão de sinais dismórficos que, eventualmente, seja indicativo de uma etiologia específica.

#### **IV - 5: Análise dos sinais dismórficos mais freqüentes nos grupos A, B e C.**

Os sinais dismórficos detectados entre os oligofrênicos agrupados de acordo com o diagnóstico etiológico foram computados, segundo programa para manipulação de banco de dados, criado especificamente com tal finalidade. Isso possibilitou a listagem das freqüências desses sinais, em números absolutos e em porcentagem, nos grupos A, B e C (Anexo 3).

Alguns dismorfismos como palato alto, convulsões, occipital plano/braquicefalia, prega simiesca, orelhas em abano, estrabismo e anomalias dentais, têm distribuição semelhante, enquanto outros mostraram diferenças significativas em sua incidência (Tabela IV-42).

O grupo A, constituído pelos indivíduos com menos de sete sinais dismórficos, foi o que apresentou menor variedade de sinais (72 tipos), enquanto os grupos B e C, com sete ou mais sinais, são mais heterogêneos quanto ao tipo de dismorfismos, cujo número é similar (116 e 120 tipos, respectivamente). No grupo B, foi observada maior freqüência de sinais como prega epicântica e baixa estatura. E, no grupo C, predominaram clinodactilia do quinto dedo, hipertelorismo e trirrádio axial distal. Entretanto, a distribuição desses sinais conforme a etiologia, não sugeriu alguma associação específica, sendo até relativamente freqüente entre os casos de etiologia indeterminada. Para completar a análise, foi feita ainda a separação conforme o diagnóstico etiológico, dentro de cada grupo.

TABELA IV-42: DISTRIBUIÇÃO DOS SINAIS MAIS FREQUENTES NOS GRUPOS A, B E C. (valores percentuais entre parenteses)

| SINAL         | G      | R | U      | P | O      | $\chi^2; 2G.L.$ |
|---------------|--------|---|--------|---|--------|-----------------|
|               | A      |   | B      |   | C      |                 |
|               | S / N  |   | S / N  |   | S / N  |                 |
| PALATO        | 40/16  |   | 37/19  |   | 42/16  | 0,627           |
| ALTO/OGIVAL   | (71,4) |   | (66,1) |   | (72,4) | 0,70 < p < 0,80 |
| CLINODACTILIA | 13/43  |   | 20/36  |   | 33/25  | 13,949          |
| 5º DEDO       | (23,2) |   | (35,7) |   | (56,9) | P < 0,05        |
| OCCIPITAL     | 11/45  |   | 20/36  |   | 14/44  | 3,962           |
| PLANO         | (19,6) |   | (35,7) |   | (24,1) | 0,10 < P < 0,20 |
| TRIRRÁDIO     | 9/47   |   | 10/46  |   | 21/37  | 7,913           |
| AXIAL DISTAL  | (16,1) |   | (17,9) |   | (36,2) | P < 0,05        |
|               | 8/48   |   | 16/40  |   | 15/43  | 3,657           |
| ESTRABISMO    | (14,3) |   | (28,6) |   | (25,9) | 0,10 < P < 0,20 |
| ORELHAS       | 8/48   |   | 11/45  |   | 14/44  | 1,771           |
| EM ABANO      | (14,3) |   | (19,6) |   | (24,1) | 0,30 < P < 0,50 |
| PREGA         | 8/48   |   | 24/32  |   | 12/46  | 13,152          |
| EPICÂNTICA    | (14,3) |   | (42,9) |   | (20,7) | P < 0,05        |
| PREGA         | 8/48   |   | 15/41  |   | 9/49   | 3,493           |
| SIMIESCA      | (14,3) |   | (26,8) |   | (15,5) | 0,10 < P < 0,20 |
| ANOMALIAS     | 7/49   |   | 13/43  |   | 17/41  | 4,831           |
| DENTAIS       | (12,5) |   | (23,2) |   | (29,3) | 0,05 < P < 0,10 |
| HIPERTE-      | 7/49   |   | 11/45  |   | 22/36  | 10,942          |
| LORISMO       | (12,5) |   | (19,6) |   | (37,9) | P < 0,05        |
|               | 5/51   |   | 13/43  |   | 9/49   | 4,286           |
| MICROCEFALIA  | (8,9)  |   | (23,2) |   | (15,5) | 0,10 < P < 0,20 |
| NARIZ         | 5/51   |   | 14/42  |   | 17/41  | 7,822           |
| PROEMINENTE   | (8,9)  |   | (25,0) |   | (29,3) | P < 0,05        |
| FENDAS PALPE- | 4/52   |   | 12/44  |   | 15/43  | 7,267           |
| BRAIS P/CIMA  | (7,1)  |   | (21,4) |   | (25,9) | P < 0,05        |
| BAIXA         | 2/54   |   | 15/41  |   | 8/50   | 12,088          |
| ESTATURA      | (3,6)  |   | (26,8) |   | (13,8) | P < 0,05        |
| PTOSE         | 1/55   |   | 7/49   |   | 8/50   | 5,752           |
| PALPEBRAL     | (1,8)  |   | (12,5) |   | (13,8) | 0,05 < P < 0,10 |
| TOTAL         | 56     |   | 56     |   | 58     | 170             |

## **IV - 6: Análise dos sinais dismórficos conforme o diagnóstico**

Foi verificada a incidência de cada sinal, levando em conta o diagnóstico, para os grupos A, B e C, para o total da amostra, além da associação de B + C. Como esses dois últimos grupos representam pacientes com sete ou mais sinais e são segmentos da amostra que se assemelham, a opção foi de utilizá-los conjuntamente na comparação com o grupo A.

Alguns dos sinais que se destacaram pela alta frequência em todos os subgrupos nosológicos foram interpretados como inespecíficos ou, melhor dizendo, como sendo a sua detecção insuficiente para indicar ou definir um diagnóstico etiológico. Outros ocorreram em proporção tão insignificante que não foi possível levá-los em consideração.

Na sequência serão feitos comentários sobre aqueles sinais que, pelo resultado da análise de frequência, a nosso ver, merecem maior destaque.

### **A. Crises convulsivas ou alterações do eletroencefalograma (EEG).**

A ocorrência de crises convulsivas e/ou alterações do (EEG) foi analisada a parte pois, a despeito da sua inclusão entre os sinais clínicos comumente associados a cromossomopatias, são alterações mais relacionadas a distúrbios funcionais do que de morfogênese. Uma outra razão para tal destaque é a sua considerável frequência na amostra como um todo (64/170 ou 37,6%), além da regularidade de sua detecção entre as diferentes etiologias da deficiência mental. Considerando as duas alterações separadamente, ou seja, os casos com antecedente de crises convulsivas, e os com alterações do EEG sem convulsões, as proporções observadas foram de 30 e 7,6%, respectivamente.

Na Tabela IV-43 pode se notar que as proporções de crises convulsivas observadas entre os oligofrênicos com menos de sete (grupo A) e os com sete ou mais sinais (grupo B + C) são similares, tanto para o total dos respectivos grupos, como quando são especificadas as etiologias. Nessa situação, levando-se em conta a totalidade de casos cuja origem é indeterminada, não genética e genética, as porcentagens verificadas são muito semelhantes ( $\chi^2_{(2)}=1,224$ ;  $0,50 < P < 0,70$ ). É oportuno mencionar que, no âmbito da etiologia genética, quando são discriminados os diagnósticos, a análise foi prejudicada em alguns subgrupos, devido ao pequeno número de pacientes.

Estudos demográficos sobre a epilepsia têm mostrado considerável divergência quanto aos resultados, com índices de prevalência variando de aproximadamente 0,3% até 1,5%. Tal fato, além de refletir diferenças populacionais, também é atribuído a dificuldades

TABELA IV-43: OCORRÊNCIA DE CRISES CONVULSIVAS CONFORME O  
DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO NOS GRUPOS A E B+C.  
(valores percentuais entre parenteses)

| ETIOLOGIA                          | GRUPO A      | GRUPO B + C   | TOTAL         |
|------------------------------------|--------------|---------------|---------------|
| ABERRAÇÕES<br>CROMOSSÔMICAS        | 1/2 (50,0)   | 5/10 (50,0)   | 6/12 (50,0)   |
| RMLX<br>(EXC. FRA(X))              | 0/3          | 2/4 (50,0)    | 2/7 (28,6)    |
| SXF                                | 0/1          | 5/5 (100,0)   | 5/6 (83,3)    |
| ERROS INATOS DO<br>METABOLISMO     | 1/2 (50,0)   | 0/0           | 1/2 (50,0)    |
| QUADRO SINDRÔMICO<br>MONOGÊNICO    | 0/0          | 2/14 (14,3)   | 2/14 (14,3)   |
| CONSANGÜINIDADE<br>ENTRE GENITORES | 1/5 (20,0)   | 3/10 (30,0)   | 4/15 (26,7)   |
| ETIOLOGIA<br>MULTIFATORIAL         | 5/12 (41,7)  | 1/2 (50,0)    | 6/14 (42,8)   |
| SUBTOTAL                           |              |               |               |
| GENÉTICA                           | 8/25 (32,0)  | 18/45 (40,0)  | 26/70 (37,1)  |
| INDETERMINADA                      | 6/14 (42,9)  | 16/42 (38,1)  | 22/56 (39,3)  |
| NÃO GENÉTICA                       | 7/17 (41,2)  | 9/27 (33,3)   | 16/44 (36,4)  |
| TOTAL                              | 21/56 (37,5) | 43/114 (37,7) | 64/170 (37,6) |

de averiguação e à própria definição de epilepsia utilizada (Hauser & Kurland, 1975). Em nosso meio, são poucos os dados epidemiológicos disponíveis, sendo que Marino *et al.* (1986) detectaram 1,19% como taxa de prevalência dessa alteração na zona urbana do município de São Paulo, SP. Já Fernandes *et al.* (1992), analisando a população de Porto Alegre, RS, observaram prevalência global de 3,68%, incluindo tanto epilepsia ativa como inativa. Quanto à detecção de anomalias eletroencefalográficas entre oligofrênicos, Zivin & Ajmone Marsan (1968), registraram atividade epileptiforme em 5,5% dos EEGs realizados em 739 deficientes mentais sem história anterior de crises convulsivas. Já em crianças normais, a incidência de alterações do EEG varia de 1,9% a 3,5% (Eeg-Olofsson *et al.*, 1971; Cavazzuti *et al.*, 1980).

Entre portadores de deficiência mental de diferentes etiologias, as estimativas para incidência de epilepsia variam de 20% a 50% (Kirman, 1974). Diante desses números, a despeito das diferenças observadas na incidência de convulsões e alterações do EEG, quando comparada a de populações normais, não parece haver significativa distinção da amostra ora analisada em relação a outros estudos realizados entre oligofrênicos. Não chama a atenção, por exemplo, a verificação desse tipo de alteração em 50% dos portadores de cromossomopatias, tendo em vista as diversas anomalias do sistema nervoso comumente descritas nesse tipo de paciente, as quais, por sua vez, podem se associar a convulsões e/ou anomalias eletroencefalográficas (Schinzel, 1984). Com relação aos quadros sindrômicos de transmissão monogênica, é oportuno mencionar que a incidência de crises convulsivas foi a menor dentre todas as etiologias consideradas, o que pode ser conseqüente às afecções que, circunstancialmente, constituem o subgrupo em questão, em sua maioria sem descrição desse tipo de sinal entre as manifestações mais freqüentes (Jones, 1988; Buyse, 1990, McKusick, 1992).

Entretanto, em um subgrupo específico, o da SXF, vale ressaltar o elevado contingente de convulsivos (83,3%) em relação a outros estudos, os quais permitiram estimar em torno de 25% a prevalência global de crises convulsivas entre os portadores dessa condição (Wisniewski *et al.*, 1985; 1991). Tal estimativa, inclusive, não coloca as convulsões entre as manifestações clínicas mais freqüentes na SXF. Segundo Vieregg & Froster-Iskenius (1989), a despeito de serem ocasionalmente descritas, não há incidência significativamente aumentada, bem como não parece existir um padrão eletroencefalográfico característico.

Uma explicação para esse tipo de constatação na atual amostra, poderia ser o fato de que a pesquisa de fra(X), no grupo C, só foi realizada mediante a verificação de quadro clínico e/ou história familiar sugestiva. Nesse grupo, para os três casos positivos, os antece-

dentes de crises convulsivas contribuíram para a caracterização clínica que suscitou a pesquisa do marcador citogenético. Entretanto, nos grupos A e B, essa pesquisa envolveu todos os pacientes, indiscriminadamente e, nos três casos reconhecidos, dois (66,7%) apresentavam crises convulsivas. Como se trata de um número muito reduzido de pacientes, com poucos subsídios para uma discussão mais aprofundada, optamos apenas pelo registro desse fato, que será considerado em investigações posteriores sobre a síndrome em questão, no nosso serviço.

Finalizando, o que se pode concluir no presente estudo, em concordância com análises anteriores, é que pela distribuição semelhante observada entre os casos de etiologia genética, não genética e indeterminada, as convulsões e/ou anormalidades do EEG são sinais inespecíficos ou, melhor dizendo, não têm maior significância na tentativa de se estabelecer um diagnóstico etiológico para a deficiência mental.

### **B. Análise comparativa dos sinais mais freqüentes com base nos casos de etiologia indeterminada.**

A freqüência dos sinais mais comuns nos casos de etiologia indeterminada foi comparada com a observada, para os mesmos dismorfismos, nos demais subgrupos de diagnóstico etiológico (Tabela IV-44). Vale apenas mencionar que, para os erros inatos do metabolismo, foram evitadas comparações pelo fato de serem apenas dois pacientes.

O sinal mais freqüente entre os portadores de deficiência mental de etiologia não esclarecida, e também na amostra como um todo, foi palato alto, presente em 53,5% dos pacientes, sendo considerado apenas alto em 40% dos casos, e acentuadamente alto e estreito, ou ogival, nos restantes 13,5%. A clinodactilia do dedo mínimo foi o segundo sinal em freqüência no subgrupo em questão, mas chegou a ser o mais comum em outros subgrupos nosológicos, como nos portadores de cromossomopatias, nos casos de consanguinidade entre os genitores, quadros sindrômicos monogênicos e nos de etiologia não genética. Diversos outros sinais observados em todos os subgrupos com relativa freqüência, são apresentados na Tabela IV-44 e, assim como os anteriores podem ser considerados inespecíficos. Entre eles estão estrabismo, prega epicântica interna, anomalias dentais, fendas palpebrais desviadas para cima, hipertelorismo, língua fissurada e microcefalia.

Por outro lado existem alguns sinais que, a despeito de serem detectados em praticamente todos os subgrupos, se destacam pela freqüência mais elevada em condições específicas como a prega palmar transversal única (prega simiesca) nas cromossomopatias e nos

**TABELA IV-44: FREQUÊNCIA DE ALGUNS DISMORFISMOS CONFORME O DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO (selecionados a partir dos mais frequentes nos casos de etiologia indeterminada). (Os valores percentuais estão entre parenteses)**

| SINAL             | D I A G N Ó S T I C O (*) |           |           |           |           |           |           |            |            | total      |
|-------------------|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|
|                   | 0                         | 1         | 2         | 3         | 4         | 5         | 6         | 7          | 8          |            |
| PALATO ALTO       | 28<br>(50)                | 5<br>(42) | 2<br>(33) | 4<br>(57) | 9<br>(60) | 7<br>(50) | 7<br>(50) | 2<br>(100) | 27<br>(61) | 91<br>(53) |
| CLINODAC. 5º DEDO | 22<br>(39)                | 7<br>(58) | 1<br>(17) | 1<br>(14) | 7<br>(47) | 4<br>(29) | 7<br>(50) | 1<br>(50)  | 16<br>(36) | 66<br>(39) |
| TRIR.AX. DISTAL   | 19<br>(34)                | 3<br>(25) | 0<br>(0)  | 2<br>(29) | 3<br>(20) | 3<br>(21) | 2<br>(14) | 0<br>(0)   | 8<br>(18)  | 40<br>(23) |
| ESTRA-BISMO       | 18<br>(32)                | 3<br>(25) | 0<br>(0)  | 0<br>(0)  | 3<br>(20) | 2<br>(14) | 2<br>(14) | 1<br>(50)  | 10<br>(23) | 39<br>(23) |
| PREGA EPICÂNT.    | 16<br>(29)                | 3<br>(25) | 1<br>(17) | 1<br>(14) | 4<br>(27) | 2<br>(14) | 3<br>(21) | 0<br>(0)   | 14<br>(32) | 44<br>(26) |
| NARIZ PROEM.      | 13<br>(23)                | 2<br>(17) | 4<br>(67) | 1<br>(14) | 1<br>(7)  | 1<br>(7)  | 4<br>(29) | 1<br>(50)  | 9<br>(20)  | 36<br>(21) |
| F.PALP. P/CIMA    | 13<br>(23)                | 2<br>(17) | 1<br>(17) | 1<br>(14) | 3<br>(20) | 1<br>(7)  | 1<br>(7)  | 0<br>(0)   | 9<br>(20)  | 31<br>(18) |
| ANOMALIAS DENTAIS | 12<br>(21)                | 4<br>(33) | 2<br>(33) | 1<br>(14) | 5<br>(33) | 3<br>(21) | 5<br>(36) | 0<br>(0)   | 5<br>(11)  | 37<br>(22) |
| HIPERTE-LORISMO   | 12<br>(21)                | 4<br>(33) | 1<br>(17) | 1<br>(14) | 6<br>(40) | 2<br>(14) | 4<br>(29) | 0<br>(0)   | 10<br>(23) | 40<br>(23) |
| LINGUA FISSUR.    | 11<br>(20)                | 2<br>(17) | 0<br>(0)  | 1<br>(14) | 2<br>(13) | 2<br>(14) | 1<br>(7)  | 0<br>(0)   | 6<br>(14)  | 25<br>(15) |
| ORELHAS EM ABANO  | 11<br>(20)                | 2<br>(17) | 2<br>(33) | 4<br>(57) | 2<br>(13) | 2<br>(14) | 1<br>(7)  | 1<br>(50)  | 8<br>(18)  | 33<br>(19) |
| PTOSE PALPEB.     | 10<br>(18)                | 1<br>(8)  | 0<br>(0)  | 0<br>(0)  | 2<br>(13) | 0<br>(0)  | 3<br>(21) | 0<br>(0)   | 0<br>(0)   | 16<br>(9)  |
| OCCIPITAL PLANO   | 10<br>(18)                | 3<br>(25) | 1<br>(17) | 1<br>(14) | 6<br>(40) | 4<br>(29) | 5<br>(36) | 1<br>(50)  | 14<br>(31) | 45<br>(26) |
| BAIXA ESTATURA    | 9<br>(16)                 | 1<br>(8)  | 0<br>(0)  | 0<br>(0)  | 3<br>(20) | 1<br>(7)  | 6<br>(43) | 0<br>(0)   | 5<br>(11)  | 25<br>(15) |
| PREGA SIMIESCA    | 9<br>(16)                 | 5<br>(42) | 0<br>(0)  | 1<br>(14) | 2<br>(13) | 0<br>(0)  | 4<br>(29) | 1<br>(50)  | 10<br>(23) | 32<br>(19) |
| MICRO-CEFALIA     | 9<br>(16)                 | 2<br>(17) | 1<br>(17) | 2<br>(29) | 1<br>(7)  | 0<br>(0)  | 3<br>(21) | 1<br>(50)  | 8<br>(18)  | 27<br>(16) |

(\*)OBS: 0)etiologia indeterminada; 1)cromossomopatia; 2)SXF; 3)RMLX (exceto SXF);  
 4)consanguinidade entre os genitores; 5)multifatorial; 6)quadro sindrômico  
 monogênico 7)erros inatos do metabolismo; 8)etiologia não genética.

quadros sindrômicos de etiologia autossômica monogênica, embora tal predomínio não confira um caráter de especificidade, pois ocorre em diferentes etiologias.

A maior incidência de baixa estatura entre os quadros sindrômicos monogênicos, pode ser justificada pela inclusão de portadores de afecções comumente associadas a tal alteração, como as síndromes de Noonan, Russel-Silver, Williams e Seckel. Esse comentário deve ser válido para a ocorrência de blefaroptose no mesmo subgrupo, principalmente pelos casos de síndrome de Noonan, na qual essa anomalia é usual. Entretanto, sobre esse sinal, o que mais chama atenção é seu predomínio significativo entre os casos de etiologia não definida, conforme pode ser verificado na Tabela IV-44. Aliás, foi a única característica, dentre as 16 relacionadas, que teve diferenças significantes nas proporções observadas para as etiologias indeterminada, genética e não genética.

A predominância de sinais como occipital plano e hipertelorismo, entre os oligofrênicos cujos pais são consanguíneos, pode estar evidenciando apenas a natureza familiar de tais características.

E, também vale salientar a maior frequência de nariz proeminente e/ou bulboso, entre os portadores da SXF, evento esperado pois essa é uma característica comum nessa entidade. A ocorrência de orelhas em abano nesses pacientes também pode ser justificada da mesma forma. Contudo, chama a atenção o predomínio desse sinal entre os portadores de RMLX, excetuando a SXF. Tal achado pode ser conseqüente a um erro de averiguação relacionado a maior preocupação com sua verificação nos casos em que a distribuição familiar sugere herança recessiva ligada ao cromossomo X, já que esse tipo de dismorfismo é comumente descrito entre os portadores de fra(X). Uma outra explicação seria a de uma eventual não identificação do marcador citogenético, de maneira que portadores da SXF poderiam estar incluídos no subgrupo do RMLX. A ocorrência de macrorquidia em 29% dos pacientes desse subgrupo e também em 7,3% dos casos de etiologia indeterminada poderia, em parte, ser explicada dessa forma. Quanto aos indivíduos com a SXF, a frequência foi de 67%, sendo que os dois com volume testicular normal eram pré-púberes, e um deles tinha criptorquidia corrigida após os dois anos de idade.

Sobre a macrorquidia é importante mencionar que, a despeito de ser um sinal comum na SXF, inclusive usualmente utilizado na indicação da pesquisa citogenética específica, ela também pode ser encontrada, em proporções variadas, entre deficientes mentais não portadores do fra(X). Brøndum-Nielsen *et al.* (1982), por exemplo, detectaram o marcador citogenético em apenas 4% de 52 oligofrênicos com macrorquidia, enquanto Howard-Peebles & Finley (1983) encontraram um índice de 39% em 28 pacientes. Já quando a macrorquidia está associada a outras anomalias como face alongada, orelhas proeminentes e

calosidades nas mãos, decorrentes de mordeduras, a frequência de verificação do fra(X) atinge 50% dos casos (Hagerman *et al.*, 1991). Thake *et al.* (1985) comentam que entre os oligofrênicos do sexo masculino que têm sinais clínicos sugestivos, porém não apresentam o fra(X), as expectativas se voltam para os estudos de genética molecular, no sentido de verificar se pacientes com tais características são portadores da SXF sem expressão citogenética.

A respeito da ocorrência de macrorquidia em casos de deficiência mental não associada à SXF, também são oportunas as considerações de Fryns *et al.* (1990b), sobre a detecção do fenótipo Martin-Bell em homens com anomalias adquiridas do sistema nervoso central. Em pesquisa sobre a etiologia do retardamento mental, realizada em amostra de 274 indivíduos do sexo masculino, foram selecionados 65 casos atribuídos a fatores não genéticos. Dentre esses, estavam 15 que apresentavam 3 ou mais características descritas na SXF, daí a designação de "fenótipo Martin-Bell", inclusive em um paciente com tumor hipotalâmico, levando os autores a retomarem a questão de uma eventual alteração do eixo córtico-hipotálamo-hipofisário na SXF, anteriormente afastada pela falta de evidências endocrinológicas. Vale salientar que, na presente amostra, um dos casos com macrorquidia foi classificado como de etiologia não genética, relacionada a traumatismo crânio-encefálico e, em outro paciente, portador de duplo Y, houve antecedente semelhante.

### **C. Análise do padrão de sinais dismórficos como indicador do diagnóstico etiológico.**

Excetuando os portadores da SXF, não parece haver um padrão característico de associação de distormismos que funcione como indicador de alguma etiologia em especial. Contudo, alguns sinais merecem destaque pelo seu predomínio em determinadas condições.

Entre as cromossomopatias, além dos sinais já comentados no item anterior e incluídos na Tabela IV-44 como a prega simiesca, destaca-se também o distormismo auricular que, considerando também a microtia, ocorre em 50% dos casos. Nas síndromes monogênicas autossômicas predominam, também, hérnia inguinal, occipital plano/braquicefalia e ausculta cardíaca anormal, todos com incidência de 36%, possivelmente relacionada aos quadros sindrômicos incluídos nesse subgrupo, conforme já foi mencionado para a baixa estatura. Tanto nessas últimas condições como nas cromossomopatias, vale destacar a ocorrência de anomalias dermatoglíficas como excesso de verticilos, com frequência de 29% e 25% nos dois subgrupos em questão, e de 29% entre os portadores de RMLX, quando foi

de 13% entre os casos de etiologia indeterminada, e sequer observada entre os de causa não genética.

Em sua maioria, essas evidências são mais favoráveis à não existência de um padrão dismorfológico definido, o que é justificado pela heterogeneidade das etiologias da deficiência mental também em cada subgrupo nosológico, com exceção da SXF e da etiologia multifatorial, essa última relacionada a menor frequência e variedade de sinais. Sendo assim, também foi verificada a distribuição dos mesmos sinais da Tabela IV-44, conforme a classificação genérica em origem genética, não genética e indeterminada. Os resultados podem ser observados na Tabela IV-45 e demonstram que, pelo menos com relação a esses distúrbios, não parece haver qualquer um cuja detecção isolada, ou mesmo associada, venha a favorecer a indicação de algum diagnóstico específico na avaliação dos portadores de deficiência mental.

TABELA IV-45: FREQUÊNCIA DOS MESMOS DISMORFISMOS DA TABELA IV-44 CONSIDERANDO AS ETIOLOGIAS INDETERMINADA, GENÉTICA E NÃO GENÉTICA. (Os valores percentuais estão entre parenteses)

| SINAL                         | E T I<br>INDETERMINADA | O L O<br>GENÉTICA | G I A<br>NÃO GENÉTICA | TOTAL      |
|-------------------------------|------------------------|-------------------|-----------------------|------------|
| PALATO<br>ALTO                | 28<br>(50)             | 36<br>(51)        | 27<br>(61)            | 91<br>(53) |
| CLINODACTILIA<br>5º.DEDO      | 22<br>(39)             | 28<br>(40)        | 16<br>(36)            | 66<br>(39) |
| TRIRRÁDIO<br>AXIAL DISTAL     | 19<br>(34)             | 13<br>(19)        | 8<br>(18)             | 40<br>(23) |
| ESTRABISMO                    | 18<br>(32)             | 11<br>(16)        | 10<br>(23)            | 39<br>(23) |
| PREGA<br>EPICÂNTICA           | 16<br>(29)             | 14<br>(20)        | 14<br>(32)            | 44<br>(26) |
| NARIZ<br>PROEMINENTE          | 13<br>(23)             | 14<br>(20)        | 9<br>(20)             | 36<br>(21) |
| FENDAS PALPE-<br>BRAIS P/CIMA | 13<br>(23)             | 9<br>(13)         | 9<br>(20)             | 31<br>(18) |
| ANOMALIAS<br>DENTAIS          | 12<br>(21)             | 20<br>(29)        | 5<br>(11)             | 37<br>(22) |
| HIPERTE-<br>LORISMO           | 12<br>(21)             | 18<br>(26)        | 10<br>(23)            | 40<br>(23) |
| LINGUA<br>FISSUR.             | 11<br>(20)             | 8<br>(11)         | 6<br>(14)             | 25<br>(15) |
| ORELHAS<br>EM ABANO           | 11<br>(20)             | 14<br>(20)        | 8<br>(18)             | 33<br>(19) |
| PTOSE<br>PALPEB.              | 10<br>(18)             | 6<br>(9)          | 0<br>(0)              | 16<br>(9)  |
| OCCIPITAL<br>PLANO            | 10<br>(18)             | 21<br>(30)        | 14<br>(32)            | 45<br>(26) |
| BAIXA<br>ESTATURA             | 9<br>(16)              | 11<br>(16)        | 5<br>(11)             | 25<br>(15) |
| PREGA<br>SIMIESCA             | 9<br>(16)              | 13<br>(19)        | 10<br>(23)            | 32<br>(19) |
| MICRO-<br>CEFALIA             | 9<br>(16)              | 10<br>(14)        | 8<br>(18)             | 27<br>(16) |
| TOTAL                         | 56                     | 70                | 44                    | 170        |

## V - COMENTÁRIOS FINAIS E CONCLUSÕES

### V - 1: Aspectos gerais da casuística analisada

Levando em consideração o limite clínico de sete sinais dismórficos comumente associados a aberrações cromossômicas foram definidas e analisadas, do ponto de vista clínico, citogenético e bioquímico, duas populações entre 170 deficientes mentais não portadores da síndrome de Down. Desse total, 56 tinham menos do que sete sinais (grupo A) e 114 eram portadores de sete ou mais dismorfismos (grupos B e C), além da própria oligofrenia. São relacionados a seguir alguns dos principais aspectos dessa casuística os quais, em sua maioria, foram semelhantes em todos os segmentos, fato que permitiu delinear um padrão geral relativo a amostra como um todo.

**A. Sexo e Idade:** nos três grupos estudados, houve um predomínio do sexo masculino, que se mostrou significante a partir da associação dos grupos B e C, bem como na totalidade da amostra, para a qual a razão de sexo (M:F) foi de 1,5. Além disso, foi demonstrado que a distribuição dos pacientes de acordo com as diferentes faixas etárias não depende do sexo.

**B. Nível sócio-econômico:** em sua maioria, os pacientes provêm de extratos sociais menos favorecidos, com renda *per capita* inferior a um salário mínimo, não havendo diferenças significativas entre os grupos.

**C. Dados anamnésticos indicativos de sofrimento fetal, exposição a teratógenos, prematuridade e/ou baixo peso ao nascimento, infecção ou trauma do sistema nervoso central, além da ocorrência de abortos e/ou natimortos na mesma irmandade do caso-índice:** de um modo geral, a positividade desses dados não mostrou diferenças significativas entre os oligofrênicos com menos de sete e os com mais de sete sinais dismórficos. Só houve divergência quando, dentro de cada grupo, os indivíduos foram separados conforme a etiologia do retardamento mental, sendo esse tipo de informação, obviamente, mais comum entre os casos de etiologia não genética.

**D. Recorrência familiar de retardamento mental:** foi similar entre os oligofrênicos com menos de sete e os com sete ou mais sinais, mostrando-se independente do sexo e do grau de parentesco.

**E. Idade materna e paterna por ocasião do nascimento:** não houve variação significativa na distribuição dos oligofrênicos com maior e menor número de distúrbios, conforme a idade materna e paterna por ocasião de seu nascimento. A respeito da primeira variável, os valores médios, apesar de superiores, não mostraram diferença significativa quando comparados aos verificados em uma amostra de caucasóides brasileiros, nascidos entre 1950 e 1969 (Beiguelman & Vilarroel-Herrera, 1993).

**F. Consangüinidade entre os genitores:** tanto entre os deficientes mentais com menos de sete, quanto nos com sete ou mais sinais distúrbios, o coeficiente médio de endocruzamento se mostrou superior ao obtido em amostras de populações brasileiras averiguadas a partir de registros de matrimônios religiosos e de recém-nascidos normais. O maior valor de  $F$  corresponde ao grupo A, que contém os indivíduos com menor número de sinais, resultado contrário ao observado por Sena & Beiguelman (1985). Tais dados justificam mais a suposição de maior prevalência da homozigose de genes com efeito recessivo, associados à deficiência mental, nos oligofrênicos com menor número de sinais, havendo até a sugestão de que esse predomínio favoreceria não somente a incidência de condições recessivas autossômicas, mas seria até mais compatível com a facilitação de mecanismo multifatorial.

**G. Número médio de sinais distúrbios:** o número médio de sinais distúrbios se mostrou semelhante entre os grupos B e C e, quando levado em conta o sexo, também não foram observadas diferenças relevantes nos três grupos. A única exceção foi notada no grupo B, sendo a média do número de sinais significativamente maior no sexo masculino.

**H. Nível de QI:** entre os 146 indivíduos que tiveram seu QI determinado, predominaram os portadores de deficiência mental leve (51,4%), havendo ainda um número considerável de déficits moderados (22,6%), sendo menos comuns os casos de retardamento mental grave ou profundo (13,7%) e os de inteligência limítrofe (12,4%). Tal resultado parece ser coerente com a procedência da amostra analisada, composta majoritariamente por indivíduos oriundos de APAEs ou instituições congêneres, em geral considerados educáveis, treináveis e semidependentes nas atividades de vida diária.

**I. Análise cromossômica:** entre os 170 pacientes, 12 (7,1%) são portadores de cromossomopatias, sendo 7 autossômicas (4,1%) e 5 de cromossomos sexuais (2,9%). A incidência de aberrações cromossômicas foi similar nos grupos A e B (respectivamente 3,6% e 1,8%), mas inferior à verificada no grupo C (15,5%), merecendo destaque a significativa diferença observada entre esse último e o grupo B, ambos constituídos por pacientes com maior número de distúrbios.

**J. Pesquisa do fra(X):** foi positiva em 3,5% do total da amostra, com proporções de 1,8%, 3,6% e 5,2%, respectivamente nos grupos A, B e C, sendo que nesse último apenas foram selecionados para exame os 12 indivíduos que tinham história familiar e/ou fenótipo sugestivo dessa entidade. Considerando somente o sexo masculino, foram 102 pacientes analisados, com frequências de 3,1% (grupo A), 5,7% (grupo B) e 8,6% (grupo C). Ainda com relação ao grupo C, levando em conta o número de famílias averiguadas, a proporção se reduz para 5,7%, que é a mesma observada para o grupo B.

**L. Testes para triagem de erros inatos do metabolismo:** foram realizados em 155 indivíduos, sendo constatados apenas 2 casos de cistinúria (1,3%), ambos com menos de sete sinais dismórficos.

A conclusão mais relevante a respeito dos dados apresentados nos itens anteriores é a de que, mesmo sem serem especificadas as etiologias do retardamento mental, a seleção dos oligofrênicos conforme o limite clínico de sete sinais dismórficos, na maioria dos aspectos analisados, não parece determinar diferenças significativas nas características amostrais.

## **V - 2: Classificação da amostra quanto às etiologias da deficiência mental**

Quanto à classificação dos indivíduos conforme a etiologia do retardamento mental foi verificado, para o total da amostra, que 70 (41,2%) foram atribuídos a causas genéticas, 44 (25,9%) a não genéticas e, em 56 (32,9%) dos casos a etiologia não pôde ser determinada. Tal proporção não se afasta dos estudos mais recentes (Tabela I-1) e é de particular interesse o fato de a distribuição dos pacientes ser semelhante quando se levou em consideração o número de sinais. Diante disso, em termos genéricos, as etiologias genéticas podem não ser predominantes entre os oligofrênicos com maior número de sinais, e as não genéticas também não seriam as mais comuns entre os indivíduos com menos sinais.

Tais dados apontam, como conclusão principal, para o fato de que o limite clínico de sete sinais dismórficos não precisaria necessariamente ser observado para que fossem pesquisadas as causas genéticas de retardamento mental. Selecionar os pacientes de acordo com os distúrbios detectados pode ser útil em termos qualitativos, visando o estabelecimento de um diagnóstico sindrômico específico no âmbito da distúrbio, mas um pequeno número ou mesmo a ausência de sinais ao exame físico não justifica, em várias situações, o fato de não se realizarem, exames complementares como o do cariótipo, ou pelo menos as cromatinas X e Y, e a pesquisa do fra(X), entre outros.

Além disso, é oportuno ressaltar que entre os indivíduos classificados como portadores de deficiência mental de etiologia indeterminada, parece haver uma considerável heterogeneidade amostral, o que deve decorrer do agrupamento generalizado de tais pacientes, sendo incluídos desde os casos com fenótipo inespecífico, até aqueles com quadro dismórfico evidente, porém sem que tenha sido possível chegar a uma conclusão diagnóstica. Dentre esses últimos, não estariam afastadas as hipóteses de cromossomopatias não detectadas pelas técnicas citogenéticas rotineiras, ou de quadros sindrômicos de etiologia monogênica, ou ainda da participação de fatores deletérios do ambiente não identificados.

### V - 3: Distribuição das etiologias genéticas de deficiência mental

Entre os 70 indivíduos considerados portadores de deficiência mental de causa genética, predominaram os quadros sindrômicos monogênicos autossômicos (20%) e a etiologia multifatorial (20%), seguidos pelo retardamento mental ligado ao sexo (18,6%), sendo 8,6% de casos da SXF e os 10% restantes atribuídos a outras entidades de herança ligada ao cromossomo X. As aberrações cromossômicas foram detectadas em 17,1% dos 70 pacientes, sendo 10% em autossomos e 7,1% em cromossomos sexuais. Bem menos freqüentes foram os erros inatos do metabolismo, limitados a dois casos de cistinúria (2,9%). E, também foram considerados nesse contingente das etiologias genéticas, os casos em que houve consangüinidade entre os genitores que, aliás, são os de maior freqüência (21,4%).

Especificamente entre os 114 portadores de sete ou mais sinais dismórficos, também vale ressaltar a maior freqüência de síndromes autossômicas monogênicas, diagnosticadas em 12,3% dos casos. Por outro lado, tal diagnóstico não foi feito para qualquer um dos pacientes com menos de sete sinais. Esse tipo de constatação era esperado, pois trata-se de um subgrupo nosológico bastante heterogêneo, no qual a definição diagnóstica depende da detecção, em número razoável, dos distormismos que qualificam cada uma das entidades selecionadas. Desse modo, como a maior parte dessas condições se caracteriza por um quadro dismórfico marcante, a tendência é que realmente a freqüência desse tipo de diagnóstico seja superior entre os oligofrênicos com maior número de sinais.

Por outro lado, o que foi mencionado acima, também parece válido para as cromossomopatias, especialmente as autossômicas, levando em conta os dados de Tajara *et al* (1982) e Sena e Beiguelman (1985). Entretanto, tal hipótese não foi totalmente corroborada no presente estudo pois a incidência de cromossomopatias, apesar de ser nitidamente superior entre os portadores de sete ou mais sinais dismórficos do grupo C, não mostrou um predomínio significativo quando foram comparados os três grupos. Pelo contrário, particularmente no grupo B, onde estão parte dos indivíduos com maior número de distormismos, a incidência de cromossomopatias foi inferior a do grupo A, que concentra os com menos de sete sinais dismórficos. Em suma, apesar de as cromossomopatias geralmente prevalecerem entre os indivíduos com quadro clínico mais exuberante, a possibilidade de sua ocorrência não dever ser descartada entre os casos mais brandos do ponto de vista distormfológico.

Ainda quanto às cromossomopatias, é importante assinalar que a média do número de sinais observada entre os pacientes afetados, foi semelhante à obtida para o restante da amostra. Tal fato também fala a favor de que entre os deficientes mentais com sete ou mais dismorfismos, as aberrações cromossômicas, mesmos sendo mais comuns, podem não representar etiologia obrigatoriamente predominante e, em seus aspectos dismorfológicos, podem não se destacar em relação às outras etiologias do retardamento mental.

Da mesma forma, sobre a SXF, as diferenças com relação ao número de sinais não tiveram variações significativas. Merece menção a similaridade de frequência observada entre o grupo B, onde a pesquisa dessa anomalia envolveu todos os pacientes, e o grupo C, no qual a mesma se restringiu aos casos com história familiar e/ou quadro clínico sugestivo. Tais dados reforçam a importância do fra(X) como causa de retardamento mental, principalmente quando existe recorrência familiar. Além disso, a exclusão dessa etiologia se faz necessária como diagnóstico diferencial com outros quadros de RMLX. Tudo indica que o limite clínico de sete sinais não parece fazer diferença na detecção da SXF, podendo até ser inadequado em pacientes pré-púberes, frente ao aspecto evolutivo das principais características clínicas que distinguem essa entidade.

A respeito da incidência de erros inatos do metabolismo, que parece também não ser favorecida pelo número de sinais, o resultado é respaldado por dados da literatura que, usualmente, não associam esse tipo de etiologia genética de retardamento mental a fenótipos dismórficos (vide p.e., Scriver *et al.*, 1989). Além disso, várias dessas condições determinam quadros de involução neurológica e/ou óbito precoce, o que justificaria sua baixa incidência em amostras com características semelhantes às da atual. De todo modo, tendo em vista que as anormalidades metabólicas hereditárias, apesar de numerosas, são individualmente raras, a detecção de cistinúria em 1,2% de uma amostra de oligofrênicos, ou em 2,9% das etiologias genéticas da mesma amostra, deve ser assinalada, não apenas por justificar a indicação dos testes de triagem em tal tipo de população mas, também, pelo aspecto já discutido de que essa alteração metabólica não está entre aquelas reconhecidamente associadas à deficiência mental.

A determinação de um coeficiente médio de endocruzamento superior ao verificado em amostras de não oligofrênicos, reforça a importância da consangüinidade como fator associado à deficiência mental. Entretanto, a constatação de que o referido coeficiente ainda é superior entre os indivíduos com menos do que sete sinais, não favorece a hipótese de que as heredopatias monogênicas autossômicas recessivas predominariam em pacientes com maior número de dismorfismos. Ao contrário, entre as causas genéticas, uma significativa parcela dos casos de deficiência mental leve é atribuída a etiologia multifatorial,

também favorecida pelo endocruzamento e, sob o ponto de vista dismorfológico, caracterizada pela inespecificidade fenotípica. Sendo assim, esperar-se-ia realmente o predomínio dessa etiologia no grupo com menos do que sete sinais, acompanhado de uma maior frequência de consangüinidade entre os genitores, conforme foi verificado no presente estudo. Cumpre assinalar que alguns oligofrênicos, cujos pais eram consangüíneos, só não foram considerados como portadores de deficiência mental multifatorial por se tratarem de casos até então isolados, não preenchendo os requisitos para a definição de tal diagnóstico.

Em resumo, a maioria dos resultados sugere que a classificação prévia dos deficientes mentais, conforme o limite clínico de sete sinais, não parece fornecer maiores subsídios para a avaliação das etiologias genéticas da deficiência mental, ou mesmo ter maior utilidade como parâmetro clínico para justificar exames complementares como a análise do cariótipo, a pesquisa do fra(X) e a triagem para erros inatos do metabolismo.

## **V - 4: Análise do padrão de dismorfismos como indicador do diagnóstico etiológico.**

Quanto à análise comparativa dos sinais dismórficos mais freqüentes, a despeito do reduzido número de pacientes em alguns subgrupos definidos conforme a etiologia, não foi possível chegar a qualquer associação que favorecesse a indicação de algum diagnóstico em especial, com exceção dos que caracterizam a SXF, já de amplo conhecimento. Entretanto, a respeito dessa última, vale ressaltar que sinais como macrorquidia e orelhas grandes, proeminentes ou abanadas, a despeito de serem comuns, não são patognomônicos da entidade, conforme mencionam diversos relatos e como também foi demonstrado no presente estudo. Obviamente, em diversas condições existe um padrão definido de sinais cardinais que possibilitam estabelecer uma hipótese diagnóstica, principalmente entre os quadros sindrômicos de etiologia não cromossômica. Em muitas dessas entidades de diagnóstico clínico, não é o simples número de sinais, mas sim a constatação de um tipo específico de associação de dismorfismos, alguns até de ocorrência pouco comum, é que acabam por caracterizar e definir o quadro. Isso aconteceu, no presente estudo, em síndromes como a da maquiagem do teatro Kabuki, e as de Rubinstein-Taybi, Seckel, Sotos e Williams.

Assim, uma conclusão pertinente, seria a de que entre os portadores de deficiência mental, excluindo os casos nos quais as demais características fenotípicas são fortemente sugestivas de um diagnóstico específico, como na síndrome de Down, a caracterização clínica e a indicação de exames complementares não devem se beneficiar apenas com a detecção de uma quantidade específica de sinais, principalmente se os mesmos estiverem entre aqueles cuja distribuição aparenta ser inespecífica, ocorrendo em diferentes nosologias, tais como palato alto, clinodactilia de quinto dedo, estrabismo, prega epicântica, anomalias dentais, fendas palpebrais desviadas para cima, hipertelorismo, língua fissurada e microcefalia, entre outros.

Apesar de os subgrupos de diagnóstico etiológico serem constituídos, em sua maioria, por um pequeno número de pacientes, os resultados favorecem a conclusão de que, frente à complexidade dos fatores etiológicos associados à deficiência mental, o mais importante parece ser mesmo a análise crítica dos sinais dismórficos individuais, detectados após exame criterioso, que inclua a avaliação dos familiares, de forma a permitir a distinção entre o que seriam anomalias *minor* e variantes normais familiares. No que concerne à investigação das causas genéticas de deficiência mental, mesmo ou, principalmente, na ausência de um padrão fenotípico, estaria justificada a análise cromossômica e a triagem para

erros inatos do metabolismo, além da pesquisa do fra(X), essa última de indicação preferencial nos casos com história familiar e/ou quadro clínico sugestivo mas que, dada a sua frequência em diferentes populações, acaba por ser necessária entre os casos de etiologia não esclarecida. Sobre o fra(X), vale mencionar que, com o desenvolvimento das técnicas de genética molecular, as perspectivas atuais apontam para a facilitação e maior certeza de diagnóstico. Diante dos casos de etiologia indeterminada, após a aplicação dessa metodologia, o mesmo tipo de abordagem clínica individual deve servir como base para a pesquisa diagnóstica subsequente, podendo justificar exames mais complexos, como a análise cromossômica por meio de técnicas para obtenção de bandas pró-metafásicas, ou ainda a partir da cultura de outros tecidos, como a de fibroblastos obtidos por biópsia de pele.

## VI - SUMMARY

The aim of this survey was to ascertain the etiologies of mental deficiency among mentally retarded patients without Down's syndrome. We studied 170 individuals with mental handicap, predominantly mild or moderate, which were selected on the basis of the presence of at least seven dysmorphic signs known to be associated with chromosomal aberrations.

The sample was divided into three groups. Group A included patients with a maximum of six signs and groups B and C included ones with seven or more signs. A clinical genetic approach was used to determine the etiology of mental deficiency.

Careful clinical examination was performed in all individuals, with special attention to dysmorphic and neurological findings, besides their personal, medical and familial antecedents. Systematic cytogenetic study was performed in all of them. Everybody in groups A and B was submitted to fragile X screening. In group C, the survey was limited to individuals with familial history and/or clinical findings suggesting fragile X syndrome. Screening for inborn errors of metabolism was performed in 155 patients.

The data analysis allowed us to classify the different etiological factors in these mentally retarded patients and to discuss some aspects on the nosology of mental deficiency. Moreover, the main conclusion is that many genetic etiologies of mental retardation are not necessarily associated with a clinical picture rich in dysmorphisms. Thus, we suggest that routine investigation of genetic causes of mental deficiency must be performed in the same way either in patients with seven or more dysmorphic signs or in those without significant abnormal clinical features.

## VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN ASSOCIATION ON MENTAL DEFICIENCY - *Manual on terminology and classification in mental retardation*. Washington, D.C., American Association on Mental Deficiency, 1977. *apud* KIELY, M., 1987 (*op.cit.*).
- ANGELI, E. & KIRMAN, B.- Genetic prognosis in severe mental handicap. *J Ment Defic Res* 19:173-193, 1975.
- ARENA, J.F. & LUBS, H.A.- Computerized approach to X-linked mental retardation syndromes. *Am J Med Genet* 38:190-199, 1991.
- BANKIER, A.; AYMÉ, S.; SILENCE, D.O. *et al.*- POSSUM: Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations (Version 1.5). Computer Power Group Ltd. and the Murdoch Institute for Research into Birth Defects. Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia, 1988.
- BEIGUELMAN, B.- *Citogenética humana*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, 1982.
- BEIGUELMAN, B.- *Curso Prático de Bioestatística*. Sociedade Brasileira de Genética, Ribeirão Preto, SP, 1988.
- BEIGUELMAN, B. & VILLARROEL-HERRERA, H.- Factors influencing the decline of twinning incidence in a southeastern brazilian population. *Rev Bras Genet* 16:793-801, 1993.
- BELL, M.V.; HIRST, M.C.; NAKAHORL, Y. *et al.*- Physical mapping across the fragile X: Hypermethylation and clinical expression of the fragile X syndrome. *Cell* 64:861-866, 1991.
- BENASSI, G.; GUARINO, M.; CAMMARATA, S. *et al.*- An epidemiological study on severe mental retardation among schoolchildren in Bologna, Italy. *Dev Med Child Neurol* 32:895-901, 1990.
- 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.*).
- BERGER, M. & YULE, W.- IQ tests and assessment. In: CLARKE, A.M.; CLARKE, A.D.B. & BERG, J.M. (eds)- *Mental deficiency: The changing outlook*. 4th ed, pp. 53-98, Methuen, London, 1985. *apud* Kiely, M., 1987 (*op.cit.*).
- 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. & HOLMGREM, G.- Mild mental retardation in children in a northern swedish county. *J Ment Def Res* 25:169-186, 1981.
- BLOMQUIST, H.K.; GUSTAVSON, K.-H.; HOLMGREM, G. *et al.*- 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.
- BRAND, E.; HARRIS, M.M. & BILOON, 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., 1983 (*op.cit.*)

- BRØNDUM-NIELSEN, K.; TOMMERUP, N.; & DYGGUE, H.V.- Macroorchidism and fragile X in mentally retarded males: Clinical, cytogenetic and some hormonal investigations in mentally retarded males, including two with fragile site at Xq28. *Hum Genet* 61:113-117, 1982.
- BROWN, W.T.- The fragile X: Progress towards solving the puzzle. *Am J Hum Genet* 47:175-180, 1990.
- BUIST, N.R.M.- Set of simple side-room urine tests for detection of inborn errors of metabolism. *Brit Med J*: 745-749, 1968.
- BURGEMEISTER, B.B.; BLUM, L.H. & LORGE, I.- *Columbia Mental Maturity Scale*. Columbia University, New York, 1959.
- BUNDEY, S. & CARTER, C.O.- Recurrence risks in severe undiagnosed mental deficiency. *J Ment Def Res* 18:115-134, 1974.
- BUNDEY, S.; THAKE, A. & TODD, J.- The recurrence risks for mild idiopathic mental retardation. *J Med Genet* 26:260-266, 1989.
- BUYSE, M.L. (ed.) - *Birth Defects Encyclopaedia*. Blackwell Cientific Publications, 1990.
- CARPENTER, N.J.; LEICHTMAN, L.G. & SAY, B.- Fragile X-linked mental retardation. *Am J Dis Child* 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.
- CAVAZZUTI, G.B.; CAPELLA, L. & NALIN, A.- Longitudinal study of epileptiform EEGs patterns in normal children. *Epilepsia* 21:43-55, 1980.
- CHUDLEY, A.E. & HAGERMAN, R.J.- Fragile X syndrome. *J Pediat* 110:821-831, 1987.
- COCO, R. & PENCHASZADEH, V.B.- Cytogenetic findings in 200 children with mental retardation and multiple congenital anomalies of unknow cause. *Am J Med Genet* 12:155-173, 1982.
- 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 J* 285: 762-766, 1982.
- CZEIZEL, E. - Multifactorial aetiology of common congenital malformations. In: SZABÓ, G. & PAPP, Z.(eds) - *Medical Genetics. Proceedings of the symposium at Debrecen-Hajdúszoboszló, Hungary, 27-29 April, 1976*. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1977.
- DAS, J.P. & PIVATO, E.M.- Malnutrition and cognitive functioning. *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.
- DE BASSI, R.A.- Casamentos consangüíneos em populações brasileiras e alguns parâmetros migracionais e etários, associados a casamentos, em Curitiba. *Master Thesis*. Department of Genetics, Universidade Federal do Paraná, 1983. *apud* DE BASSI, R.A. & FREIRE-MAIA, N., 1985 (*op.cit.*).

- DE BASSI, R.A. & FREIRE-MAIA, N.- Marriage age and inbreeding in Curitiba, Southern Brazil. *Rev Bras Genet* 8:199-203, 1985.
- DEREYMAEKER, A.M.; FRYNS, J.P.; HAEGEMAN, J. *et al.*- A genetic-diagnostic survey in an institutionalized population of 158 mentally retarded patients. The Viaene experience. *Clin Genet* 34:126-134, 1988.
- DORFMAN, A. - Studies on biochemistry of connective tissue. *Pediatrics* 22:576-589, 1958.
- DOYLE, C.T.- The cytogenetics of 90 patients with idiopathic mental retardation/ malformation syndromes and of 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.
- DUTRILAU, 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.
- EEG-OLOFSSON O.; PETTERSEN, I. & SELLDÉN, V.- The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years. *Neuropædiatrie* 2:375-404, 1971.
- 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. & DARRAGH, P.M.- Severe mental handicap in northern Ireland. *J Ment Def Res* 25:147-155, 1981.
- ERDTMAN, B.; SALZANO, F.M. & MATTEVI, M.S.- Chromosome studies in patients with congenital malformations and mental retardation. *Hum Genet* 26:297-306, 1975.
- FAED, M.J.W.; ROBERTSON, J.; FIELD, M.A.S. & MELLON, J.P.- A chromosome survey of a hospital for the mentally subnormal. *Clin Genet* 16:191-204, 1979.
- FERNANDES, J.G.; SCHMIDT, M.I.; MONTE, T.L. *et al.*- Prevalence of epilepsy: The Porto Alegre study. *Epilepsia* 33:132, 1992.
- FONSECA, L.G. & FREIRE-MAIA, N.- Further data on inbreeding levels in Brazilian populations. *Soc Biol* 17:324-328, 1970. *apud* DE BASSI, R.A. & FREIRE-MAIA, N., 1985 (*op.cit.*).
- FREIRE-MAIA, N.- Inbreeding in Brazil. *Am J Hum Genet* 9:284-298, 1957. *apud* DE BASSI, R.A. & FREIRE-MAIA, N., 1985 (*op.cit.*).
- FRYERS, T.- Epidemiological issues in mental retardation. *J Ment Def Res* 31:365-384, 1987.
- FRYNS, J.P.; KLECZKOWSKA, A.; KUBIEN, E. & VAN DEN BERGHE, H.- Cytogenetics findings in moderate and severe mental retardation. *Acta Paediatr Scand Suppl* 313:1-23, 1984.
- FRYNS, J.P.- Genetic causes of mental retardation. A personal contribution. *Thesis*. Katholieke Universiteit Leuven, 1986.
- FRYNS, J.P.; KLECZKOWSKA, A.; DEREYMAEKER, A. *et al.*- A genetic-diagnostic survey in an institutionalized population of 173 severely mentally retarded patients. *Clin Genet* 30:315-323, 1986.

- FRYNS, J.P.; VOLCKE, Ph.; HASPELAGH, M. *et al.* - A genetic diagnostic survey in an institutionalized population of 262 moderately mentally retarded patients: The Borgerstein experience. *J Ment Def Res* 34:29-40, 1990a.
- FRYNS, J.P.; VOLCKE, Ph. & VAN DEN BERGHE, H.- Martin-Bell phenotype in males with acquired central nervous system lesions. 15 males diagnosed during a systematic etiological study of 274 mentally retarded males. *Genet Counsel* 38:111-114, 1990b.
- FU, Y.-H; KÜHL, D.P.A.; PIZZUTI, A. *et al.* - Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell* 67:1047-1058, 1991.
- FUNAYAMA, C.A.R.; GONÇALVES, A.L. & MOURA RIBEIRO, M.V.L.- Encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) perinatal - Aspectos epidemiológicos. *Jornal de Pediatria* 67:371-374, 1991.
- GAREIS, F.J. & MASON, J.D. - X-linked mental retardation associated with bilateral clasp thumb anomaly. *Am J Med Genet* 17:333-338, 1984.
- GERRITSEN, T. & WAISMAN, H.A. - Homocystinuria. In: STANBURY, J.B.; WINGAARDEN J.B. & FREDRICKSON, D.S.(eds.) - *The metabolic basis of inherited diseases*. 3rd.ed., McGraw-Hill Book Company, New York, 1972.
- GILLEROT, Y.; KOULISCHER, L.; YASSE, B. & WETZBURGER, C.- The geneticist and the so-called "socio-cultural" familial mental retardation. *J Génét Hum* 37:103-112, 1990.
- GIRAUD, F.; AYMÉ, S.; MATTEI, J.F. & MATTEI, M.G.- Constitutional chromosomal breakage. *Hum Genet* 34:125-136, 1976.
- GLASS, I.A.- X linked mental retardation. *J Med Genet* 28:361-371, 1991.
- GOLD, R.J.M.; DOBRINSKI, M.J. & GOLD, D.P.- Cystinuria and mental deficiency. *Clin Genet* 12:329-332, 1977.
- GRIPENBERG, U.; HONGELL, K.; KNUUTILA, S. *et al.* - A chromosome survey of 1062 mentally retarded patients. Evaluation of a long-term study at the Rineekoti Institution, Finland. *Hereditas* 92:223-228, 1980.
- GUSTAVSON, K.-H.; HAGBERG, B.; HAGBERG, G. & SARS, K.- Severe mental retardation in a swedish county I. Epidemiology, gestacional 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.; BLOMQUIST H.K:son & HOLMGREN, G.- Prevalence of the fragile-X syndrome in mentally retarded boys in a swedish county. *Am J Med Genet* 23:581-587, 1986.
- HAGBERG, B.; HAGBERG, G.; LEWERTH, A. & LINBERG, V.- Mild mental retardation in Swedish school children. *Acta Paediatr Scand* 70: 445-452, 1981.
- HAGERMAN, R.J.; AMIRI, K. & CRONISTER, A.- Fragile X checklist. *Am J Med Genet* 38:283-287, 1991.
- HAUSER, W.A & KURLAND, L.T.- The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 16:1-66, 1975.

- 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.
- 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. & FINLEY, W.H.- Screening of mentally retarded males for macroorchidism and the fragile X chromosome. *Am J Med Genet* 15:631-635, 1983.
- HUMAN GENE MAPPING 10. New Haven Conference. Tenth International Workshop on Human Gene Mapping. *Cytog Cell Genet* 51, 1147p, 1989.
- INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF DISEASES (ICD-9), Clinical Modification. Vol.2. 9th revision. Ann Arbor, Michigan, USA, Edwards Brothers Inc., 1978. *apud* Fryns, J.P., 1986 (*op.cit.*).
- 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.
- JACKY, P.B.; AHUJA, Y.R.; ANYANE-YEBOA, K. *et al.*- Guidelines for the preparation and analysis of the fragile X chromosome in lymphocytes. *Am J Med Genet* 38:400-403, 1991.
- 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.
- JACOBS, P.A.- The fragile X syndrome. *J Med Genet* 28:809-810, 1991.
- JONES, K.L.- *Smith's- Recognizable patterns of human malformations*. W.B. Saunders, 1988.
- KÄHKÖNEN, M.; LEISTI, J.; THODEN, C.-J. & AUTIO, S.- Frequency of rare fragile sites among mentally subnormal schoolchildren. *Clin Genet* 30:234-238, 1986.
- KÄHKÖNEN, M.; ALITALO, T.; AIRAKSINEN, E. *et al.*- Prevalence of the fragile X syndrome in four birth cohorts of children of school age. *Hum Genet* 77:85-87, 1987.
- KERR, B.; TURNER, G.; MULLEY, J. *et al.*- Non-specific X linked mental retardation. *J Med Genet* 28:378-382, 1991.
- KIELY, M.- The prevalence of mental retardation. *Epidemiologic Reviews* 9:195-218, 1987.
- KIRMAN, B.H.- Clinical aspects . Epilepsy. In: WORTIS, J.(ed.) - *Mental retardation and developmental disabilities*, vol.6. Brunner/Mazel, New York, 1974. *apud* WISNIEWSKI, K.E. *et al.*, 1985 (*op.cit.*).
- 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.
- KRAWCZUN, M.S.; JENKIS, E.C. & BROW, W.T.- Analysis of the fragile-X chromosome: localization and detection of the fragile site in high resolution preparations. *Hum Genet* 69:209-211, 1985.
- KRYNSKY, S.- *Novos rumos da deficiência mental*. Sarvier, São Paulo, SP, 1983.

- LAIRD, C.D.- Proposed mechanism of inheritance and expression of the human fragile-X syndrome of mental retardation. *Genetics* 117:587-599, 1987.
- LAMONT, M.A.; DENNIS, N.R. & SEABRIGHT, M.- Chromosome abnormalities in pupils attending ESN/M schools. *Arch Dis Child* 61:223-226, 1986.
- LAMONT, M.A. - The socio-familial background and prevalence of medical aetiological factors in children attending ESN/M schools. *J Ment Def Res* 32:221-232, 1988
- LAMONT, M.A & DENNIS, N.R.- Aetiology of mild mental retardation. *Arch Dis Child* 63:1032-1038, 1988.
- LEJEUNE, J.; LEGRAND, N.; LAFOURCADE, J. *et al.*- Fragilité du chromosome X et effets de la triméthoprine. *Ann Génét* 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 Def Res* 25:77-87, 1981.
- LUBS, H.A.- A marker X chromosome. *Am J Hum Genet* 21:231-244, 1969.
- MADHAVAN, T. & NARAYAN, J.- Consanguinity and mental retardation. *J Ment Defic Res* 35:133-139, 1991.
- 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.
- MARINO JR, R.; CUKIERT, A. & PINHO, E.- Aspectos epidemiológicos da epilepsia em São Paulo: Um estudo da prevalência. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria (São Paulo)* 44:243-254, 1986.
- MARQUES-DE-FARIA, A.P.- Estudo de deficientes mentais sem síndrome de Down que manifestam sete ou mais sinais clínicos associados a aberrações cromossômicas. *Tese de Mestrado*. Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, 1988.
- MARTIN, J.P. & BELL, J.- A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 6:154-157, 1943.
- MAYER, M.; ABRUZZO, M.; JACOBS, P. & YEE, S.C.- A cytogenetic study of retarded females with special reference to the fragile (X) syndrome. *Hum Genet* 69:206-208, 1985.
- MCKUSICK, V.A.- *Mendelian inheritance in man*. 10th ed. Johns Hopkins University Press, Baltimore and London, 1992.
- MCLAREN, J. & BRYSON, S.E.- Review of recent epidemiological studies of mental retardation: prevalence, associated disorders and etiology. *Am J Ment Defic* 92:243-254, 1987.
- 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.*).
- MICHELSSON, K. & NORONEN, M.- Neurological, psychological and articulatory impairment in five-year-old children with a birthweight of 2000g or less. *Eur J Pediatr* 141:96-100, 1983.

- 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, Philadelphia, USA, 1975.
- MINGRONI-NETTO, R.C.; ROSENBERG, C.; VIANNA-MORGANTE, A.M. & PAVANELLO, R.C.M.- Fragile X frequency in a mentally retarded population in Brazil. *Am J Med Genet* 35:22-27, 1990.
- 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.
- MOLTENO, C.D.; ROUX, A.; NELSON, M.M. & ARENS, L.J.- Causes of mental handicap in Cape Town. *S Afr Med J* 77:98-101, 1990.
- 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* 16:128-138, 1972.
- MOOREHEAD, P.S.; NOWELL, P.C.; HELLMAN, W.J. *et al.*- Chromosomes preparations of leukocytes cultured from peripheral blood. *Exp Cell Res* 20:613-616, 1960.
- MORTON, N.E. ; RAO, D.C.; LANG-BROW, H. *et al.*- Colchester revisited: A genetic study of mental defect. *J Med Genet* 14:1-9, 1977.
- MORTON, N.E.- Effect of inbreeding on IQ and mental retardation. *Proc Natl Acad Sci USA* 75:3906-3908, 1978.
- MURTI RAO, J.- A population-based study of mild mental handicap in children: preliminary analysis of obstetric associations. *J Ment Defic Res* 34:59-65, 1990.
- NANTUCKET® - *Clipper V5.01*. Nantucket Corporation, Los Angeles, 1991.
- NERI, G.; GURRIERI, F.; GAL, A. & LUBS, H.A.- XLMR genes: update 1990. *Am J Med Genet* 38:186-189, 1991.
- NEWTON, M.S., JACOBS, P.A., PRICE, W.H. *et al.*- 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. *et al.*- Chromosome survey of a hospital for the mentally subnormal. Part 2: Autosome abnormalities. *Clin Genet* 3:226-248, 1972b.
- NUSSBAUM, R.L.; AIRHART, S.D. & LEDBETTER, D.H.- Recombination and amplification of pyrimidine-rich sequences may be responsible for initiation and progression of the Xq27 fragile site: an hypothesis. *Am J Med Genet* 63:715-722, 1986.
- NUSSBAUM, R.L. & LEDBETTER, D.H.- The fragile X syndrome. In: SCRIVER, C.R.; BEAUDET, A.L.; SLY, W.S. & VALLE, D. (ed) -*The metabolic basis of inherited disease*. 6th ed., McGraw-Hill, Inc., 1989.
- OBERLÉ, I.; ROUSSEAU, F.; HEITZ, D. *et al.*- Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science* 252:1087-1102, 1991.
- OOSTRA, B.A. & VERKERK, A.J.M.H. - Review. The fragile X syndrome: Isolation of the FMR-1 gene and characterization of the fragile X mutation. *Chromosoma* 101:381-387, 1992.

- OPITZ, J.M.- Biologia e prevenção do retardo mental. In: *Tópicos recentes de genética clínica*. Sociedade Brasileira de Genética, Ribeirão Preto-SP, 1984a.
- OPITZ, J.M.- Conceito de campo de desenvolvimento In: *Tópicos recentes de genética clínica*. Sociedade Brasileira de Genética, Ribeirão Preto-SP, 1984b.
- OPITZ, J.M.- Fra(X) MR. A gene mutation? *Am J Med Genet* 23:1-10, 1986.
- OP'T HOF, J.; VENTER, P.A.; DU TOIT, 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.A.- Probabilidade teórica (%) de detecção de pelo menos uma variante celular em função do número de células examinadas (n) e da frequência (%) das células variantes na amostra extraída. In: BEIGUELMAN, B. - *Citogenética humana*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro,RJ, 1982.
- PEMBREY, M.E.; WINTER, R.M. & DAVIES, K.E.- A premutation that generates a defect at crossing over explains the inheritance of fragile X mental retardation. *Am J Med Genet* 21:709-717, 1985.
- PENROSE, L. & QUASTEL, J.H.- Metabolic studies in phenylketonuria. *Biochem J* 31:266-2274, 1937. *apud* THOMAS, G.H. & HOWELL, R.R, 1973 (*op.cit.*).
- PENROSE, L.S.- A clinical and genetic study of 1280 cases of mental defect. *Medical Research Council. Special Report Series*, 229, 1938. *apud* MORTON, N.E. et al., 1977 (*op.cit.*).
- PERRY, T.L.; HANSEN, S. & MACDOUGALL, L.- Urinary screening tests in the prevention of mental deficiency. *Can M A J* 95:89-95, 1966. *apud* THOMAS, G.H. & HOWELL, R.R, 1973 (*op.cit.*).
- PIERETI, M.; ZHANG, F.; FU, Y-H *et al.*- Absence of expression of the FMR-1 gene in the fragile X syndrome. *Cell* 66:817-822, 1991.
- PILOTTO, R.F.; MAGNA, L.A. & BEIGUELMAN, B.- Factors influencing human birth weight in normal pregnancy: a prospective study in a brazilian university hospital. *Rev Bras Genet* 16:457-469, 1993.
- PINTO JR., W.- *Comunicação pessoal*, 1985.
- RASMUSSEN, K.; NIELSEN, J. & DAHL, G.- The prevalence of chromosome abnormalities among the mentally retarded persons in a geographically delimited area of Denmark. *Clin Genet* 22:244-255, 1982.
- REINECKE, C.J.; MIENIE, L.J.; HITZEROTH, H.W. & OP'T HOF, J.- Screening for inborn errors of metabolism among mentally retarded patients: outcome of a survey undertaken at the Witrand Care and Rehabilitation Centre. *S Afr Med J* 63:14-16, 1983.
- 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.
- 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.
- ROSENBERG, R.N.- Biochemical genetics of neurologic disease. *N Engl J Med* 305:1181-1193, 1981.

- SANCHEZ, O.; ESCOBAR, J.I. & YUNIS, J.J.- A simple G-banding technique. *Lancet* II:269, 1973.
- SANFILIPPO, S.; RAGUSA, R.M.; MUSUMECI, S. & NERI, G.- Fragile X mental retardation: Prevalence in a group of institutionalized patients in Italy and description of a novel EEG pattern. *Am J Med Genet* 23:589-595, 1986.
- SCHINZEL, A.- *Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man*. Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1984.
- SCHMIDT, M.I.; MONTE, T.L.; TOZZI, S. & SANDER, J.W.A.S.- Prevalence of epilepsy: The Porto Alegre study. *Epilepsia* 33 (Supp 3):132, 1992.
- SCHRANDER-STUMPEL, C.; LEGIUS, E.; FRYNS, J.P. & CASSIMAN, J.J.- MASA syndrome: new clinical features and linkage analysis using DNA probes. *J Med Genet* 27:688-692, 1990.
- SCHREPPERS-TIJDKINK, G.A.J.; CURFS, L.M.G.; WIEGERS, A. *et al.*- A systematic cytogenetic study of a population of 1170 mentally retarded and/or behaviourly disturbed patients including fragile X-screening. The Hondesberg experience. *J Génét Hum* 36:425-446, 1988.
- SCRIVER, C.R.; WHELAN, D.T.; CLOW, C. & DALLAIRE, L.- Cystinuria: increased prevalence in patients with mental disease. *N Eng J Med* 283:783-786, 1970.
- SCRIVER, C.R.; BEAUDET, A.L.; SLY, W.S. & VALLE, D.- *The metabolic basis of inherited disease*. 6th. edition. McGraw-Hill, 1989.
- SENA, L.L.A. & BEIGUELMAN, B.- Deficiência mental e sinais clínicos associados mais freqüentemente a aberrações cromossômicas. *Rev Bras Genet* 8:131-147, 1985.
- SEGAL, S. & THIER, S.O.- Cystinuria. In: SCRIVER, C.R.; BEAUDET, A.L.; SLY, W.S. & VALLE, D.- *The metabolic basis of inherited disease*. 6th. edition. McGraw-Hill, 1989.
- SHAPIRO, L.R.- The fragile X syndrome. A peculiar pattern of inheritance. *N Engl J Med* 325:1736-1738, 1991.
- SHERMAN, S.L.; MORTON, N.E.; JACOBS, P.A.; TURNER, G.- The marker (X) syndrome: a cytogenetic and genetic analysis. *Ann Hum Genet* 48:21-37, 1984.
- SHERMAN, S.L.; JACOBS, P.A.; MORTON, N.E. *et al.*- Further segregation analysis of the fragile X syndrome with special reference to transmitting males. *Hum Genet* 69:289-299, 1988.
- SINGH, D.N.; OSBORNE, R.A.; PAUL, J.R. *et al.*- Cytogenetic survey of 504 mentally retarded individuals. *J Ment Defic Res* 18:293-305, 1974.
- SIOMI, H.; SIOMI, M.C.; NUSSBAUM, R.L. & DREYFUSS, G.- The protein product of the fragile X gene, FMR1, has characteristics of an RNA-binding protein. *Cell* 74:291-298, 1993.
- SMITH A. & PROCOPIS, P.G.- Cystinuria and its relationship to mental retardation. *Med J Aust* 2:932-933, 1975.
- STANBURY, J.B.(ed.)- *The metabolic basis of inherited disease*. 5.ed., McGraw-Hill Book Company, 1983.
- STANTON, S. & THIER, S.O. - Cystinuria. In: SCRIVER, C.R.; BEAUDET, A.L.; SLY, W.S. & VALLE, D. - *The metabolic basis of inherited disease*. 6.ed., McGraw-Hill Book Company, 1989.

- SUMNER, A.T.- A simple technique for demonstrating centromeric heterochromatin. *Exp Cell Res* 75:304-306, 1976.
- SUTHERLAND, G.R.; MURCH, A.R.; GARDINER, A.J. *et al.*- 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, 1979.
- SUTHERLAND, G.R. & HECHT, F.- X-linked mental retardation. In: *Fragile sites on human chromosomes*. Oxford University Press, 1985.
- SUTHERLAND, G.R. & BAKER, E.- The common fragile site in band q27 of the human X chromosome is not coincident with the fragile X. *Clin Genet* 37:167-172, 1990.
- TAJARA, E.H.; VARELLA-GARCIA, M.; GAGLIARDI, A.R.T. & BEIGUELMAN, B.- Cytogenetical observations in mental deficiency. *Rev Bras Genet* 5:195-200, 1982.
- TENGSTRÖM, C. & AUTIO, S.- Chromosomal aberrations in 85 mentally retarded patients examined by high resolution banding. *Clin Genet* 31:53-60, 1987.
- THAKE, A.; TODD, J.; BUNDEY, S. & WEBB, T.- Is it possible to make a clinical diagnosis of the fragile X syndrome in a boy? *Arch Dis Child* 60:1001-1007, 1985.
- THOMAS, G.H. & HOWELL, R.R. - *Selected screening tests for genetic metabolic diseases*. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1973.
- THOMAS, G.H. & SCOTT JR, C.I.- Laboratory diagnosis of genetic disorders. *Pediatr Clin N Amer* 20:105-119, 1973.
- TURNER, G. & TURNER, B.- X-linked mental retardation. *J Med Genet* 11:109-113, 1974.
- TURNER, G.; DANIEL, A. & FROST, M.- X-linked mental retardation, macro-orchidism and the Xq27 fragile site. *J Pediatr* 96:837-841, 1980.
- TURNER, G.; ROBINSON, H.; LAING, S. & PURVIS-SMITH, S.- Preventive screening for the fragile X syndrome. *N Engl J Med* 315:607-609, 1986.
- VAN KOLCK, O.L.- *Técnicas de exame psicológico e suas aplicações no Brasil*. Ed.Vozes, 2ª.ed., Petrópolis,RJ, 1974.
- VERKERK, A.J.M.H.; PIERETTI, M.; SUTCLIFFE, J.S. *et al.*- Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 65:905-914, 1991.
- VIEREGG, P. & FROSTER-ISKENIUS, U.- Clinico-neurological investigations in the fra(X) form of mental retardation. *J Neurol* 236:85-92, 1989.
- VOLCKE, Ph.; DEREYMAEKER, A.M.; FRYNS, J.P. & VAN DEN BERGHE, H.- On the nosology of moderate mental retardation with special attention to X-linked mental retardation. *Genet Counsel* 1:47-56, 1990.

- VOULLAIRE, L.E.; WEBB, G.C. & LEVERSHA, M.- Fragile X testing in a diagnostic cytogenetics laboratory. *J Med Genet* 26:439-442, 1989.
- WAHLSTRÖM, J.- Gene map of mental retardation. *J Ment Defic Res* 34:11-27, 1990.
- WANNAMACHER, C.M.D.; WAJNER, M.; GIUGLIANI, R. *et al.*- Detection of metabolic disorders among high risk patients. *Rev Bras Genet* 5:187-194, 1982.
- WATSON, C.J. & HAWKINSON, V.- Studies on urobilinogen VI. Further experiences with the simple quantitative Ehrlich reaction. *Am J Clin Path* 17:108, 1947. *apud* DAVIDSOHN, I. & HENRY, J.B., 1974 (*op.cit.*).
- WEBB, T.P.; BUNDEY, S.; THAKE, A. & TODD, J.- The frequency of the fragile X chromosome among school children in Coventry. *J Med Genet* 23:396-399, 1986a.
- 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, 1986b.
- WEBB, T.- Molecular genetics of fragile X: a cytogenetics view point. Report of the fifth international symposium on X linked mental retardation.. *J Med Genet* 28:814-817, 1991.
- WECHSLER, D.- Wechsler Intelligence Scale for Children. *Manual Psychological Corporation*, New York, 1955. *apud* VAN KOLCK, O.L., 1974 (*op.cit.*).
- WISNIEWSKI, K.E.; FRENCH, J.H.; FERNANDO, S. *et al.*- Fragile X syndrome: Associated neurological abnormalities and developmental disabilities. *Ann Neurol* 18:665-669, 1985.
- WISNIEWSKI, K.E.; SEGAN, S.M.; MIEZEJESKI, C.M. *et al.*- The fra(X) syndrome: neurological, electrophysiological and neuropathological abnormalities. *Am J Med Genet* 38:476-480, 1991.
- YEATMAN, G.W.- Mental retardation-clasped thumb syndrome. *Am J Med Genet* 17:339-344, 1984.
- YU, S.; MULLEY, J.; LOESCH, D. *et al.*- Fragile-X syndrome: Unique genetics of the heritable unstable element. *Am J Hum Genet* 50:968-980, 1992.
- ZIGLER, E.; BALLA, D. & HODAPP, R.- On the definition and classification of mental retardation. *Am J Ment Defic* 89:215-230, 1984.
- ZIVIN, L. & AJMONE MARSAN, C.- Incidence and prognostic significance of "epileptiform" activity in the EEG of non-epileptic subjects. *Brain* 91:751-778, 1968.

## **VIII - ANEXO 1**

**\* FICHA PADRONIZADA UTILIZADA NA  
OBSERVAÇÃO CLÍNICA \***

## BLOCO 1

01. INSTITUIÇÃO..... 02. PRONTUÁRIO Nº.....  
 03. CIDADE..... 04. DIA ☐ MES ☐ ANO ☐  
 05. MÉDICO RESPONSÁVEL.....  
 06. EXAMINHADO POR.....

## BLOCO 2

01. NOME.....  
 02. LOCAL DE NASCIMENTO: Cidade..... Estado..... País.....  
 03. DATA DE NASCIMENTO: Dia ☐ Mês ☐ Ano ☐ 04. IDADE ☐  
 05. SEXO: Feminino ☐ Masculino ☐ 05. Ambíguo ☐  
 06. COR: Branca ☐ Preta ☐ Parda ☐ Amarela ☐  
 07. RESIDÊNCIA.....  
 Rua, nº, apto.,

.....  
 Bairro..... Cidade..... Estado.....  
 08. ZONA RESIDENCIAL: Urbana ☐ Suburbana ☐ Rural ☐

## BLOCO 3

01. QI: ☐ Não avaliável ☐ Método: Columbia ☐ Wisc ☐  
 Outros ☐ Especificar 3:.....  
 02. BIOMETRIA: Estatura ☐ Envergadura ☐ Peso ☐  
 PC ☐ DAP ☐ BA ☐ DICI ☐ DICE ☐  
 PT ☐ DTM ☐ Comprimento da mão ☐ Comprimento do  
 dedo médio ☐ Diâmetro testicular (M/m): D ☐ E ☐  
 03. CRÂNIO: N.D.N. ☐ Microcefalia ☐ Macrocefalia ☐  
 Hidrocefalia ☐ Craniossinostose ☐ Fontanelas abertas  
☐ 05. Occipital plano ☐ Occipital proeminente ☐ Abaula-  
 mento frontal ☐ Glabella proeminente ☐ Assimetria cranial  
 na ☐ Braquicefalia ☐ Áreas de aplasia do couro cabelu  
 do ☐ OBS:.....  
 04. FACE (Geral): N.D.N. ☐ Hipoplasia malar ☐ Assimetria fa-  
 cial ☐ Face achatada ☐ Face ovalada ☐ Face triangu-  
 lar ☐ OBS:.....  
 05. ORELHAS: N.D.N. ☐ Implantação baixa ☐ Inclinações ☐  
 "em abanço" ☐ Microtia ☐ Dismórficas ☐ Apêndices au-  
 riculares ☐ Fístulas ☐ Estenose do conduto auditivo ex-  
 terno ☐ Ausência do conduto auditivo externo ☐ Ausência  
 de pavilhão auricular ☐ OBS:.....  
 06. OLHOS: N.D.N. ☐ Sinofriso ☐ Blefaroptose ☐ Hiper-  
 telorismo ☐ Fendas palpebrais mongolóides ☐ Fendas pal-  
 pebrais antimongolóides ☐ Fendas palpebrais estreitas ☐  
 Prega epicântica interna ☐ Prega epicântica externa ☐  
 Anoftalmia ☐ Microftalmia ☐ Exoftalmia ☐ Coloboma:  
 íris ☐ esclerótica ☐ pálpebra ☐ Aníridia ☐  
 Esclerótica azulada ☐ Manchas na íris ☐ Opacidade de  
 córnea ☐ Catarata ☐ Hístago ☐ Estrabismo: diver-  
 gente direito ☐ divergente esquerdo ☐ convergente di-  
 reito ☐ convergente esquerdo ☐ OBS:.....  
 07. NARIZ: N.D.N. ☐ Nariz em sela ☐ Nariz pequeno ☐  
 Nariz proeminente ☐ Base nasal alargada ☐ Hipoplasia  
 alar ☐ Narinas antevertidas ☐ OBS:.....  
 08. MAXILAR E MANDÍBULA: N.D.N. ☐ Hipoplasia maxilar ☐  
 Micrognatismo ☐ Retrognatismo ☐ Prognatismo ☐  
 OBS:.....

## BLOCO 3

09. BOCA: N.D.N. ☐ Macrostomia ☐ Microstomia ☐ Comissu-  
 ras bucais desviadas para baixo ☐ Lábio leporino ☐  
 Lábios volumosos ☐ Fissura palatina ☐ Palato alto ☐  
 Palato ogival ☐ Macroglossia ☐ Língua fendida ☐  
 Língua geográfica ☐ Úvula bífida ☐ Filtro longo ☐  
 Anomalias dentais ☐ OBS:.....  
 10. PESCOÇO: N.D.N. ☐ Cistos ☐ Fístulas ☐ Pescoço cur-  
 to ☐ Pescoço alado ☐ Tireóide: hipoplasia ☐ hiper-  
 plasia ☐ OBS:.....  
 11. TÓRAX: N.D.N. ☐ Esterno curto ☐ Peito escavado ☐  
 Peito carenado ☐ Tórax pequeno ☐ Defeitos costais ☐  
 Distância intermamilar aumentada ☐ Mamilos anormais ☐  
 Mamilos super-numerários ☐ OBS:.....  
 12. SEMIOLOGIA PULMONAR: N.D.N. ☐ Anormal ☐ Descrever resul-  
 tados anormais detectados por ausculta:.....  
 13. SEMIOLOGIA CARDIO-CIRCULATORIA: N.D.N. ☐ Anormal ☐  
 Descrever resultados anormais detectados por ausculta:.....

P.A.: MSD ☐ MSE ☐ HML ☐ FC ☐ P ☐  
 14. ABDOME: N.D.N. ☐ Diástase de retos abdominais ☐ Hérnia  
 umbilical ☐ Hérnia inguinal ☐ Hepatomegalia ☐ Es-  
 plenomegalia ☐ Tumorações anormais palpáveis ☐ OBS:.....

15. COLUNA VERTEBRAL: N.D.N. ☐ Apêndice pré-sacral ☐ Fôvea  
 coccígea ☐ Espinha bífida ☐ Desvios da coluna vertebral:  
 Cifose ☐ Lordose ☐ Escoliose ☐ OBS:.....

16. MEMBROS SUPERIORES: N.D.N. ☐ Cúbito valgo ☐ Mãos peque-  
 nas ☐ Hipoplasia de metacarpianos ☐ Polidactilia ☐  
 Braquidactilia ☐ Aracnodactilia ☐ Clinodactilia ☐  
 Zigodactilia ☐ Sindactilia ☐ Hipoplasia da falange mé-  
 dia do 5º dedo ☐ Dedo indicador cobrindo o 3º dedo ☐  
 Quinto dedo cobrindo o 4º ☐ Implantação proximal de dedos  
☐ Edema linfangiectásico das mãos ☐ OBS:.....

17. MEMBROS INFERIORES: N.D.N. ☐ Coxa valga ☐ Pés pequenos  
☐ Hipoplasia de metatarsianos ☐ Distância aumentada en-  
 tre o hálux e o 2º dedo ☐ Sulco Plantar ☐ Polidactilia  
☐ Braquidactilia ☐ Aracnodactilia ☐ Clinodactilia  
☐ Zigodactilia ☐ Sindactilia ☐ Pé torto congênito  
☐ Pé plano ☐ Calcâneo proeminente ☐ Pés em "mata  
 borão" ☐ Edema linfangiectásico dos pés ☐ OBS:.....

18. ESQUELETO E ARTICULAÇÕES: N.D.N. ☐ Limitação articular ☐  
 Hiperextensibilidade articular ☐ Luxações congêntas ☐  
 Cintura pélvica andróide em paciente do sexo feminino ☐  
 OBS:.....

19. GENITAIS MASCULINOS: N.D.N. ☐ Criptorquidia ☐ Microqui-  
 dia ☐ Macroquidia ☐ pênis curto ☐ Pênis hipoplási-  
 co ☐ Hipospádia ☐ Ausência ou escassez de pelos puba-  
 nos ☐ OBS:.....

20. GENITAIS FEMININOS: N.D.N. ☐ Hipoplasia de grandes lábios  
☐ Hiperplasia de grandes lábios ☐ Clitoromegalia ☐  
 Despigmatação dos grandes lábios ☐ Ausência ou escassez de  
 pelos pubianos ☐ OBS:.....



## BLOCO 6

01. DURAÇÃO DA GESTAÇÃO:  (meses)  
 02. PRÉ-NATAL: Não ☐ 1º trim. ☐ 2º trim. ☐ 3º trim. ☐  
 03. INSTITUIÇÃO RESPONSÁVEL:.....  
 04. Mês DE INÍCIO DOS MOVIMENTOS FETAIS:   
 05. ALTERAÇÕES DA P.A.: Não sabe ☐ Não ☐ Hipertensão arterial ☐ Hipotensão arterial ☐ OBS:.....  
 06. GANHO DE PESO: Não sabe ☐ Sim ☐ Não ☐ OBS:.....  
 07. INTERCORRÊNCIAS GESTACIONAIS: Não ☐ Sim ☐ Especificar:

| INTERCORRÊNCIAS GESTACIONAIS | MÊS                  | DURAÇÃO | TERAPÊUTICA | OBS. |
|------------------------------|----------------------|---------|-------------|------|
| Hemorragia vaginal           | <input type="text"/> |         |             |      |
| Processo febril              | <input type="text"/> |         |             |      |
| Vômitos                      | <input type="text"/> |         |             |      |
| Ferturbações renais          | <input type="text"/> |         |             |      |
| Perturbações visuais         | <input type="text"/> |         |             |      |
| Cefalalias                   | <input type="text"/> |         |             |      |
| Convulsões                   | <input type="text"/> |         |             |      |
| Letargias                    | <input type="text"/> |         |             |      |
| Doenças agudas               | <input type="text"/> |         |             |      |
| Doenças crônicas             | <input type="text"/> |         |             |      |
| Exposição a Rx               | <input type="text"/> |         |             |      |
| Traumatismo                  | <input type="text"/> |         |             |      |
| Choque elétrico              | <input type="text"/> |         |             |      |
| Imunização                   | <input type="text"/> |         |             |      |

- \* Especificar: catapora, caxumba, choque anafilático, gripe, hepatite, rubéola, etc.  
 \*\* Especificar: asma, bronquite, cirrose hepática, diabetes, hanseníase, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, sífilis, tuberculose, etc.  
 \*\*\* Especificar: radiografia abdominal, radiografia dental, outras radiografias; radioscopia; radioterapia; exposição a radiações por motivos profissionais.  
 \*\*\*\* Especificar: vacinas anti-difteria, anti-rubeola, anti-varicela, anti-tetânica, BCG, etc.  
 08. MEDICAMENTOS UTILIZADOS DURANTE A GRAVIDEZ: Não ☐ Sim ☐  
 Especificar: ácido fólico; analgésicos; anestésicos; antibióticos; anti-eméticos; anorexígenos; anovulatórios; corticóides e outros hormônios; diuréticos; drogas alucinogênicas incluindo maconha; ferro; medicamentos hipotensores; vitaminas; etc.

| NOME DO MEDICAMENTO | DOSE* | PERÍODO | REAÇÃO ADVERSA (descrever) |
|---------------------|-------|---------|----------------------------|
|                     |       |         |                            |
|                     |       |         |                            |
|                     |       |         |                            |

- \* Quando não souber informar a dose assinalar D=desconhecida  
 09. BEBIDAS ALCOÓLICAS DURANTE A GRAVIDEZ: Não ☐ Sim ☐  
 Especificar: tipo(s) de bebida(s) e o volume diário médio ingerido.

| NOME DA BEBIDA | DOSE | PERÍODO | OBSERVAÇÕES |
|----------------|------|---------|-------------|
|                |      |         |             |
|                |      |         |             |

## BLOCO 6

10. NÚMERO MÉDIO DE CIGARROS FUMADOS POR DIA:   
 11. USO DE ANTICONCEPCIONAIS ANTES DA GRAVIDEZ: Não ☐ Sim ☐  
 Período de uso  Última data de uso   
 12. ENGRAVIDOU NA VICÊNCIA DE USO DE ANTICONCEPCIONAIS: Não ☐ Sim ☐  
 OBS:.....  
 13. TENTATIVA DE ABORTO: Não ☐ Sim ☐ Período   
 Método utilizado:.....

## BLOCO 7

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

| DOENÇA | IDADE DE INÍCIO | TERAPÊUTICA | OBSERVAÇÕES |
|--------|-----------------|-------------|-------------|
|        |                 |             |             |
|        |                 |             |             |
|        |                 |             |             |

02. GESTAÇÕES ANTERIORES: Não ☐ Sim ☐

| 1º | CONCEITO** | SEXO*** | NOME | IDADE | ÓBITOS*** | OBSERVAÇÕES |
|----|------------|---------|------|-------|-----------|-------------|
|    |            |         |      |       |           |             |
|    |            |         |      |       |           |             |
|    |            |         |      |       |           |             |
|    |            |         |      |       |           |             |
|    |            |         |      |       |           |             |
|    |            |         |      |       |           |             |
|    |            |         |      |       |           |             |

- \* 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).  
 \*\* 0. vivo; 1. natimorto; 2. aborto espontâneo; 3. aborto provocado.  
 \*\*\* 0. feminino; 1. masculino; 2. ambíguo; 3. desconhecido.  
 \*\*\*\* Assinalar a idade em que ocorreu o óbito ou a idade aproximada do aborto e a causa referida.

## BLOCO 8

01. PARTO: Simples ☐ Par de gêmeos ☐ Trigêmeos ☐  
 02. TIPO DE PARTO: Normal ☐ Fórceps ☐ Cesariana ☐ Outro ☐  
 OBS:.....  
 03. LOCAL DO PARTO: Hospitalar ☐ Domiciliar ☐ Outro ☐  
 04. PARTO ASSISTIDO POR: Médico ☐ Parteira ☐ Curiosa ☐ Outro ☐  
 OBS:.....  
 05. ANESTESIA: Não ☐ Sim ☐ Especificar:.....  
 06. SEDACÃO: Não sabe ☐ Não ☐ Sim ☐ Especificar:.....  
 07. INDUÇÃO: Não sabe ☐ Não ☐ Sim ☐ Especificar:.....  
 OBS:.....

## BLOCO 8

08. APRESENTAÇÃO FETAL: Cefálica ☐ Pélvica ☐ Córmica ☐ Ou-  
tra ☐ Especificar 4:.....

09. DURAÇÃO DO TRABALHO DE PARTO EM HORAS: ☐

10. DURAÇÃO DO PERÍODO EXPULSIVO EM MINUTOS: ☐

11. RUPTURA DA BOLSA: Oportuna ☐ Precoce ☐ Especificar:....

12. LÍQUIDO AMNIÓTICO-QUANTIDADE: Normal ☐ Diminuída ☐ Aumen-  
tada ☐ OBS:.....

13. LÍQUIDO AMNIÓTICO-ASPECTO: Normal ☐ Alterado ☐ Especifi-  
car 1:.....

## BLOCO 9

01. PESO (g): ☐ 02. ESTATURA (cm): ☐ 03. PC: ☐

04. BEM-estar: Não sabe ☐ Comun ☐ Aquecido ☐ Incubadora ☐

05. ASSISTÊNCIA VENTILATÓRIA: Não sabe ☐ Não ☐ Sim ☐

06. CHORO: Não sabe ☐ Rápido ☐ Demorado ☐ OBS:.....

07. CÍANOSE: Não sabe ☐ Não ☐ Sim ☐ Especificar intensi-  
dade, duração, etc:.....

08. HIPOTERMIA: Não sabe ☐ Não ☐ Sim ☐

09. SUÇÃO: Normal ☐ Deficiente ☐

10. CONVULSÕES: Não ☐ Sim ☐ Especificar:.....

11. FEBRE: Não ☐ Sim ☐ Especificar:.....

12. ICTERICIA: Não ☐ Nas primeiras 24 horas ☐ Entre 24 e 48  
horas ☐ Após 48 horas ☐

13. FOTOTERAPIA: Não ☐ Sim ☐

14. TRANSFUSÃO EXSANGÜÍNEA: Não ☐ Sim ☐

15. PERMANECER NA MATERNIDADE APÓS A ALTA MATERNA: Não ☐ Sim ☐

Especificar motivo e período:.....

OBS:.....

## BLOCO 10

01. FIMOU A CABEÇA: Não sabe ☐ Entre o 3º e o 4º mês ☐ Entre  
o 5º e o 8º mês ☐ Entre o 9º e o 12º mês ☐ Após o 1º ano ☐

OBS:.....

02. SORRISO: Não sabe ☐ Entre o 3º e o 4º mês ☐ Entre o 5º e o  
8º mês ☐ Entre o 9º e o 12º mês ☐ Após o 1º ano ☐

OBS:.....

03. SENTOU COM APOIO: Não sabe ☐ Entre o 4º e o 6º mês ☐ Entre  
o 7º e o 10º mês ☐ Entre o 11º e o 13º mês ☐ Após o 14º mês ☐

OBS:.....

04. SENTOU SEM APOIO: Não sabe ☐ Entre o 7º e o 9º mês ☐ Entre  
o 10º e o 12º mês ☐ Entre o 13º e o 15º mês ☐ Entre o 16º e  
o 20º mês ☐ Entre o 21º e o 24º mês ☐ Após o 2º ano ☐

OBS:.....

05. ENGATINHOU: Não sabe ☐ Não ☐ Entre o 9º e o 11º mês ☐

Entre o 12º e o 17º mês ☐ Entre o 18º e o 24º mês ☐ Após o  
2º ano ☐ OBS:.....

06. ANDOU: Não sabe ☐ Não ☐ Até o 15º mês ☐ Entre o 16º  
e o 20º mês ☐ Entre o 21º e o 25º mês ☐ Entre o 26º e o 30º  
mês ☐ Entre o 31º e o 36º mês ☐ Após o 3º ano ☐ Após o  
4º ano ☐ OBS:.....

07. FALOU FRASES: Não sabe ☐ Não ☐ Entre o 18º e o 21º mês ☐

Entre o 22º e o 25º mês ☐ Entre o 26º e o 30º mês ☐ Entre o  
31º e o 36º mês ☐ Após o 3º ano ☐ Após o 4º ano ☐ Após o  
5º ano ☐ OBS:.....

## BLOCO 10

08. FALOU PALAVRAS ISOLADAS: Não sabe ☐ Não ☐ Até o 15º mês ☐

Entre o 16º e o 18º mês ☐ Entre o 19º e o 21º mês ☐ Entre o 22º  
e o 24º mês ☐ Após o 2º ano ☐ Após o 3º ano ☐ OBS:.....

09. CONTROLE ESFINTERIANO (DIURNO): Não sabe ☐ Não ☐ Entre o  
18º e o 24º mês ☐ Entre o 25º e o 30º mês ☐ Entre o 31º e o  
35º mês ☐ Após o 3º ano ☐ Após o 4º ano ☐ OBS:.....

10. CONTROLE ESFINTERIANO (NOTURNO): Não sabe ☐ Não ☐ Entre o  
24º e o 30º mês ☐ Entre o 31º e o 35º mês ☐ Após o 3º ano ☐

Após o 4º ano ☐ OBS:.....

11. EMURSE NOTURNA: Não ☐ Sim ☐ OBS:.....

12. FECHAMENTO DA FONTANELA ANTERIOR: Não sabe ☐ Não ☐ Entre o  
9º e o 17º mês ☐ Entre o 18º e o 24º mês ☐ Após o 2º ano ☐

OBS:.....

13. APARECIMENTO DO DENTE: Não sabe ☐ Não ☐ Entre o 5º e o  
7º mês ☐ Entre o 8º e o 12º mês ☐ Entre o 13º e o 18º mês ☐

Entre o 19º e o 24º mês ☐ Após o 2º ano ☐ OBS:.....

14. ANTECEDENTES CLÍNICOS: Não ☐ Sim ☐ Em caso afirmativo, es-  
pecificar a doença (amigdalite, catapora, caxumba, coqueluche, desi-  
dratação, desnutrição, enterocolite, infecção do trato urinário, me-  
ningite, pneumopatias, rino-faringite, etc.), a idade em que ocorreu  
e a terapêutica utilizada.

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

15. ANTECEDENTES CIRÚRGICOS: Não ☐ Sim ☐ 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 ☐ Sim ☐ Em caso afirmativo, especificar o  
tipo, número e tempo médio de duração, os intervalos entre as cri-  
ses, a terapêutica utilizada e o resultado do EEG (se tal exame  
foi realizado).

| TIPO | DURAÇÃO | Nº DE CRISES | INTERVALO | TERAPÊUTICA | EEG |
|------|---------|--------------|-----------|-------------|-----|
|      |         |              |           |             |     |
|      |         |              |           |             |     |
|      |         |              |           |             |     |

OBS:.....

17. ESCOLARIDADE: Não ☐ Frequenta APAE ou instituição compê-  
re ☐ Frequenta escola tradicional (classe especial) ☐ Fre-  
quenta APAE ou instituição congênere e escola tradicional (classe  
especial) ☐ OBS:.....

18. ESCOLARIDADE-INDICAÇÃO DE ESCOLA ESPECIAL: Não ☐ Frequentou  
escola tradicional anteriormente, sendo encaminhado para APAE ou  
instituição congênere ☐ Foi encaminhado diretamente para a  
APAE ou instituição congênere ☐ OBS:.....

## BLOCO 11

01. RECORRÊNCIA FAMILIAL DE RETARDAMENTO MENTAL: Não ☐ Sim ☐  
 Em caso afirmativo, especificar 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 REQUERIAM OU FRE-  
 QUENTARAM APAE 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, especificar 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 especificar o grau de parentesco com o caso índice e o  
 tipo de malformação.

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

## BLOCO 12

01. CARÍOTIPO: Normal ☐ Alterado ☐ Especificar:.....

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

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

| EXAME | DATA | RESULTADO | OBSERVAÇÕES |
|-------|------|-----------|-------------|
|       |      |           |             |
|       |      |           |             |
|       |      |           |             |
|       |      |           |             |
|       |      |           |             |

04. IMPRESSÃO DIAGNÓSTICA: etiologia genética ☐ não genética ☐  
 Especificar:.....

05. CONDUTA:.....

|                     |
|---------------------|
| <b>IX - ANEXO 2</b> |
|---------------------|

**\* RELAÇÃO DOS SINAIS CLÍNICOS MAIS  
FREQUENTEMENTE ASSOCIADOS A  
ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS \***

## ANEXO 2: RELAÇÃO DOS SINAIS CLÍNICOS MAIS FREQUENTEMENTE ASSOCIADOS A ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS \*

---

- **Gerais:** Baixa estatura, trofismo diminuído, obesidade, envergadura maior que estatura, assimetria corporal.
- **Crânio:** microcefalia, macrocefalia, hidrocefalia, craniossinostose, fontanelas abertas, occipital plano, occipital proeminente, dolicocefalia, braquicefalia, frontal proeminente, glabella proeminente, assimetria craniana.
- **Face:** alongada, triangular, achatada, assimétrica, hipoplasia malar.
- **Orelhas:** implantação baixa e/ou inclinada, em abano, dismorfismos, microtia, anotia, apêndices, fistulas, estenose ou ausência do conduto auditivo externo.
- **Olhos:** sinofrismo, blefaroptose, hipertelorismo, fendas palpebrais, mongolóides, fendas palpebrais anti-mongolóides, fendas palpebrais estreitas, prega epicântica, micro ou anoftalmia, exoftalmia, coloboma (pálpebra, íris, esclerótica, retina), aniridia, manchas na íris, esclerótica azulada, opacidade corneana, catarata, nistagmo, estrabismo, alterações de retina, visão subnormal.
- **Nariz:** pequeno, proeminente, bulboso, em sela, ponte alta, base alargada, hipoplasia alar, narinas antevertidas.
- **Maxilar e mandíbula:** hipoplasia maxilar, micrognatia, retrognatia, prognatia, mento proeminente.
- **Boca:** macrostomia, microstomia, comissuras bucais desviadas para baixo, lábios volumosos, lábio leporino, fissura palatina, palato alto ou ogival, língua fendida, língua fissurada, língua protrusa, macroglossia, úvula bífida, filtro alongado, filtro apagado, anomalias dentais (alterações do esmalte, implantação anômala, defeitos de oclusão).

- **Pescoço:** curto, alado, presença de cistos ou fistulas.
- **Tórax:** pequeno, em barril, em quilha, esterno curto, peito escavado, peito carenado, defeitos costais, distância intermamilar aumentada, mamilos anormais ou extranumerários, ginecomastia.
- **Aparelho cardiovascular:** cardiopatia detectada por ausculta.
- **Abdome:** diástase de músculos retos abdominais, hérnia umbilical e/ou inguinal, tumorações anormais palpáveis.
- **Coluna vertebral:** apêndice pré-sacral, fôvea coccígea, espinha bifida, desvios (cifose, lordose, escoliose) detectados pelo exame físico.
- **Esqueleto e articulações:** limitação articular, hiperextensibilidade articular, luxações congênitas, cintura pélvica andróide em paciente do sexo feminino.
- **Membros:** cúbito valgo, coxa valga, mãos e/ou pés pequenos, hipoplasia de metacarpianos e/ou metatarsianos, polidactilia, braquidactilia, aracnodactilia, camptodactilia, zigodactilia, sindactilia, clinodactilia, hipoplasia da falange média do quinto quirodáctilo, acavalgamento de dedos, implantação proximal de dedos, alargamento de polegares e/ou háluces, dorsoflexão dos háluces, distância aumentada entre o hálux e o segundo dedo, sulco plantar, pé torto congênito, calcâneo proeminente, pés em cadeira de balanço, edema linfangiectásico de mãos e/ou pés.
- **Genitais:** ambiguidade, criptorquidia, microrquidia, macrorquidia, pênis curvo, pênis hipoplásico, inversão peno-escrotal, hipospadia, hipoplasia ou hiperplasia de grandes lábios, clitoromegalia, ausência de desenvolvimento de caracteres sexuais secundários.
- **Pele e anexos:** nevos pigmentados, hemangiomas, teleangiectasias, manchas hiperocrômicas, mancha azulada em região lombossacra, implantação alta ou baixa de cabelos na nuca ou na fronte, áreas de aplasia do couro cabeludo, excesso de redemoinhos no couro cabeludo, hipertricose ou hirsutismo, ônicodisplasia.

- **Dermatoglifos e pregas palmares:** excesso de arcos ou verticilos nas falanges distais dos dedos, trirrádio axial deslocado no sentido distal, prega palmar transversa única.
- **Alterações neurológicas:** hipotonia, hipertonia, ataxia, convulsões e/ou alterações eletroencefalográficas.

---

(\*) ELABORADO A PARTIR DOS DADOS COMBINADOS DE BEIGUELMAN (1982), SCHINZEL (1984), JONES (1988), E DO ROTEIRO PARA EXAME FÍSICO EM GENÉTICA DO DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP .

|                    |
|--------------------|
| <b>X - ANEXO 3</b> |
|--------------------|

**\*FREQUÊNCIA DE SINAIS DISMÓRFICOS NOS GRUPOS  
A, B E C\***

| AMOSTRA | SINAL                          | FREQUÊNCIA | NºCASOS |
|---------|--------------------------------|------------|---------|
| A       | DESVIOS DA COLUNA VERTEBRAL    | 0,018      | 1       |
| A       | DIÁSTASE DE RETOS ABDOMINAIS   | 0,018      | 1       |
| A       | FILTRO ALONGADO                | 0,018      | 1       |
| A       | DISTÂNCIA AUM. HÁLUX E 2 DEDO  | 0,018      | 1       |
| A       | BLEFAROPTOSE                   | 0,018      | 1       |
| A       | MACRORQUIDIA                   | 0,018      | 1       |
| A       | CAMPTODACTILIA (MÃOS)          | 0,018      | 1       |
| A       | ZIGODACTILIA (PÉS)             | 0,018      | 1       |
| A       | FENDAS PALPEBRAIS ESTREITAS    | 0,018      | 1       |
| A       | PÉ PLANO                       | 0,018      | 1       |
| A       | NEVUS PIGMENTADO               | 0,018      | 1       |
| A       | MACROCEFALIA                   | 0,018      | 1       |
| A       | MAMILOS ANORMAIS/ HIPOPLÁSICOS | 0,018      | 1       |
| A       | EXCESSO DE ARCOS               | 0,018      | 1       |
| A       | HIPOTONIA                      | 0,018      | 1       |
| A       | FENDAS PALP. ANTI-MONGOLÓIDES  | 0,018      | 1       |
| A       | PEITO ESCAVADO                 | 0,018      | 1       |
| A       | HIPERTONIA                     | 0,018      | 1       |
| A       | MICRORQUIDIA                   | 0,018      | 1       |
| A       | HIPOPLASIA MAXILAR             | 0,018      | 1       |
| A       | LÁBIO LEPORINO                 | 0,018      | 1       |
| A       | HÉRNIA INGUINAL                | 0,018      | 1       |
| A       | HIPOSPADIA                     | 0,018      | 1       |
| A       | MICROSTOMIA                    | 0,018      | 1       |
| A       | GINECOMASTIA                   | 0,018      | 1       |
| A       | HÉRNIA UMBILICAL               | 0,018      | 1       |
| A       | GENU VARUM                     | 0,018      | 1       |
| A       | AUSÊNCIA DE CARACT SEXUAIS SEC | 0,018      | 1       |
| A       | FILTRO APAGADO                 | 0,018      | 1       |
| A       | MACROTIA                       | 0,018      | 1       |
| A       | COMPROMET.PARES CRANIANOS      | 0,018      | 1       |
| A       | FUNDO DE OLHO ALTERADO         | 0,018      | 1       |
| A       | LUXAÇÃO CONGÊNITA DE QUADRIL   | 0,018      | 1       |
| A       | ASSIMETRIA CRANIANA            | 0,018      | 1       |
| A       | PREGAS PALMARES ANORMAIS       | 0,018      | 1       |
| A       | HIPOTELORISMO                  | 0,018      | 1       |
| A       | PROGNATISMO                    | 0,036      | 2       |
| A       | AUSCULTA CARDÍACA ANORMAL      | 0,036      | 2       |
| A       | ESTATURA BAIXA                 | 0,036      | 2       |
| A       | COMISSURAS BUCAIS P/ BAIXO     | 0,036      | 2       |
| A       | FÓVEA COCCÍGEA                 | 0,036      | 2       |
| A       | FACE TRIANGULAR                | 0,036      | 2       |
| A       | CRIPTORQUIDIA                  | 0,036      | 2       |
| A       | HIPOPLASIA ALAR                | 0,036      | 2       |
| A       | CÚBITO VALGO                   | 0,036      | 2       |
| A       | PÉ TORTO CONGÊNITO             | 0,036      | 2       |
| A       | MENTO PROEMINENTE              | 0,036      | 2       |
| A       | OBESIDADE                      | 0,036      | 2       |
| A       | ORELHAS DISMÓRFICAS            | 0,054      | 3       |
| A       | DISTANCIA INTERMAM. AUMENTADA  | 0,054      | 3       |
| A       | FRONTAL PROEMINENTE/ABAUADO    | 0,054      | 3       |
| A       | PALATO ALTO+ESTREITO/OGIVAL    | 0,054      | 3       |
| A       | PONTE NASAL ALTA/NARIZ EM ELMO | 0,054      | 3       |
| A       | ENVERGADURA MAIOR QUE ESTATURA | 0,054      | 3       |
| A       | FENDAS PALPEBRAIS MONGOLÓIDES  | 0,071      | 4       |
| A       | EXCESSO DE VERTICILOS          | 0,071      | 4       |
| A       | NARIZ PROEMINENTE/BULBOSO      | 0,089      | 5       |
| A       | SINOFRISMO                     | 0,089      | 5       |
| A       | MICROCEFALIA                   | 0,089      | 5       |

| AMOSTRA | SINAL                         | FREQUÊNCIA N <sup>o</sup> CASOS |    |
|---------|-------------------------------|---------------------------------|----|
| A       | LÍNGUA FISSURADA              | 0,089                           | 5  |
| A       | FACE ALONGADA                 | 0,089                           | 5  |
| A       | HIPERTELORISMO OCULAR         | 0,125                           | 7  |
| A       | ANOMALIAS DENTAIS             | 0,125                           | 7  |
| A       | ESTRABISMO                    | 0,143                           | 8  |
| A       | ORELHAS EM ABANO              | 0,143                           | 8  |
| A       | PREGA EPICÂNTICA              | 0,143                           | 8  |
| A       | PREGA SIMIESCA                | 0,143                           | 8  |
| A       | TRIIRRÁDIO AXIAL DISTAL       | 0,161                           | 9  |
| A       | OCCIPITAL PLANO/BRAQUICEFALIA | 0,196                           | 11 |
| A       | CLINODACTILIA /QUINTO (MÃOS)  | 0,232                           | 13 |
| A       | CONVULSÕES E/OU ALT. DO EEG   | 0,375                           | 21 |
| A       | PALATO ALTO                   | 0,661                           | 37 |

| AMOSTRA | SINAL                          | FREQUÊNCIA | NºCASOS |
|---------|--------------------------------|------------|---------|
| B       | PESCOÇO CURTO                  | 0,018      | 1       |
| B       | MACROCEFALIA                   | 0,018      | 1       |
| B       | EXCESSO DE ARCOS               | 0,018      | 1       |
| B       | PEITO ESCAVADO                 | 0,018      | 1       |
| B       | MICRORQUIDIA                   | 0,018      | 1       |
| B       | HIPOPLASIA ALAR                | 0,018      | 1       |
| B       | ESTERNO CURTO                  | 0,018      | 1       |
| B       | ANOMALIAS UNGUEAIS             | 0,018      | 1       |
| B       | MICROSTOMIA                    | 0,018      | 1       |
| B       | PESCOÇO ALADO                  | 0,018      | 1       |
| B       | GINECOMASTIA                   | 0,018      | 1       |
| B       | PÊNIS HIPOPLÁSICO              | 0,018      | 1       |
| B       | TELEANGIECTASIAS               | 0,018      | 1       |
| B       | MACROTIA                       | 0,018      | 1       |
| B       | MANCHA MONGÓLICA               | 0,018      | 1       |
| B       | OBESIDADE                      | 0,018      | 1       |
| B       | TÓRAX ALARGADO (EM BARRIL)     | 0,018      | 1       |
| B       | PEITO CARENADO                 | 0,018      | 1       |
| B       | MAMILOS EXTRA-NUMERÁRIOS       | 0,018      | 1       |
| B       | ENCURTAMENTO DE MEMBROS        | 0,018      | 1       |
| B       | MICROFTALMIA                   | 0,018      | 1       |
| B       | PROTUSÃO LINGUAL               | 0,018      | 1       |
| B       | PREGAS PALMARES ANORMAIS       | 0,018      | 1       |
| B       | COSTELAS ANORMAIS (NÚMERO)     | 0,018      | 1       |
| B       | ASSIMETRIA CORPORAL            | 0,018      | 1       |
| B       | TRIFALANGISMO DE POLEGAR(ES)   | 0,018      | 1       |
| B       | DEDOS LONGOS/ARACNODACTILIA    | 0,018      | 1       |
| B       | VISÃO SUBNORMAL                | 0,018      | 1       |
| B       | COMISSURAS BUCAIS P/ BAIXO     | 0,036      | 2       |
| B       | MICROTIA                       | 0,036      | 2       |
| B       | HIPOPLASIA MALAR               | 0,036      | 2       |
| B       | NARINAS ANTEVERTIDAS           | 0,036      | 2       |
| B       | IMPLANT. BAIXA CABELOS NA NUCA | 0,036      | 2       |
| B       | GLABELA PROEMINENTE            | 0,036      | 2       |
| B       | HIPOPLASIA MAXILAR             | 0,036      | 2       |
| B       | LÍNGUA FENDIDA                 | 0,036      | 2       |
| B       | ÚVULA BÍFIDA/OU HIPOPLÁSICA    | 0,036      | 2       |
| B       | HIPOSPADIA                     | 0,036      | 2       |
| B       | ASSIMETRIA FACIAL              | 0,036      | 2       |
| B       | ESTERNO PROEMINENTE            | 0,036      | 2       |
| B       | HÉRNIA UMBILICAL               | 0,036      | 2       |
| B       | GENU VARUM                     | 0,036      | 2       |
| B       | PÉS PEQUENOS                   | 0,036      | 2       |
| B       | TELECANTO                      | 0,036      | 2       |
| B       | ESCLERÓTICA AZULADA            | 0,036      | 2       |
| B       | PONTE NASAL BAIXA              | 0,036      | 2       |
| B       | ESTATURA ELEVADA               | 0,036      | 2       |
| B       | HÁLUCES (POLEGARES) ALARGADOS  | 0,036      | 2       |
| B       | EXCESSO REDEMOIMHOS C.CABELUDO | 0,036      | 2       |
| B       | SINDACTILIA (MÃOS)             | 0,036      | 2       |
| B       | FENDAS PALPEBRAIS ESTREITAS    | 0,054      | 3       |
| B       | SULCO PLANTAR                  | 0,054      | 3       |
| B       | ORELHAS DE IMPLANTAÇÃO BAIXA   | 0,054      | 3       |
| B       | FENDAS PALP. ANTI-MONGOLÓIDES  | 0,054      | 3       |
| B       | FACE ACHATADA                  | 0,054      | 3       |
| B       | ORELHAS INCLINADAS             | 0,054      | 3       |
| B       | HIPOPLASIA FALANGE MED. 5 DEDO | 0,054      | 3       |
| B       | HIPOPLASIA DE METATARSIANOS    | 0,054      | 3       |
| B       | MENTO PROEMINENTE              | 0,054      | 3       |

| AMOSTRA | SINAL                          | FREQUÊNCIA N.ºCASOS |    |
|---------|--------------------------------|---------------------|----|
| B       | PONTE NASAL ALTA/NARIZ EM ELMO | 0,054               | 3  |
| B       | BRAQUIDACTILIA                 | 0,054               | 3  |
| B       | SOBRANCELHAS ANORMAIS          | 0,054               | 3  |
| B       | CLINODACTILIA (ALÉM QUINTO)    | 0,054               | 3  |
| B       | MACRORQUIDIA                   | 0,071               | 4  |
| B       | CAMPTODACTILIA (MÃOS)          | 0,071               | 4  |
| B       | LIMITAÇÃO ARTICULAR            | 0,071               | 4  |
| B       | FÓVEA COCCÍGEA                 | 0,071               | 4  |
| B       | DOLICOCEFALIA                  | 0,071               | 4  |
| B       | MAMILOS ANORMAIS/ HIPOPLÁSICOS | 0,071               | 4  |
| B       | HIPOTONIA                      | 0,071               | 4  |
| B       | FACE TRIANGULAR                | 0,071               | 4  |
| B       | CRIPTORQUIDIA                  | 0,071               | 4  |
| B       | APÊNDICES /"PITS" AURICULARES  | 0,071               | 4  |
| B       | BASE NASAL ALARGADA            | 0,071               | 4  |
| B       | SINOFRISMO                     | 0,089               | 5  |
| B       | EXCESSO DE VERTICILOS          | 0,089               | 5  |
| B       | FRONTAL PROEMINENTE/ABAUADO    | 0,089               | 5  |
| B       | LÁBIOS VOLUMOSOS               | 0,089               | 5  |
| B       | PE PLANO                       | 0,089               | 5  |
| B       | GENU VALGUM                    | 0,089               | 5  |
| B       | PE TORTO CONGÊNITO             | 0,089               | 5  |
| B       | ENVERGADURA MAIOR QUE ESTATURA | 0,089               | 5  |
| B       | PROGNATISMO                    | 0,107               | 6  |
| B       | NEVUS PIGMENTADO               | 0,107               | 6  |
| B       | HIPOPLASIA DE METACARPÍANOS    | 0,107               | 6  |
| B       | HIPEREXTENSIBILIDADE ARTICULAR | 0,107               | 6  |
| B       | ORELHAS DISMÓRFICAS            | 0,125               | 7  |
| B       | DISTANCIA AUM. HÁLUX E 2 DEDO  | 0,125               | 7  |
| B       | BLEFAROPTOSE                   | 0,125               | 7  |
| B       | HÉRNIA INGUINAL                | 0,125               | 7  |
| B       | CÚBITO VALGO                   | 0,125               | 7  |
| B       | FILTRO APAGADO                 | 0,125               | 7  |
| B       | FILTRO ALONGADO                | 0,143               | 8  |
| B       | MICROGNATIA/RETROGNATIA        | 0,143               | 8  |
| B       | DIASTASE DE RETOS ABDOMINAIS   | 0,161               | 9  |
| B       | TRIRRÁDIO AXIAL DISTAL         | 0,179               | 10 |
| B       | LÍNGUA FISSURADA               | 0,179               | 10 |
| B       | HIPERTELORISMO OCULAR          | 0,196               | 11 |
| B       | DESVIOS DA COLUNA VERTEBRAL    | 0,196               | 11 |
| B       | ORELHAS EM ABANO               | 0,196               | 11 |
| B       | AUSCULTA CARDÍACA ANORMAL      | 0,196               | 11 |
| B       | DISTANCIA INTERMAM. AUMENTADA  | 0,196               | 11 |
| B       | FENDAS PALPEBRAIS MONGOLÓIDES  | 0,214               | 12 |
| B       | ANOMALIAS DENTAIS              | 0,232               | 13 |
| B       | MICROCEFALIA                   | 0,232               | 13 |
| B       | FACE ALONGADA                  | 0,232               | 13 |
| B       | NARIZ PROEMINENTE/BULBOSO      | 0,250               | 14 |
| B       | PREGA SIMIESCA                 | 0,268               | 15 |
| B       | ESTATURA BAIXA                 | 0,268               | 15 |
| B       | PALATO ALTO+ESTREITO/OGIVAL    | 0,268               | 15 |
| B       | ESTRABISMO                     | 0,286               | 16 |
| B       | CLINODACTILIA /QUINTO (MÃOS)   | 0,357               | 20 |
| B       | OCCIPITAL PLANO/BRAQUICEFALIA  | 0,357               | 20 |
| B       | PALATO ALTO                    | 0,393               | 22 |
| B       | CONVULSÕES E/OU ALT. DO EEG    | 0,411               | 23 |
| B       | PREGA EPICÂNTICA               | 0,429               | 24 |

| AMOSTRA | SINAL                          | FREQUÊNCIA | NºCASOS |
|---------|--------------------------------|------------|---------|
| C       | BASE NASAL ALARGADA            | 0,017      | 1       |
| C       | LÁBIO LEPORINO                 | 0,017      | 1       |
| C       | MACROGLOSSIA                   | 0,017      | 1       |
| C       | HIDROCEFALIA                   | 0,017      | 1       |
| C       | CRANIOESTENOSE                 | 0,017      | 1       |
| C       | ASSIMETRIA FACIAL              | 0,017      | 1       |
| C       | MICROSTOMIA                    | 0,017      | 1       |
| C       | FISSURA PALATINA               | 0,017      | 1       |
| C       | PESCOÇO ALADO                  | 0,017      | 1       |
| C       | HÉRNIA UMBILICAL               | 0,017      | 1       |
| C       | POLIDACTILIA (MÃOS)            | 0,017      | 1       |
| C       | HIPOPLASIA FALANGE MED. 5 DEDO | 0,017      | 1       |
| C       | GENU VARUM                     | 0,017      | 1       |
| C       | PÉS PEQUENOS                   | 0,017      | 1       |
| C       | HIPOPLASIA DE METATARSIANOS    | 0,017      | 1       |
| C       | POLIDACTILIA (PÉS)             | 0,017      | 1       |
| C       | CALCÂNEO PROEMINENTE           | 0,017      | 1       |
| C       | PÊNIS CURVO                    | 0,017      | 1       |
| C       | HEMANGIOMAS                    | 0,017      | 1       |
| C       | HEMIVÉRTEBRAS                  | 0,017      | 1       |
| C       | MENTO PROEMINENTE              | 0,017      | 1       |
| C       | ATAXIA                         | 0,017      | 1       |
| C       | MACROTIA                       | 0,017      | 1       |
| C       | TELECANTO                      | 0,017      | 1       |
| C       | ATAXIA                         | 0,017      | 1       |
| C       | OPACIFICAÇÃO DE Córnea         | 0,017      | 1       |
| C       | COMPROMET.PARES CRANIANOS      | 0,017      | 1       |
| C       | FUNDO DE OLHO ALTERADO         | 0,017      | 1       |
| C       | MENTO PROEMINENTE              | 0,017      | 1       |
| C       | HÁLUCES (POLEGARES) ALARGADOS  | 0,017      | 1       |
| C       | INV.PENO-ESCROTAL(EM CACHECOL) | 0,017      | 1       |
| C       | MANCHAS NA ÍRIS                | 0,017      | 1       |
| C       | TÓRAX ALARGADO (EM BARRIL)     | 0,017      | 1       |
| C       | ENVERGADURA MAIOR QUE ESTATURA | 0,017      | 1       |
| C       | NARINAS ANTEVERTIDAS           | 0,034      | 2       |
| C       | GLABELA PROEMINENTE            | 0,034      | 2       |
| C       | APÊNDICES /"PITS" AURICULARES  | 0,034      | 2       |
| C       | CATARATA                       | 0,034      | 2       |
| C       | HIPOPLASIA ALAR                | 0,034      | 2       |
| C       | LÍNGUA FENDIDA                 | 0,034      | 2       |
| C       | ÚVULA BÍFIDA/OU HIPOPLÁSICA    | 0,034      | 2       |
| C       | ESTERNO CURTO                  | 0,034      | 2       |
| C       | HÉRNIA INGUINAL                | 0,034      | 2       |
| C       | HIPOPLASIA DE METACARPÍANOS    | 0,034      | 2       |
| C       | HIPEREXTENSIBILIDADE ARTICULAR | 0,034      | 2       |
| C       | HIPOPLASIA DE GRANDES LÁBIOS   | 0,034      | 2       |
| C       | HIPOSPADIA                     | 0,034      | 2       |
| C       | HIRSUTISMO                     | 0,034      | 2       |
| C       | FACE ACHATADA                  | 0,034      | 2       |
| C       | ESTERNO PROEMINENTE            | 0,034      | 2       |
| C       | SINDACTILIA (PÉS)              | 0,034      | 2       |
| C       | AUSÊNCIA DE CARACT SEXUAIS SEC | 0,034      | 2       |
| C       | FILTRO APAGADO                 | 0,034      | 2       |
| C       | DISPLASIA UNGUEAL              | 0,034      | 2       |
| C       | ENOFTALMIA                     | 0,034      | 2       |
| C       | PONTE NASAL ALTA/NARIZ EM ELMO | 0,034      | 2       |
| C       | FENDAS PALPEBRAIS ESTREITAS    | 0,052      | 3       |
| C       | FACE ALONGADA                  | 0,052      | 3       |
| C       | SULCO PLANTAR                  | 0,052      | 3       |

| AMOSTRA | SINAL                          | FREQUÊNCIA | NºCASOS |
|---------|--------------------------------|------------|---------|
| C       | MACROCEFALIA                   | 0,052      | 3       |
| C       | DOLICOCEFALIA                  | 0,052      | 3       |
| C       | ORELHAS DE IMPLANTAÇÃO BAIXA   | 0,052      | 3       |
| C       | MICROTIA                       | 0,052      | 3       |
| C       | HIPOTONIA                      | 0,052      | 3       |
| C       | FENDAS PALP. ANTI-MONGOLÓIDES  | 0,052      | 3       |
| C       | GENU VALGUM                    | 0,052      | 3       |
| C       | HIPERTONIA                     | 0,052      | 3       |
| C       | CRIPTORQUIDIA                  | 0,052      | 3       |
| C       | MICRORQUIDIA                   | 0,052      | 3       |
| C       | IMPLANTAÇÃO PROXIMAL DE DEDOS  | 0,052      | 3       |
| C       | OBESIDADE                      | 0,052      | 3       |
| C       | CLINODACTILIA (ALÉM QUINTO)    | 0,052      | 3       |
| C       | LIMITAÇÃO ARTICULAR            | 0,069      | 4       |
| C       | MAMILOS ANORMAIS/ HIPOPLÁSICOS | 0,069      | 4       |
| C       | HIPOPLASIA MALAR               | 0,069      | 4       |
| C       | FACE TRIANGULAR                | 0,069      | 4       |
| C       | PEITO ESCAVADO                 | 0,069      | 4       |
| C       | IMPLANT. BAIXA CABELOS NA NUCA | 0,069      | 4       |
| C       | CÚBITO VALGO                   | 0,069      | 4       |
| C       | COMISSURAS BUCAIS P/ BAIXO     | 0,086      | 5       |
| C       | PESCOÇO CURTO                  | 0,086      | 5       |
| C       | NEVUS PIGMENTADO               | 0,086      | 5       |
| C       | NISTAGMO                       | 0,086      | 5       |
| C       | FRONTAL PROEMINENTE/ABAUADO    | 0,103      | 6       |
| C       | LÁBIOS VOLUMOSOS               | 0,103      | 6       |
| C       | PÉ PLANO                       | 0,103      | 6       |
| C       | EXCESSO DE ARCOS               | 0,103      | 6       |
| C       | PONTE NASAL BAIXA              | 0,103      | 6       |
| C       | MACRORQUIDIA                   | 0,121      | 7       |
| C       | BLEFAROPTOSE                   | 0,138      | 8       |
| C       | ESTATURA BAIXA                 | 0,138      | 8       |
| C       | FÓVEA COCCÍGEA                 | 0,138      | 8       |
| C       | MICROGNATIA/RETROGNATIA        | 0,138      | 8       |
| C       | MICROCEFALIA                   | 0,155      | 9       |
| C       | FILTRO A LONGADO               | 0,155      | 9       |
| C       | PREGA SIMIESCA                 | 0,155      | 9       |
| C       | AUSCULTA CARDÍACA ANORMAL      | 0,172      | 10      |
| C       | DISTANCIA AUM. HÁLUX E 2 DEDO  | 0,172      | 10      |
| C       | EXCESSO DE VERTICILOS          | 0,172      | 10      |
| C       | LÍNGUA FISSURADA               | 0,172      | 10      |
| C       | CAMPTODACTILIA (MÃOS)          | 0,172      | 10      |
| C       | PALATO ALTO+ESTREITO/OGIVAL    | 0,172      | 10      |
| C       | DISTANCIA INTERMAM. AUMENTADA  | 0,190      | 11      |
| C       | SINOFRISMO                     | 0,207      | 12      |
| C       | PROGNATISMO                    | 0,207      | 12      |
| C       | PREGA EPICÂNTICA               | 0,207      | 12      |
| C       | DIÁSTASE DE RETOS ABDOMINAIS   | 0,207      | 12      |
| C       | OCCIPITAL PLANO/BRAQUICEFALIA  | 0,241      | 14      |
| C       | DESVIOS DA COLUNA VERTEBRAL    | 0,241      | 14      |
| C       | ORELHAS EM ABANO               | 0,241      | 14      |
| C       | FENDAS PALPEBRAIS MONGOLÓIDES  | 0,259      | 15      |
| C       | ESTRABISMO                     | 0,259      | 15      |
| C       | NARIZ PROEMINENTE/BULBOSO      | 0,293      | 17      |
| C       | ORELHAS DISMÓRFICAS            | 0,293      | 17      |
| C       | ANOMALIAS DENTAIS              | 0,293      | 17      |
| C       | CONVULSÕES E/OU ALT. DO EEG    | 0,345      | 20      |
| C       | TRIRRADIO AXIAL DISTAL         | 0,362      | 21      |
| C       | HIPERTELORISMO OCULAR          | 0,379      | 22      |

| AMOSTRA | SINAL                        | FREQUÊNCIA N <sup>o</sup> CASOS |    |
|---------|------------------------------|---------------------------------|----|
| C       | PALATO ALTO                  | 0,552                           | 32 |
| C       | CLINODACTILIA /QUINTO (MÃOS) | 0,569                           | 33 |