

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Genética**

**Estudo Citogenético de Indivíduos
Afetados por Deficiência Mental em
três APAEs da Região de
Ribeirão Preto**

Ludmila Serafim de Abreu

Ribeirão Preto

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Genética

**Estudo Citogenético de Indivíduos Afetados
por Deficiência Mental em três APAEs da
Região de Ribeirão Preto**

Ludmila Serafim de Abreu

Dissertação de Mestrado apresentada ao Departamento de Genética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para a obtenção do grau de Mestre em Ciências – Área de concentração: Genética.

Orientador: Prof. Dr. João Monteiro de Pina Neto

Ribeirão Preto

2009

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Abreu, Ludmila Serafim.

Estudo Citogenético de Indivíduos Afetados por Deficiência Mental em três APAEs da Região de Ribeirão Preto / Ludmila Serafim de Abreu; orientador João Monteiro de Pina Neto. – Ribeirão Preto, 2009.

106 f.

Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Genética.) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

1. Deficiência Mental.
2. Anomalias Cromossômicas.
3. Citogenética.
4. Banda G.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Ludmila Serafim de Abreu

Estudo Citogenético de Indivíduos Afetados por Deficiência Mental em três APAEs da Região de Ribeirão Preto.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Ciências – Área de concentração: Genética.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DAS UTOPIAS

*Se as coisas são inatingíveis... ora!
Não é motivo para não querê-las...
Que tristes os caminhos, se não fora
A presença distante das estrelas!*

Mário Quintana

Dedico à minha Família:

...

*Um dia você aprende que o que
importa não é o que você tem na vida,
mas quem você tem na vida.*

[...]

*Aprendo que há mais dos seus pais em você
do que você supunha...*

[...]

*E você aprende que realmente pode
suportar... que realmente é forte,
e que pode ir muito mais longe depois de
pensar que não se pode mais.*

[...]

William Shakespeare

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador **Prof. Dr. João Monteiro de Pina Neto**, pela oportunidade de realizar este trabalho. Agradeço imensamente pela orientação prestada, pelas ótimas sugestões, pelos ensinamentos que extrapolam a área técnica, pelas explicações, discussões e pela confiança a mim depositada. Minha admiração profunda e sincera.

À **Liane de Rosso Giuliane** e a **Lisandra Mesquita Batista** pela grande e fundamental colaboração para a realização deste trabalho.

As APAEs de Batatais, Altinópolis e Serrana que possibilitaram este estudo.

Ao **Luis Fernando Mazucatto**, pessoa admirável e profissional exemplar. Agradeço imensamente pelo auxílio nas análises e na parte prática, pelas trocas de experiências, pelas risadas, conversas agradáveis e palavras de calma nas horas desesperadoras.

Ao **Rinaldo Scarparo**, pela importante ajuda na fase final desse trabalho.

A todos os **professores do Departamento de Genética da FMRP**, pelos ensinamentos durante estes anos.

Aos **funcionários do Departamento de Genética** pela acolhida e ajuda. Em especial à **Susie** e **Silvia** secretárias do departamento, pela enorme paciência, pelo apoio nos momentos difíceis e pelo carinho.

À **Yara Costa Netto Muniz**, que desde o início me incentivou. Obrigada pela acolhida calorosa em Ribeirão Preto, pelas conversas e conselhos, tanto nas horas boas como nas horas difíceis. Por ser essa pessoa maravilhosa.

Aos **amigos** e **colegas** pela compreensão, apoio e incentivo necessários no dia a dia.

A **Capes**, pelo auxílio financeiro recebido para o desenvolvimento desta tese.

A **minha família**, por tudo que representam na minha vida. Pelo amor que sempre me dedicaram, pela confiança depositada em mim, pelo apoio irrestrito e por serem meus maiores incentivadores. Por me ajudarem todos os dias a me construir como pessoa e a acreditar que eu posso. Amo-os incondicionalmente!

RESUMO

Em estudos etiológicos sobre a deficiência mental (DM), as anomalias cromossômicas, tanto numéricas quanto estruturais, são fatores que apresentam frequência relativa significativa. O objetivo deste trabalho foi estudar as frequências e os tipos de anomalias cromossômicas em afetados por DM nas APAEs (Associação de Pais e Amigos dos Deficientes) de Batatais, Altinópolis e Serrana, objetivando conhecer melhor a contribuição destas anomalias na DM nessa região, caracterizando os tipos e as frequências das aberrações cromossômicas observadas e compará-las entre as APAEs. Pacientes com suspeita de anomalias cromossômicas foram selecionados para o estudo. O critério usado para a seleção da amostra foi a realização do cariótipo em todos os afetados por DM com anomalias estruturais maiores e/ou menores. A análise citogenética foi feita através de cultura de linfócitos do sangue periférico e a coloração utilizada foi banda G, sendo analisadas 20 metáfases por paciente. Dos 505 indivíduos avaliados nas três APAES, 265 realizaram estudo citogenético, sendo encontradas 61 alterações cromossômicas (12,1% do total e 23,0% dos selecionados para cariótipo). Na APAE de Batatais, dos 305 indivíduos avaliados, 174 realizaram cariótipo, sendo encontradas 33 (10,8% do total) anomalias cromossômicas. Em Altinópolis, dos 107 indivíduos avaliados, 54 realizaram cariótipo, sendo observados 16 cariótipos anômalos (14,9% do total). Na APAE de Serrana, dos 93 indivíduos avaliados, 37 realizaram cariótipo, sendo encontradas 12 (12,9% do total) anomalias cromossômicas. Esses resultados demonstram que anomalias cromossômicas contribuem significativamente para a etiologia da DM e que a citogenética clássica possui importantes implicações na prática médica para o diagnóstico dos indivíduos afetados, assim como, para o aconselhamento genético das famílias. Além disso, observa-se que a APAE de Batatais, por apresentar uma porcentagem menor de indivíduos afetados por DM grave, 60,7%, possui uma menor incidência de anomalias cromossômicas quando comparada as APAEs de Altinópolis e Serrana que apresentam uma frequência de 87,8% e 83,9% de indivíduos com DM grave, respectivamente, indicando que alterações cromossômicas são mais frequentes em indivíduos afetados por DM grave.

Palavras-chave: deficiência mental/anomalias cromossômicas/citogenética/ técnica de banda G.

ABSTRACT

In etiological studies on mental retardation (MR), the chromosomal abnormalities, both numerical and structural, are factors that have significant relative frequencies. The objective was to study the frequencies and types of chromosomal abnormalities in patients affected by MR in APAEs (*Associação de Pais e Amigos dos Deficientes*) of Batatais, Altinópolis and Serrana. This aims to better understand the contribution of these abnormalities to MR in these regions, and thus characterizing the types and frequencies of chromosomal aberrations observed in order to compare them between APAEs. Patients suspected of chromosomal abnormalities were selected for the study. The criterion used for sample selection was the achievement of the karyotype of all patients affected by MR with major and/or minor structural abnormalities. Cytogenetic analysis was performed on cultures of peripheral blood lymphocytes, where the band G was used for staining. Twenty metaphases were analyzed per patient. Of the 505 individuals evaluated in three APAEs, a cytogenetic study was performed on 265 patients, and 61 chromosomal abnormalities were found (12.1% of the total and 23.0% of the selected karyotypes). In APAE of Batatais, karyotypes were performed on 174 of the 305 subjects studied, and we found 33 chromosomal abnormalities (10.8% of total). In Altinópolis, 54 karyotypes were performed out of the 107 subjects studied, and we observed 16 abnormal karyotypes (14.9% of total). In APAE Serrana, 37 karyotypes were performed out of the 93 subjects studied, and 12 chromosomal abnormalities (12.9% of total) were found. These results show that chromosomal abnormalities contribute significantly to the etiology of MR and that classical cytogenetics have important implications in medical practice for diagnosis of affected individuals as well as for genetic counseling of the families. Moreover, it is noted that in the APAE of Batatais, because of the smaller percentage of individuals affected by severe MR, 60.7% have a lower incidence of chromosomal abnormalities when compared to the APAEs of Altinópolis and Serrana which have frequencies of 87.8% and 83.9% of individuals with severe MR, respectively. This indicates that chromosomal abnormalities are more frequent in individuals affected by severe MR.

Keywords: mental retardation/chromosomal abnormalities/cytogenetic/G banding technique.

LISTA DE TABELAS

Tabela I – Número de indivíduos avaliados nas diferentes APAES.	32
Tabela II – Classificação etiológica dos 305 indivíduos avaliados na APAE de Batatais.	33
Tabela III – APAE Batatais.	34
Tabela IV - Classificação etiológica dos 174 indivíduos selecionados para exame citogenético na APAE de Batatais.	35
Tabela V - Diagnóstico clínico e etiológico dos 174 indivíduos portadores de DM selecionados para cariótipo na APAE de Batatais.	36
Tabela VI – Classificação etiológica dos 107 indivíduos avaliados na APAE de Altinópolis.	46
Tabela VII – APAE Altinópolis.	47
Tabela VIII – Classificação etiológica dos 54 indivíduos selecionados para exame citogenético na APAE de Altinópolis.	48
Tabela IX - Diagnóstico clínico e etiológico dos 54 indivíduos portadores de DM selecionados para cariótipo na APAE de Altinópolis.	50
Tabela X – Classificação etiológica dos 93 indivíduos avaliados na APAE de Serrana.	54
Tabela XI – APAE Serrana.	54
Tabela XII – Classificação etiológica dos 37 indivíduos selecionados para exame citogenético na APAE de Serrana.	55
Tabela XIII - Diagnóstico clínico e etiológico dos 37 indivíduos portadores de DM selecionados para cariótipo na APAE de Serrana.	57
Tabela XIV – Classificação etiológica dos 505 indivíduos avaliados nas APAEs de Batatais, Altinópolis e Serrana.	60
Tabela XV- APAEs Batatais, Altinópolis e Serrana.	60
Tabela XVI – Classificação etiológica dos 265 indivíduos selecionados para exame citogenético nas APAEs de Batatais, Altinópolis e Serrana.	61
Tabela XVII – Frequências de cariótipos anômalos encontradas nos indivíduos afetados por deficiência mental da APAE de Batatais.	65
Tabela XVIII - Alterações cromossômicas encontradas nos 174 cariótipos realizados na APAE de Batatais.	65
Tabela XIX– Frequências dos níveis de DM entre os indivíduos avaliados, selecionados e com cariótipos anômalos da APAE de Batatais.	79
Tabela XX – Relação entre alterações cromossômicas encontradas na APAE de Batatais e os níveis de DM dos indivíduos afetados.	80
Tabela XXI – Frequências de cariótipos anômalos encontradas nos indivíduos afetados por deficiência mental da APAE de Altinópolis.	80
Tabela XXII – Alterações cromossômicas encontradas nos 54 cariótipos realizados na APAE de Altinópolis.	81
Tabela XXIII - Frequências dos níveis de DM entre os indivíduos avaliados, selecionados e com cariótipos anômalos da APAE de Altinópolis.	86

Lista de Tabelas

Tabela XIV – Relação entre alterações cromossômicas encontradas na APAE de Altinópolis e os níveis de DM dos indivíduos afetados.	86
Tabela XXV - Frequências de cariótipos anômalos encontradas nos indivíduos afetados por deficiência mental da APAE de Serrana.....	87
Tabela XXVI – Alterações cromossômicas encontradas nos 37 cariótipos realizados na APAE de Serrana	87
Tabela XXVII - Frequências dos níveis de DM entre os indivíduos avaliados, selecionados e com cariótipos anômalos da APAE de Serrana.	89
TabelaXXVIII – Relação entre alterações cromossômicas encontradas na APAE de Serrana e os níveis de DM dos indivíduos afetados.	89
Tabela XXIX – Frequências de cariótipos anômalos encontradas nos 505 indivíduos afetados por deficiência mental das APAES de Batatais Altinópolis e Serrana.....	90
Tabela XXX – Frequências dos níveis de DM entre os indivíduos avaliados, selecionados e com cariótipos anômalos das APAEs de Batatais, Altinópolis e Serrana.	90
Tabela XXXI– Frequências dos tipos de alterações cromossômicas encontradas nos 61 cariótipos alterados realizados nas APAEs de Batatais, Altinópolis e Serrana.....	92
Tabela XXXII – Frequência de portadores de Síndrome de Down nas três diferentes APAEs.	92
Tabela XXXIII – Relação entre alterações cromossômicas encontradas nas APAEs de Batatais, Altinópolis e Serrana, e os níveis de DM dos indivíduos afetados.	93
Tabela XXXIV – Frequências de anomalias cromossômicas detectadas através da utilização de técnicas de citogenética convencional e molecular.	100

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Freqüências dos níveis de DM encontradas entre os 305 indivíduos avaliados na APAE de Batatais.	33
Figura 2 – Freqüências dos níveis de DM encontradas entre os 174 indivíduos selecionados para estudo citogenético na APAE de Batatais.	34
Figura 3 – Freqüências dos níveis de DM encontradas entre os 107 indivíduos avaliados na APAE de Altinópolis.	46
Figura 4 – Freqüências dos níveis de DM encontradas entre os 54 indivíduos selecionados para estudo citogenético na APAE de Altinópolis.	48
Figura 5 – Freqüências dos níveis de DM encontradas entre os 93 indivíduos avaliados na APAE de Serrana.	53
Figura 6 – Freqüências dos níveis de DM encontradas entre os 37 indivíduos selecionados para estudo citogenético na APAE de Serrana.	55
Figura 7 – Freqüências dos níveis de DM encontradas entre os 505 indivíduos avaliados nas APAEs de Batatais, Altinópolis e Serrana.	59
Figura 8 – Freqüências dos níveis de DM encontradas entre os 265 indivíduos selecionados para estudo citogenético nas APAEs de Batatais, Altinópolis e Serrana.	61
Figura 9 – Trissomia do cromossomo 21. Cariótipo 47,XX,+21.	67
Figura 10 - Paciente portadora de trissomia do cromossomo 8 em mosaico, cariótipo 46,XX/47,XX,+8.	67
Figura 11 - Paciente C. F. A., portadora de trissomia do cromossomo 8 em mosaico.	68
Figura 12 - Fragmento encontrado na paciente com cariótipo 46,XX/46,XX,+frag.	68
Figura 13 – Paciente I. H. R., cariótipo 46,XX/46,XX,+frag.	69
Figura 14 - Trissomia do cromossomo 9 observada em uma das linhagens da paciente R. F. A., cariótipo 46,XX/47,XX,+9/47,XX,+mar.	69
Figura 15 - Cromossomo marcador observado em uma das linhagens da paciente com cariótipo 46,XX/47,XX,+9/47,XX,+mar.	70
Figura 16 - Cromossomo extranumerário derivativo do cromossomo 14 observado na paciente com cariótipo 47,XX,+der(14;3)(q22;q29).	71
Figura 17 - Translocação equilibrada t(3;14)(q29;q22) observada na mãe da paciente M. P. A..	71
Figura 18 - Ideogramas a e b representam os cromossomos 3 e 14, respectivamente. Os ideogramas c e d representam a translocação equilibrada 46,XX,t(3;14)(q29;q22), observada na mãe da paciente com cariótipo 47,XX,+der (14;3)(q22;q29).	72
Figura 19 – Trissomia do cromossomo X em mosaico observada na paciente A. C. A. com cariótipo 46,XX/47,XXX	73
Figura 20 – Paciente A.C.A, cariótipo 46,XX/47,XXX.	73
Figura 21- Linhagem 45,X, encontrada na paciente A. C. C., que apresentou cariótipo 45,X/46,XX.	74

Lista de Figuras

Figura 22 – Paciente A. C. .C, cariótipo 45,X/46,XX.....	74
Figura 23 – Cariótipo 47, XYY observado no paciente J. M. B. R.....	75
Figura 24 – Cariótipo 48, XXYY observado no paciente M. R. C..	76
Figura 25 - Cromossomo 7 em anel observado no paciente com cariótipo 46,XY,r(7)/45,XY,-7/46,XY+frag.....	77
Figura 26 - Cromossomos em anel formados pela presença de dois ou mais cromossomos 7, observado na paciente com cariótipo 46,XY,r(7)/45,XY,-7/46,XY+frag.....	78
Figura 27 - Paciente P. R. B., portador do cromossomo 7 em anel.....	78
Figura 28 - Frequências dos níveis de DM encontradas entre os 33 indivíduos portadores de alterações cromossômicas.	79
Figura 29 - Duplicação no braço longo do cromossomo 3 observado na paciente com cariótipo 46,XX,dup(3)(q25q29).	82
Figura 30 - Ideograma a representa o cromossomo 3 normal, enquanto o b mostra o possível segmento duplicado do cromossomo 3 alterado, observado na paciente com cariótipo 46,XX,dup(3)(q25q29).	82
Figura 31 - Paciente D. F. S., portadora do cariótipo 46,XX,dup(3) (pter→q29::q25→qter).	83
Figura 32 – Cromossomo 22 derivativo dos cromossomos 18 e 22 observado nas duas irmãs portadoras do cariótipo 46,XX,der(22)t(18;22)(p11.3;q13).....	84
Figura 33 – Pacientes J. B. R. (a) e M. F. R. (b), portadoras do cariótipo 46,XX,der(22)t(18;22)(p11.3;q13).	84
Figura 34 - Translocação equilibrada entre os cromossomos 18 e 22 observada no pai das pacientes J. B. R. e M. F. R.	85
Figura 35 - Ideogramas a e b representam os cromossomos 18 e 22, respectivamente. Os ideogramas c e d representam a translocação equilibrada 46,XY,t(18;22)(p11.3;q13), observada no pai das pacientes J. B. R. e M. F. R.....	85
Figura 36 - Frequências dos níveis de DM encontradas entre os 16 indivíduos portadores de alterações cromossômicas.	86
Figura 37 - Adição no braço curto do cromossomo 11 observado no paciente portador do cariótipo 46,XY,add(11)(p15).	88
Figura 38 – Paciente J. V. S. S., portador do cariótipo 46,XY,add(11)(p15).....	88
Figura 39 - Frequências dos níveis de DM encontradas entre os 12 indivíduos portadores de alterações cromossômicas.	89
Figura 40 - Frequências dos níveis de DM encontradas entre os 61 indivíduos portadores de alterações cromossômicas.	91

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	134
1.1. Aspectos gerais da Deficiência Mental	14
1.2. Etiologia	18
1.3. Deficiência Mental associada a anomalias cromossômicas	20
1.4. Detecção de mosaicismos cromossômicos em indivíduos afetados por deficiência mental	22
1.5. Utilização de técnicas de citogenética molecular na investigação de alterações cromossômicas	24
2. JUSTIFICATIVA.....	28
3. OBJETIVOS.....	29
3.1. Objetivos gerais	29
3.2. Objetivos específicos.....	29
4. METODOLOGIA.....	30
4.1. Seleção dos indivíduos com deficiência mental para estudo citogenético: critério de inclusão.....	30
4.2. Casuística.....	31
4.2.1. Caracterização das amostras.....	32
4.2.1.1. APAE de Batatais - amostra total.....	32
4.2.1.2. APAE de Batatais: amostra selecionada.....	34
4.2.1.3. APAE de Altinópolis - amostra total.....	46
4.2.1.4. APAE de Altinópolis - amostra selecionada	47
4.2.1.5. APAE de Serrana - amostra total.....	53
4.2.1.6. APAE de Serrana - amostra selecionada	54
4.2.1.7. APAES de Batatais, Altinópolis e Serrana - amostra total.....	59
4.2.1.8. APAES Batatais, Altinópolis e Serrana - amostra selecionada.....	60
4.3. Cultura temporária de linfócitos	62
4.4. Preparação de lâminas	63
4.5. Bandeamento GTG	63
4.6. Análise citogenética clássica	64
4.7. Nomenclatura	64
5. RESULTADOS	65
5.1. APAE de Batatais: estudo citogenético.....	65
5.2. APAE Altinópolis: estudo citogenético.....	80
5.3. APAE de Serrana: estudo citogenético.....	86
5.4. APAES de Batatais, Altinópolis e Serrana: estudo citogenético.....	90
6. DISCUSSÃO.....	94
6.1. Frequência dos níveis de DM e de alterações cromossômicas detectadas na amostra total.....	94
6.2. Frequências de alterações cromossômicas detectadas em cada um das APAEs	96
6.3. Frequências dos tipos de alterações cromossômicas detectadas em cada uma das APAEs.....	97
6.4. Análise em relação aos níveis de mosaicismos detectados.....	98
6.5. Utilização de técnicas de citogenética clássica e molecular.....	99
7. CONCLUSÃO.....	101
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos gerais da Deficiência Mental

A *American Association on Mental Retardation* definiu, em 1992, a deficiência mental (DM) da seguinte maneira: “A deficiência mental é uma limitação substancial no desenvolvimento do indivíduo que se manifesta antes dos 18 anos e é caracterizada por funções intelectuais significativamente abaixo da média, apresentando déficit em duas ou mais das seguintes habilidades adaptativas: comunicação, cuidado pessoal, afazeres domésticos, habilidades sociais, vida em comunidade, auto-orientação, saúde e segurança, habilidades acadêmicas funcionais, lazer e trabalho” (Curry *et al.*, 1997). Essa condição pode se manifestar nos primeiros anos de vida como um atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (Battaglia *et al.*, 1999).

O nível intelectual é avaliado, geralmente, em escore obtido pelo indivíduo em testes de quociente de inteligência (QI), os quais devem ser realizados em conjunto com um sistema de classificação do comportamento adaptativo. Desta maneira, considera-se que exista DM quando o QI está abaixo de 70. Atendendo a este quociente, se estabelece uma primeira classificação da DM que a diferencia entre: DM leve (QI entre 50 e 70), DM moderada (QI entre 35 e 50), DM grave (QI entre 20 e 35) e DM profunda (QI inferior a 20). Os indivíduos com um QI entre 70 e 85 são considerados como *limítrofes*.

Quanto à classificação etiopatogênica adotada por profissionais que estudam a etiologia e a patologia da DM, essa condição é dividida em dois grupos:

1- DM leve: indivíduos com QI entre 50 e 70, antes considerada como DM cultural-familiar, sendo produto de uma predisposição genética (familiar) e desencadeada por múltiplas privações (pobreza, desnutrição, baixos estímulos, discriminação social, etc.). Com os atuais avanços das técnicas da genética e da genômica, estão sendo descobertos genes

Introdução

envolvidos com a DM leve e deve-se, portanto, verificar se são casos familiares e, nos casos positivos, devem-se construir cuidadosamente os heredogramas destas famílias, pois tem sido evidenciado que em muitos casos são características monogênicas, principalmente devido a mutações de genes ligados ao cromossomo X, como também a genes autossômicos dominantes (pais afetados) ou recessivos (com consangüinidade freqüente). Estudos cromossômicos mais detalhados também têm revelado anomalias nesse grupo de DM.

2- DM grave: indivíduos com QI abaixo de 50, onde se concentra as doenças associadas a DM, correspondente aos grupos de DM moderado, DM grave e DM profundo da classificação do DSM-IV.

Anteriormente, achava-se que a avaliação genético-clínica só deveria ocorrer nas DM graves. Hoje, recomenda-se a avaliação clínico-laboratorial de todas as DM, independentemente de serem leves ou graves.

Em 1977, Opitz propôs uma classificação patogênica da deficiência mental, onde essa condição foi dividida entre os seguintes grupos:

1 - Grupo com malformações ou dismorfias (subdivide-se em dois subgrupos):

1.1 - DM com malformações isoladas do sistema nervoso central (SNC) - incluem microcefalias primárias ou secundárias; macrocefalias primárias ou secundárias; holoprosencefalias; defeitos de fechamento do tubo neural; disgenesias cerebrais, tais como os defeitos de migração neuronal; ausência ou hipoplasia de corpo caloso; ausência ou hipoplasia cerebelar.

1.2 - DM com malformações ou dismorfias múltiplas - síndromes relacionadas à DM, sejam de natureza cromossômicas, monogênicas e teratogênicas.

2 - Grupo sem malformações ou dismorfias (subdivide-se em quatro subgrupos):

Introdução

2.1 - DM de etiologia metabólica - incluindo os erros inatos do metabolismo, em que a grande maioria se caracteriza por apresentar DM muitas vezes progressiva ou com regressão neurológica.

2.2 - DM com psicoses - principalmente a esquizofrenia infantil e o autismo.

2.3 - DM com disfunção do SNC - principalmente a DM associada à epilepsia ou hipotonia, com exames metabólicos e neuroimagens normais.

2.4 - DM não-sindrômica - cuja única sintomatologia é a DM, sendo o resultado de todos os exames normais. Atualmente este quadro está sendo associado a DM leve ou moderada e são frequentemente familiares, com maior incidência no sexo masculino. Na maioria das vezes são de herança ligada ao X, porém já estão sendo descritas formas autossômicas, tanto dominantes como recessivas.

Entre as classificações, a etiológica é a mais importante por ser considerada estratégica para um país saber quais as causas de DM em sua população e quais são suas frequências relativas, visando o estabelecimento de políticas públicas de prevenção primária. A classificação etiológica da DM inclui:

1 - Causas ambientais: decorrentes de exposições inadequadas durante os períodos pré, peri e pós-natais, como encefalopatia hipóxico-isquêmica (sofrimento fetal crônico, trauma e anóxias de parto, etc.); prematuridade, principalmente as extremas; infecções congênitas (toxoplasmose, sífilis, citomegalovirose, rubéola); infecções pós-natais (meningites bacterianas); radiações intrauterinas; álcool e drogas na gestação; uso de medicamentos teratogênicos.

2 - Causas genéticas, que podem ser:

2.1 - Cromossômicas - alterações numéricas e/ou estruturais dos cromossomos relacionadas à aneuploidias, completas ou parciais, ou as síndromes de microdeleções ou microduplicações cromossômicas.

2.2 - Monogênicas - síndromes de etiologia ligada ao X ou autossômicas, que podem ser dominantes ou recessivas, relacionadas à DM.

3 - Causas multifatoriais: doenças com predisposições genéticas, portanto com recorrência familiar, porém com poucos casos distribuídos nos heredogramas, e desencadeantes ambientais, como por exemplo, defeitos do fechamento do tubo neural (anencefalias, meningomieloceles e encefalocelos isoladas) que tem como desencadeante ambiental a deprivação de ácido fólico.

4 - Causas desconhecidas: casos de DM isolados na família e sem diagnóstico clínico e etiológico, cujo risco de recorrência também são indefinidos.

5 - Causas heterogêneas: casos de DM em que a patologia diagnosticada é de origem heterogênea e que no caso em questão não foi possível estabelecer qual das possíveis causas foi a envolvida na determinação da DM.

A DM pode também ser classificada como sindrômica, quando, além da DM, o indivíduo apresenta alterações patológicas ou características dismórficas que levam ao diagnóstico de uma síndrome, ou não-sindrômica, quando a deficiência mental é a única característica evidente (Stevenson, 2000).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a prevalência da DM nos países desenvolvidos é de 3,0% (Roeleveld *et al.*, 1997), enquanto que nos países em desenvolvimento esta frequência não é bem estabelecida, sendo provável que seja maior. Aproximadamente 85,0% dos indivíduos afetados possuem DM leve associada a dificuldades adaptativas, sendo que os outros 15,0% possuem QI inferior a 50 (Hou *et al.*, 1998). No Brasil não há dados estatísticos confiáveis nesta área, mas há relatos que as deficiências mentais afetem até 10,0% da população geral (Krinsky, 1983).

Independente do grau, do país de estudo ou das condições socioeconômicas, a DM é mais frequente em homens que em mulheres em uma razão média homem: mulher de 1,3:1

(Frints *et al.*, 2002). Isso pode ser explicado devido à grande concentração de genes no cromossomo X relacionados com a estrutura e função cerebral, além das diferenças biológicas geradas entre os sexos e atribuídas à distinta distribuição e constituição dos cromossomos sexuais (Morton, 1992; Eiris-Puñal, 2006), levando os homens à condição genética da hemizigose.

A DM raramente constitui o único problema que o indivíduo afetado apresenta, estando associada normalmente a uma elevada comorbidade tanto maior quanto mais grave é a deficiência, incluindo epilepsia, paralisia cerebral, transtornos sensoriais, transtornos do espectro autista e outros transtornos psiquiátricos (Stevenson, 2000).

1.2. Etiologia

A DM ocasiona um impacto profundo e persistente ao longo de toda a vida, não somente ao indivíduo afetado, mas também à família e à sociedade que precisam adaptar recursos e estratégias múltiplas para prover um manejo global, o mais adequado possível. A investigação de sua etiologia se configura como um objetivo prioritário de saúde pública, do qual emana o estabelecimento do prognóstico, medidas terapêuticas globais, tanto específicas como gerais, e o aconselhamento genético, sendo esse de grande importância para os familiares. Portanto, em determinados casos, após o nascimento de uma criança com deficiência mental, alguns familiares optam por evitar novas gestações, a menos que lhes seja assegurado um baixo risco de recorrência ou um minucioso exame pré-natal (Van Naarden Braun *et al.*, 2005).

As causas da DM são extremamente heterogêneas, pois podem decorrer de fatores ambientais (desnutrição durante a gravidez, neurotoxicidade ambiental, nascimento prematuro, isquemia cerebral perinatal, síndrome do álcool fetal, infecções pré, peri, pós-natais e etc.) ou genéticos (aneuploidias, translocações, deleções, microdeleções, microduplicações e rearranjos subteloméricos, alterações monogênicas ou multifatoriais)

Introdução

(Chelly *et al.*, 2006). Nos países desenvolvidos, entre as causas que originam a deficiência mental, aproximadamente 30,0% são de origem genética e 15,0% de origem ambiental. No restante dos casos, entre 20,0% a 50,0%, a etiologia da deficiência mental é desconhecida (Raynham *et al.*, 1996). A distribuição das causas varia de acordo com a severidade da deficiência mental, a seleção dos casos, a verificação das fontes e a idade dos pacientes.

O diagnóstico da DM é destinado a diversas finalidades, incluindo elegibilidade para intervenção, benefícios e assistência previdenciária, proteção legal, acesso a cotas para emprego e outras. Além disso, é necessário estabelecer o diagnóstico clínico e etiológico da deficiência mental para uma melhor orientação do tratamento, da habilitação e, principalmente, da prevenção primária. Desse modo, o diagnóstico deve estar incorporado às práticas de atendimento nas deficiências, tanto como instrumento clínico quanto legal.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (1981) e autores como Frota-Pessoa (1983) e Krisnky (1983), a solução básica para se reduzir a incidência de portadores de deficiência mental seria atuar nas prevenções. Atualmente as APAEs (Associação de Pais e Amigos dos Deficientes) desenvolvem ações voltadas para os três níveis de prevenção. Na prevenção primária, as ações são desenvolvidas para evitar o nascimento de uma criança com deficiência mental. Uma dessas ações é o aconselhamento genético, que pode ser definido como um processo de comunicação sobre os riscos de ocorrência ou recorrência familiar de doenças genéticas, fornecendo aos indivíduos afetados e seus familiares uma ampla compreensão das implicações relacionadas à doença genética em discussão. A prevenção secundária tem como objetivo o estabelecimento do diagnóstico precoce, devendo este ocorrer antes que a deficiência seja manifestada clinicamente (diagnóstico intraútero ou peri-natal). Por último, a prevenção terciária, que tem como finalidade limitar as conseqüências adversas da condição existente e também melhorar o nível funcional do indivíduo afetado.

1.3. Deficiência Mental associada a anomalias cromossômicas

Em todos os estudos etiológicos sobre a deficiência mental, as anomalias cromossômicas, tanto numéricas quanto estruturais, são fatores que contribuem significativamente para essa condição. Estas alterações cromossômicas além de originar a DM, se associam, na maioria das vezes, a problemas no crescimento, a um grande número de anomalias menores e a outras malformações (Guitart-Feiliubadaló *et al.*, 2006).

As frequências de alterações cromossômicas descritas na literatura são variáveis. Em 1959, Lejeune e colaboradores evidenciaram, com os primeiros estudos citogenéticos, que uma das causas mais comuns da DM correspondia a uma anomalia cromossômica, a Síndrome de Down, que afetava 1 a cada 700 nascimentos. Atualmente, sabe-se que de 10.000 concepções, 9.500 seriam normais e 500 apresentariam um cariótipo anômalo. Destas, 450 evoluiriam para abortos espontâneos e 50 recém-nascidos apresentariam alguma alteração cromossômica (Miro *et al.*, 2004).

Na década de 80, Ramussen e colaboradores analisaram cariótipos de indivíduos afetados por deficiência mental, não selecionados, pertencentes a uma área geograficamente limitada. O objetivo dos autores foi estabelecer a frequência de aberrações cromossômicas nesse grupo. Análises cromossômicas foram realizadas em 1.905 indivíduos, observando-se 359 (18,8%) cariótipos anômalos: 281 (14,7% dos 1.905) casos de trissomia do cromossomo 21; 45 (2,4% dos 1.905) anomalias em outros cromossomos autossômicos e 33 (1,8% dos 1.905) alterações nos cromossomos sexuais. Estudo semelhante foi feito por Fryns e colaboradores (1984). Os autores analisaram citogeneticamente 1.991 indivíduos institucionalizados, todos afetados por deficiência mental grave. Aberrações cromossômicas foram observadas em 21,3% destes pacientes, sendo que 17,9% apresentaram Síndrome de Down e os outros 3,5% outras anomalias cromossômicas.

Schreppers-Tijdink e colaboradores (1988) realizaram estudo citogenético em uma população de 1.170 indivíduos institucionalizados afetados por deficiência mental e/ou distúrbio comportamental. Anomalias cromossômicas foram encontradas em 22,1% dos indivíduos: 14,3% apresentaram Síndrome de Down e 6,1% outras anomalias cromossômicas, incluindo monossomias e trissomias autossômicas parciais e anomalias em cromossomos sexuais. Entre 1991 e 1996, Hou e colaboradores (1998) realizaram um grande estudo sobre as causas da deficiência mental em 11.892 crianças matriculadas em escolas especiais e instituições. Após excluir as causas adquiridas de deficiência mental, tais como infecções, seqüelas cerebrais, desordens monogênicas conhecidas e outras doenças multifatoriais, 4.372 (36,8%) indivíduos foram selecionados para estudo citogenético. Foram encontradas 1.889 alterações cromossômicas, compreendendo 15,9% do total de indivíduos avaliados e 43,2% dos pacientes selecionados para cariótipo.

Poucos estudos sobre a frequência de alterações cromossômicas em indivíduos afetados por deficiência mental leve têm sido realizados. Gustavson e colaboradores (1987) analisaram crianças nascidas entre 1959 e 1970 no município de Västerbotten, norte da Suécia, com o objetivo de encontrar indivíduos afetados por deficiência mental para a realização do estudo citogenético. Foram realizados cariótipos em 171 indivíduos afetados por deficiência mental leve e de 161 indivíduos com deficiência mental grave. Aberrações cromossômicas foram encontradas em 11,9% dos indivíduos com deficiência mental leve, comparado com 39,1% dos indivíduos com deficiência mental grave, na mesma população. O estudo realizado por Wu e colaboradores (1999) em Taiwan, investigou citogeneticamente 1.614 indivíduos afetados por deficiência mental. Dos 1.397 pacientes com deficiência mental leve, 7,9% apresentaram alterações cromossômicas, enquanto que dos 217 indivíduos com deficiência mental grave, 17,5% possuíam cariótipos alterados.

Strome e colaboradores (2000) analisaram a presença de alterações cromossômicas em 178 indivíduos, sendo que 99 deles eram afetados por deficiência mental leve e 79 apresentaram deficiência mental grave. Foram encontradas 21 (12,0%) anomalias cromossômicas, 04 (9,1% do total) delas no grupo dos pacientes com deficiência mental leve e 17 (80,9% do total) no grupo dos indivíduos com deficiência mental grave. Pelos resultados descritos acima, as frequências de alterações cromossômicas encontradas em indivíduos afetados por deficiência mental leve é significativa, revelando a importância do estudo citogenético também nesse grupo.

1.4. Detecção de mosaicismos cromossômicos em indivíduos afetados por deficiência mental

Estudos citogenéticos em indivíduos afetados por deficiência mental revelam a presença de mosaicismos, tanto em cromossomos autossômicos, quanto em cromossomos sexuais, sendo que o mosaicismos também pode ocorrer em diferentes tecidos. Apesar disso, acredita-se que em alguns casos o mosaicismos, mesmo existindo, não seja detectado. Isso porque sua detecção é determinada basicamente pelos seguintes fatores: o tipo e o número de tecidos estudados (Hook, 1977), a sensibilidade da técnica utilizada e a possibilidade de seleção negativa da linhagem alterada durante o cultivo celular, que pode resultar em uma estimativa inferior da porcentagem da linhagem alterada realmente presente, sendo capaz de inviabilizar a detecção de mosaicismos (Procter *et al.*, 1984; Held *et al.*, 1992).

Em 1977, Hook apresentou uma tabela em que foram descritas as porcentagens de exclusão de mosaicismos com limites de confiança de 90,0%, 95,0% e 99,0%. Segundo essa tabela, a análise de 20 metáfases é capaz de excluir a existência de mosaicismos em nível igual ou maior que 22,0%, com limite de confiança de 99,0%, e em nível igual ou maior que 11,0%, com limite de confiança de 90,0%. Quando o número de células analisadas é aumentado para 50, é possível excluir a existência de mosaicismos em nível igual ou maior que 9,0%, com

Introdução

limite de confiança de 99,0%. e em nível igual ou maior que 5,0%, com limite de confiança de 90,0%. Caso o número de metáfases estudadas seja ampliado para 100, pode-se excluir a existência de mosaicismo em nível igual ou maior que 5,0%, com limite de confiança de 99,0%, e em nível igual ou maior que 3,0%, com limite de confiança de 90,0%.

Em 1974, Schinzel e colaboradores realizaram o cariótipo de uma jovem que apresentou fenótipo de Síndrome de Turner. Após a realização do estudo cromossômico em metáfases obtidas através da cultura de linfócitos, foram observadas duas linhagens celulares, 45,X/47,XY,+18, presentes, respectivamente, em 60 e 34 das células estudadas.

Em um grande estudo realizado por Speed e colaboradores (1976) envolvendo 3.020 afetados por deficiência mental, 2.770 deles foram selecionados para estudo citogenético. Os autores analisaram no mínimo 10 metáfases de cada indivíduo, em casos com suspeita de mosaicismo, esse número foi ampliado para 30 células. Anomalias cromossômicas foram observadas em 297 indivíduos (9,8% do total avaliado), sendo que 250 deles eram portadores de Síndrome de Down, em apenas 10 deles a trissomia do cromossomo 21 estava presente em mosaico. As outras alterações encontradas foram: 07 deleções autossômicas; 09 cromossomos supranumerários, sendo que em 02 deles foi observado mosaicismo, incluindo 01 cromossomo em anel, presente em 75,0% das células analisadas, e 01 cromossomo submetracêntrico encontrado em 22,0% das metáfases estudadas; e trinta e uma anomalias acometendo cromossomos sexuais. Dentre as 25 alterações cromossômicas sexuais encontradas em indivíduos do sexo masculino: 06 cariótipos 47,XYY; 15 cariótipos 47,XXY, 04 deles em mosaico, 02 cariótipos 48,XXYY; 01 cariótipo 48,XXXXY e 01 cariótipo 48,XXXXY/49,XXXXXY. Enquanto que, as 06 anomalias cromossômicas sexuais observadas em mulheres, incluíram: 05 cariótipos 47,XXX e 01 cariótipo 48,XXXX. Dessa forma, 5,7% dos cariótipos alterados encontrados nesse estudo apresentaram mosaicismo.

Outro estudo citogenético, realizado por Kim e colaboradores (1999), compreendeu 4.117 indivíduos suspeitos de serem portadores de anomalias cromossômicas. Foram detectadas 721 (17,5%) alterações cromossômicas. Dentre elas, 527 envolveram cromossomos autossômicos, sendo a mais comum a trissomia do cromossomo 21, que compreendeu 295 casos, 07 deles na forma de mosaico; além de 23 pacientes com Síndrome de Edward, em 03 deles a trissomia do cromossomo 18 estava presente em mosaico; 01 caso de trissomia do cromossomo 8 em mosaico e 01 paciente com trissomia do cromossomo 9. As 194 anomalias encontradas em cromossomos sexuais incluíram: 114 casos de Síndrome de Turner, sendo que 58 deles apresentaram mosaicismo; 03 casos de trissomia do cromossomo X, cariótipo 47,XXX; 59 portadores de Síndrome de Klinefelter, incluindo 04 mosaicos 46,XY/47,XXY; 05 cariótipos 47,XYY; e 13 indivíduos apresentaram outras anomalias nos cromossomos sexuais. Foram encontrados 73 casos de mosaicismo, representando 10,1% de todos os cariótipos anômalos, sendo que 11 deles envolveram cromossomos autossômicos e 62 foram detectados em cromossomos sexuais.

O estudo citogenético de indivíduos com cariótipos considerados normais, mas que possuem anomalias menores que continuam a sugerir a presença de aneuploidias deve ser refeito. Além disso, em pacientes com assimetria e/ou anomalias pigmentares que apresentaram cariótipos de sangue periférico normais, é indicado à realização de biópsia de pele para que seja feito o estudo citogenético em fibroblastos, a fim de investigar a hipótese de mosaicismo somático (Curry *et al.*, 1997)

1.5. Utilização de técnicas de citogenética molecular na investigação de alterações cromossômicas

Nas últimas décadas, as aplicações de técnicas moleculares no estudo de cromossomos têm permitido grandes avanços no campo da citogenética clínica, tornando possível o diagnóstico de reorganizações complexas, que muitas vezes não podem ser

observadas ao microscópio óptico. Técnicas como hibridização fluorescente *in situ* (FISH - *fluorescence in situ hybridization*), hibridização genômica comparada de alta resolução (HR-CGH), *microarray* fundamentado na hibridização genômica comparada (*array-CGH*), e outras mais recentes como MAPH (*multiplex amplification and probe hybridization*) e MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*), proporcionam a detecção de pequenas microdeleções e microduplicações ao longo de todo o genoma, permitindo um maior conhecimento das causas que podem originar a deficiência mental (Guitart-Feiliubadaló *et al.*, 2006).

Aderlid e colaboradores (2002) analisaram 111 indivíduos afetados por deficiência mental, utilizando a técnica FISH com o objetivo de encontrar rearranjos cromossômicos submicroscópicos. Todos os pacientes apresentaram cariótipos normais e possuíam fenótipo altamente sugestivo de uma desordem de origem pré-natal ou cromossômica. Foram encontradas 10 (9,0%) aberrações cromossômicas em regiões subteloméricas. Estudo semelhante foi realizado por Barocini e colaboradores (2005), que utilizaram FISH para a análise de rearranjos subteloméricos em 219 pacientes com deficiência mental idiopática, sendo que todos apresentaram cariótipos normais. Nesse estudo foram encontrados 12 (5,5%) rearranjos subteloméricos.

A capacidade diagnóstica do MLPA para a detecção de rearranjos subteloméricos foi confirmada por Koolen e colaboradores (2004). Estudando um grupo de 210 indivíduos com deficiência mental idiopática que possuíam cariótipos normais, foram identificadas 09 (4,3%) anomalias subteloméricas consideradas clinicamente relevantes. Rooms e colaboradores (2004) investigaram, através da técnica de MLPA, a presença de alterações subteloméricas em 75 indivíduos afetados por deficiência mental e detectaram 04 (5,3%) rearranjos subteloméricos.

Outro método utilizado para a detecção de anomalias cromossômicas submicroscópicas é o array-CGH. Em 2004, Shaw-Smith e colaboradores analisaram através dessa técnica 50 indivíduos afetados por deficiência mental. Foram encontradas 06 (14,0%) alterações submicroscópicas com relevância clínica. Outro estudo utilizando array-CGH foi realizado por Thuresson e colaboradores (2007), que investigaram 48 crianças afetadas por deficiência mental idiopática. Ao total foram detectadas 05 (10,4%) alterações submicroscópicas, das quais 03 (6,2%) foram consideradas patológicas e clinicamente significantes, sendo 02 deleções (uma delas de origem *de novo* e uma herdada de mãe afetada por deficiência mental) e uma duplicação de origem *de novo*.

A técnica de array-CGH tem sido utilizada também para a investigação de mosaicismos cromossômicos. Em um estudo realizado por Cheung e colaboradores (2007), foi analisado, através de array-CGH, o DNA extraído de linfócitos do sangue periférico de 2.585 indivíduos que apresentaram pelo menos uma das seguintes características: deficiência mental, anomalias congênitas ou dismorfias. Foram encontrados 12 casos de mosaicismos: uma monossomia do cromossomo 7; uma trissomia do cromossomo 8; 03 trissomias do cromossomo 9; 03 trissomias do cromossomo 14; uma trissomia do cromossomo 22; uma tetrassomia 12p; e dois casos de aneuploidia segmental, incluindo um cromossomo 7 em anel e uma deleção envolvendo a região 11p13. Após obter esses resultados, os autores realizaram o estudo citogenético, compreendendo 50 a 100 metáfases obtidas através da cultura de linfócitos, em 10 desses pacientes, sendo que: 09 apresentaram cariótipo normal e 01 revelou cariótipo 47, XXY. Os autores afirmam que esses resultados demonstram que o array-CGH é superior a todas as outras técnicas para a detecção de mosaicismos cromossômicos, além de ser mais eficiente do que qualquer método utilizado.

Pela análise dos resultados citados acima, observa-se que técnicas de citogenética molecular esclarecem alguns casos de deficiência mental, mas quando comparados com os

resultados obtidos pela citogenética clássica, esses números são significativamente menores. Isto pode ser explicado pelo fato do exame citogenético ser capaz de detectar todos os casos de aneuploidias, a maioria dos casos de mosaicismo cromossômico, e a maioria das síndromes conhecidas que envolvem anomalias estruturais. Dessa maneira, pode-se afirmar que em casos de deficiência mental, anomalia congênita múltipla ou outras suspeitas de anomalias cromossômicas, a análise citogenética clássica é ainda considerada como o principal teste, devendo preceder qualquer exame molecular (Bisgaard *et al.*, 2006).

2. JUSTIFICATIVA

Considerando a deficiência mental como um problema de saúde pública e que o avanço científico permite o estabelecimento dos diagnósticos clínico e etiológico e planejamento da prevenção primária da deficiência mental, está sendo realizado um trabalho de estudo da etiologia dessa condição em nossa região. Este estudo, inicialmente, foi feito em três APAEs, estando elas localizadas nas cidades de Batatais, Altinópolis e Serrana.

Neste projeto específico, tivemos por objetivo o estudo da etiologia cromossômica da deficiência mental em 265 indivíduos frequentadores dessas APAEs e selecionados por critério genético-clínico a partir de uma amostra de 505 pacientes afetados por deficiência mental nessas APAEs.

Além disso, também tivemos por finalidade verificar a capacidade de detecção de anomalias cromossômicas através da utilização de técnicas de citogenética clássica em indivíduos afetados por deficiência mental que foram selecionados por critério genético-clínico.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos gerais

- Analisar, citogeneticamente, indivíduos selecionados nas Associações de Pais e Amigos dos Deficientes das cidades de Batatais, Altinópolis e Serrana - SP, que apresentaram deficiência mental;
- Determinar a frequência de anomalias cromossômicas encontrada na amostra selecionada de indivíduos afetados por deficiência mental através da utilização de técnicas de citogenética clássica;
- Caracterizar os tipos e as frequências de cada uma das aberrações cromossômicas encontradas.

3.2. Objetivos específicos

- Analisar, comparativamente, a frequência de anomalias cromossômicas encontradas nas APAEs de Batatais, Altinópolis e Serrana, e correlacionar com as frequências dos diferentes níveis de deficiência mental encontrados em cada uma dessas instituições.

4. METODOLOGIA

A seleção dos indivíduos que participaram dessa pesquisa foi realizada nas APAEs das cidades de Batatais, Altinópolis e Serrana, localizadas no Estado de São Paulo.

A médica geneticista Dra. Liane Rosso Giuliani realizou, na APAE de Batatais, um trabalho intitulado **“Triagem das Síndromes do X-Frágil tipo FRAXA e FRAXE, realizada por exame molecular de PCR em amostra de pacientes de uma instituição para deficientes”**. Nessa pesquisa foram avaliados 305 indivíduos afetados por deficiência mental, dos quais 174 foram selecionados para o exame citogenético.

A médica geneticista Dra. Lisandra Mesquita Batista realizou pesquisa nomeada **“Estudo genético-clínico de deficientes mentais institucionalizados”**. Neste trabalho foram avaliados 200 indivíduos afetados por deficiência mental que freqüentavam as APAEs de Altinópolis e Serrana. Desses, 91 foram selecionados para o exame citogenético.

Portanto, dos 505 indivíduos com deficiência mental que frequentam as APAEs de Batatais, Altinópolis e Serrana e que participaram das pesquisas citadas acima, 265 (52,5%) foram selecionados para exame citogenético, compreendendo assim a amostra total de indivíduos desse estudo.

4.1. Seleção dos indivíduos com deficiência mental para estudo citogenético: critério de inclusão

Os indivíduos afetados por deficiência mental, que frequentam as APAEs de Batatais, Altinópolis e Serrana, foram avaliados pelas médicas geneticistas mencionadas acima e seu orientador, Dr. João Monteiro de Pina-Neto, através de protocolo genético-clínico, incluindo história clínica e familiar, heredograma, história gestacional (exposição a toxinas, drogas ou infecções), exame clínico-genético e exame neurológico.

Os indivíduos afetados por deficiência mental foram classificados quanto ao seu nível de DM, sendo utilizada tanto a classificação etiopatogênica quanto a etiológica, descritas anteriormente.

Os casos que preencheram o critério para suspeita de cromossomopatias (deficiência mental independente do grau, associada à dismorfias e/ou malformações múltiplas) foram selecionados e incluídos na amostra para a realização de exames citogenéticos. O estudo citogenético dos indivíduos selecionados nas APAEs de Batatais, Altinópolis e Serrana já havia sido iniciado e foi concluído pela autora desse trabalho, que está analisando, no presente momento, os indivíduos selecionados para exame citogenético provenientes da APAE de Limeira. Os exames citogenéticos realizados nesse estudo foram efetuados no Laboratório de Citogenética Humana sob supervisão do Prof. Dr. João Monteiro de Pina-Neto (FMRP-USP).

4.2. Casuística

A avaliação genético-clínica foi realizada em 505 indivíduos afetados por deficiência mental das APAEs de Batatais, Altinópolis e Serrana, sendo que:

- na APAE de Batatais essa avaliação foi realizada em 305 indivíduos, dos quais 174 foram selecionados para cariótipo;

- na APAE de Altinópolis, após realização da avaliação genético-clínica de 107 indivíduos, 54 deles foram selecionados para estudo citogenético.

- na APAE de Serrana a mesma avaliação foi realizada em 93 pacientes, sendo que 37 deles foram selecionados para cariótipo.

Portanto, em um total de 505 indivíduos afetados por deficiência mental que se encontravam nessas APAEs, 265 (52,5%) foram indicados para estudo citogenético (Tabela I).

Tabela I – Número de indivíduos avaliados nas diferentes APAES.

<i>APAES</i>	<i>Indivíduos avaliados</i>	<i>Cariótipos indicados</i>	
		<i>Nº</i>	<i>%</i>
Batatais	305	174	57,9
Altinópolis	107	54	50,5
Serrana	93	37	39,8
Total	505	265	52,5

Os indivíduos selecionados para exame citogenético assinaram o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCFMRP-USP, assim como pelo CONEP, de acordo com o processo nº 11475/2008.

4.2.1. Caracterização das amostras

4.2.1.1. APAE de Batatais - amostra total

A avaliação genético-clínica, realizada pela Dra. Liane de Rosso Giuliani na APAE de Batatais, compreendeu 305 indivíduos afetados por deficiência mental, sendo 190 (62,3%) deles do sexo masculino e 115 (37,7%) do sexo feminino.

Os pacientes foram avaliados e classificados quanto ao seu nível de DM. Após classificação etiopatogênica, 95 (31,1%) apresentaram DM leve e 185 (60,7%) eram afetados por DM grave. Em 25 (8,2%) indivíduos não foi possível estimar o grau de DM devido à faixa etária, classificando-os, assim, como portadores de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) (Figura 1).

Quanto à classificação etiológica da DM realizada nos 305 pacientes da APAE de Batatais: 32 (10,5%) deles apresentaram DM de origem cromossômica, 75 (24,6%) devido a anomalias gênicas; 04 (1,3%) apresentaram DM de origem multifatorial, 04 (1,3%) deles a síndrome de DM diagnóstica foi considerada de origem desconhecida, 03 (1,0%) devido a causas heterogêneas e 67 (22,0%) de causas ambientais. Em 120 (39,3%) indivíduos a deficiência mental não pode ser definida (Tabela II).

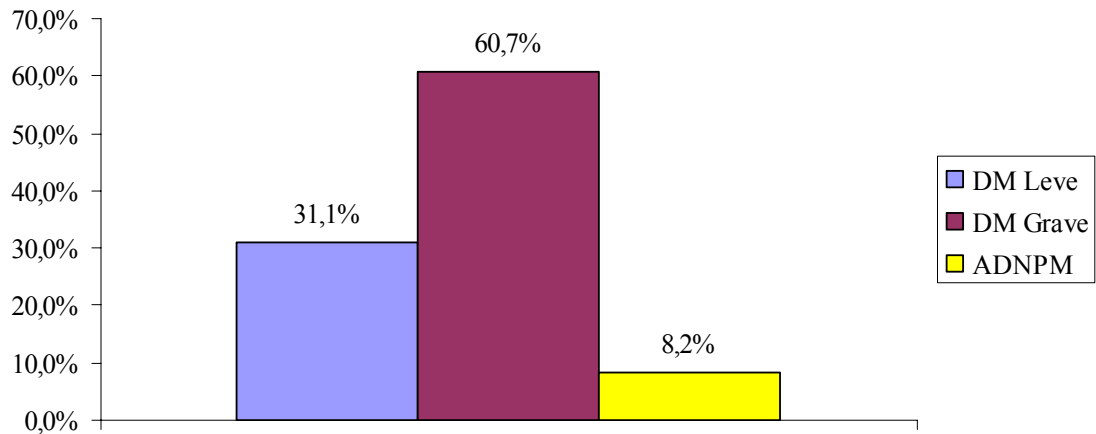


Figura 1 – Frequências dos níveis de DM encontradas entre os 305 indivíduos avaliados na APAE de Batatais.

Tabela II – Classificação etiológica dos 305 indivíduos avaliados na APAE de Batatais.

	N°	%
1. Causas Genéticas	107	35,1
<i>Anomalias Cromossômicas</i>	32	10,5
Numéricas	31	10,2
Estruturais	1	0,3
<i>Anomalias Gênicas</i>	75	24,6
<i>Síndromes Clássicas</i>	45	14,7
Autossômica recessiva	12	3,9
Autossômica dominante	28	9,2
Ligada ao X	5	1,6
Defeito de <i>imprinting</i>	1	0,3
DM não síndrômica	29	9,5
Provável autossômica dominante	5	1,6
Provável ligada ao X	24	7,9
2. Multifatorial	4	1,3
3. Esporádico/desconhecido	4	1,3
4. Heterogêneo	3	1,0
5. Causas ambientais	67	22,0
6. DM indefinido	120	39,3
<i>Provável síndrome</i>	18	5,9
<i>Não identificado</i>	102	33,4
Total	305	100

4.2.1.2. APAE de Batatais: amostra selecionada

Após avaliação genético-clínica dos 305 indivíduos, 174 (57,9%) foram selecionados para estudo citogenético, sendo 109 (62,6%) do sexo masculino e 65 (37,4%) do sexo feminino (tabela III).

Quanto a classificação etiopatogênica, 29 (16,7%) eram afetados por DM leve, 132 (75,8%) por DM grave e 13 (7,5%) apresentaram ADNPM (Figura 2).

Tabela III – APAE Batatais

	<i>N</i> °	%
Indivíduos avaliados	305	100
Indivíduos selecionados para cariótipo	174	57,9

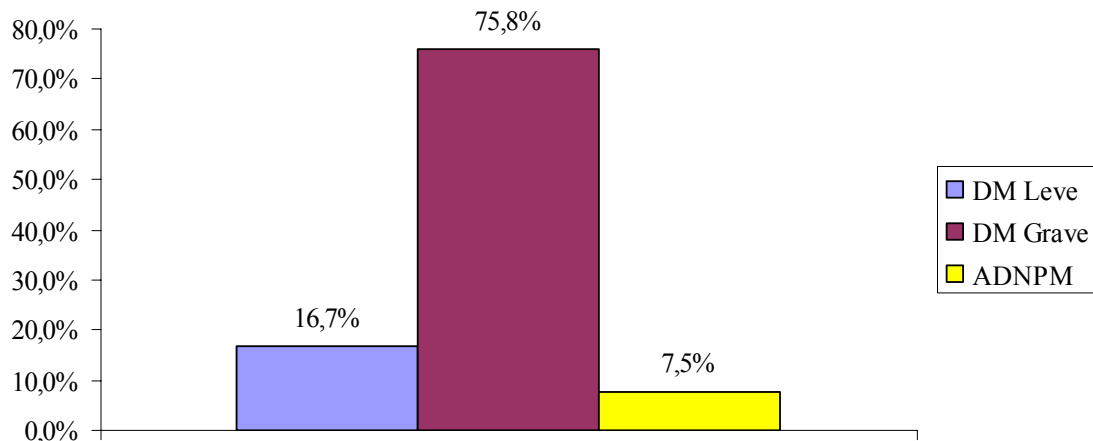


Figura 2 – Freqüências dos níveis de DM encontradas entre os 174 indivíduos selecionados para estudo citogenético na APAE de Batatais.

Quanto à classificação etiológica da DM realizada nos 174 pacientes selecionados para estudo citogenético da APAE de Batatais: 32 (18,4%) deles apresentaram DM de origem cromossômica, 26 (14,9%) devido a anomalias gênicas; 03 (1,7%) pacientes apresentaram DM de origem multifatorial; 02 (1,1%) eram de origem desconhecida, 01 (0,7%) apresentou DM de causa heterogênea e em 17 (9,8%) pacientes a DM foi devido a causas ambientais. Em 93 (53,4%) indivíduos a deficiência mental não pode ser definida (Tabelas IV e V).

Tabela IV - Classificação etiológica dos 174 indivíduos selecionados para exame citogenético na APAE de Batatais.

	N°	%
1. Causas Genéticas	58	33,3
<i>Anomalias Cromossômicas</i>	32	18,4
Numéricas	31	17,8
Estruturais	1	0,6
<i>Anomalias Gênicas</i>	26	14,9
Síndromes Clássicas	18	10,3
Autossômica recessiva	4	2,3
Autossômica dominante	11	6,3
Ligada ao X	3	1,7
Defeito de imprinting	1	0,6
DM não síndrômica	7	4,0
Provável autossômica dominante	1	0,6
Provável ligada ao X	6	3,4
2. Multifatorial	3	1,7
3. Esporádico/desconhecido	2	1,1
4. Heterogêneo	1	0,7
5. Causas ambientais	17	9,8
6. DM indefinido	93	53,4
<i>Provável síndrome</i>	57	32,7
<i>Não identificado</i>	36	22,4
Total	174	100

Tabela V - Diagnóstico clínico e etiológico dos 174 indivíduos portadores de DM selecionados para cariótipo na APAE de Batatais.

<i>Identificação</i>	<i>Sexo</i>	<i>Idade</i>	<i>Grau DM</i>	<i>Diag. Clínico</i>	<i>Diag. Etiológico</i>	<i>Observação</i>
A. S. B.	F	19	G	Síndrome Alcoólica Fetal	Ambiental	
A. R. B.	M	32	G	Síndrome de Seckel	Genética	Anomalia gênica/síndrome clássica/autossômica recessiva
A. D. B.	M	21	G	Síndrome Alcoólica Fetal Parcial	Ambiental	
A.S. T.	F	11	L	Associação de Vacterl	Multifatorial	
A. B. A.	F	15	L	DM + Dismorfias + História familiar	Genética	DM não síndromico/provável autossômico dominante
A. C. A.	F	33	G	Cromossomopatia	Genética	Anomalia cromossômica/triplo X em mosaico
A. L. S.	F	11	G	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
A. P. C. V.	F	7	RDNPM	Dismorfias + Paralisia Cerebral + Epilepsia + Microcefalia	Ambiental	Uso de Tegretol durante os primeiros 6 meses de gestação
A. P. V.	F	26	G	DM + Dismorfias	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
A. G.	M	23	G	DM + Microcefalia	DM Indefinido	Não identificado
A. L. S.	M	16	G	Baixa estatura + Dismorfias	DM Indefinido	Provável síndrome/ Síndrome de Costello
A. L. F. S.	M	24	G	Distúrbio de aprendizagem: Hiperratividade e alteração de comportamento + Dismorfias	DM Indefinido	Não identificado
A. L. T.	M	39	G	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
A. C. C.	F	15	L	Síndrome de Turner	Genética	Anomalia cromossômica
A. F. S.	M	14	G	Síndrome Alcoólica Fetal Parcial	Ambiental	
A. V. O.	M	40	G	DM + Paralisia Cerebral + Dismorfias	DM Indefinido	Não identificado
A. V. N.	M	20	G	DM + Epilepsia	DM Indefinido	Não identificado

<i>Identificação Sexo Idade Grau DM</i>				<i>Diag. Clínico</i>	<i>Diag. Etiológico</i>	<i>Observação</i>
B. R. O.	F	11	L	DM não sindromico	DM Indefinido	Não identificado
B. B.	M	17	G	Síndrome Velo-Cárdio-Facial	Genética	Anomalia gênica/síndrome clássica/autossômica dominante
B. D. B.	M	20	G	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
B. R. B. S.	F	8	L	Síndrome de Noonan	Genética	Anomalia gênica/síndrome clássica/autossômica dominante
B. M. C.	M	24	L	DM + Epilepsia	DM Indefinido	Não identificado
B. R. S.	M	18	G	Seqüela de Citotec / Prematuridade	Ambiental	
C. A. M. M.	F	27	G	DM + Distúrbio Psiquiátrico	DM Indefinido	Não identificado
C. A. N.	M	51	G	DM + Macroorquidismo	DM Indefinido	Provável síndrome
C. D. P. S.	M	19	G	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	Genética	Anomalia gênica/síndrome clássica/autossômica recessiva
C. P. C.	M	31	G	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
C. F. A.	F	17	G	Cromossomopatia	Genética	Anomalia cromossômica/numérica/trissomia do 8 em mosaico
C. R. V.	F	17	G	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	Genética	Anomalia gênica/síndrome clássica/autossômica recessiva
C. C. M.	M	9	G	Microdolicocefalia + Baixa estatura + Cisto de fossa posterior	DM Indefinido	Provável síndrome/Cranioestenose
C. H. T.	M	32	G	DM + Microcefalia	Ambiental	Seqüela de Encefalopatia Hipóxico- isquêmica
C. M.	F	66	G	DM + Dismorfias	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Down Like, tipo Ahlbom-Goetz ou Síndrome de Wilson-Brookshire
C. O. V.	M	18	G	DM Pura + História Familiar	Genética	DM não sindrômico/provável ligado ao X
C. L. C. M.	M	17	G	Cranioestenose + Hipogenitalismo	DM Indefinido	Provável síndrome/Cranioestenose
D. C. S.	F	19	G	Anóxia	Ambiental	

<i>Identificação Sexo Idade Grau DM</i>				<i>Diag. Clínico</i>	<i>Diag. Etiológico</i>	<i>Observação</i>
D. O. B.	M	24	G	DM + Dismorfias	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Shprintzen-Golberg
D. J. S.	F	15	G	Microcefalia Secundária a insulto perinatal	Ambiental	Cariótipo 46,XX/46,XY
D. B.O.	M	45	G	Paralisia Cerebral + Microcefalia + Epilepsia + Macroorquidismo	Ambiental	Anóxia
D. A. S.	M	8	RDNPM	Telecanto + Epicanto	DM Indefinido	Provável síndrome/Coffin Lowry ou Síndrome de Microdeleção
E. L.	M	36	G	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
E. T. F.	M	17	G	DM	DM Indefinido	Não identificado
E. F. V.	M	34	G	DM + Distúrbio Psiquiátrico	DM Indefinido	Não identificado
E. C. M. A.	F	25	G	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
E. M.	F	42	G	DM + Distúrbio de linguagem	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
E. S. B.	F	22	G	DM + Dismorfias	DM Indefinido	Provável síndrome/Velo-Cardio-Facial
E.S.	F	28	G	DM + Microcefalia + Dismorfias	DM Indefinido	Não identificado
E. R. A. M.	M	28	G	Possível Síndrome	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
F. M. S.	F	35	G	DM + Dismorfias + Alteração visual	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Borgeson-Frossman-Lehmann
F. A. V.	M	37	G	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
F. C. R.	M	33	G	Microcefalia + Tetraparesia espástica	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Seckel
F. P. A.	F	12	G	Síndrome de Rubinstein-Taybi	Genética	Anomalia gênica/síndrome clássica/autossômica dominante
F. T.M.	M	9	G	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
F. D. E. A.	F	23	G	DM + Dismorfias	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
G. F.	M	12	G	Síndrome de Prader-Willi	Genética	Anomalia gênica/ síndrome clássica/defeito de imprinting

<i>Identificação</i>				<i>Sexo</i>	<i>Idade</i>	<i>Grau DM</i>	<i>Diag. Clínico</i>	<i>Diag. Etiológico</i>	<i>Observação</i>
G. C. O.	F	32	G				Síndrome Gênica a esclarecer	DM Indefinido	Provável Síndrome/ Borjeson-frossman-lehamann
G. A. L.	M	12	RDNPM				DM + Epilepsia	DM Indefinido	Não identificado
G. A.	M	14	G				DM + Dismorfias + Microcefalia	DM Indefinido	Não identificado
G. A. T.	M	58	G				DM Pura	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
G. M. B.	M	10	L				Hipertelorismo de Teebi	Genética	Anomalia gênica/síndrome clássica/autossômica dominante
G. P. S.	M	18	G				DM Pura	Genética	DM não síndromico/provável ligado ao X
G. R. S.	M	18	G				DM + Valgismo cubital	DM Indefinido	Não identificado
G. H. A. S.	M	9	RDNPM				Baixa estatura + Fenda Lábio-Palatina + Surdez	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
H. P.	F	45	G				DM + Dismorfias	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
I. J. C.	M	9	L				Associação de Vacterl com Hidrocefalia	Genética	Anomalia gênica/síndrome clássica/ligado ao X
I. H. R.	F	23	G				Cromossomopatia	Genética	Anomalia cromossômica/presença de fragmento em mosaico
I. R. V.	M	37	G				DM + Dismorfias + Epilepsia	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
J. L. O.	M	17	G				DM + Dismorfias faciais	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
J. M. C.	M	15	G				Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
J. W. T.	M	19	G				DM + Dismorfias	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
J. D. S. P.	F	46	G				Microcefalia + Surdez Neurosensorial	DM Indefinido	Provável síndrome
J. D. B. S.	F	52	G				DM + Dismorfias	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
J. B. O.	M	46	G				Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
J. B. F.	M	63	G				DM + Dismorfias	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Down Like, tipo Ahlbom-Goetz

<i>Identificação</i>	<i>Sexo</i>	<i>Idade</i>	<i>Grau DM</i>	<i>Diag. Clínico</i>	<i>Diag. Etiológico</i>	<i>Observação</i>
J. P. N. F.	M	14	G	Síndrome de Asperger	Heterogêneo	
J. L. G.	M	13	G	DM + Fenda Palatina	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
J. L. J. R.	M	22	G	Microcefalia + Epicanto + Face alongada + Gastrosquise	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
J. D. S.	M	31	G	DM + Ausência de fala + Sinais autísticos	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
J. F. S.	M	31	G	Seqüela de Toxoplasmose	Ambiental	
J. M. B. R.	M	13	L	Cromossomopatia	Genética	Anomalia cromossômica/numérica/duplo Y
J. R. P.	M	47	G	DM	DM Indefinido	Não identificado
J. R.C.	M	37	G	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
J. R.	M	39	G	DM + Epilepsia	Genética	DM não síndrômico/provável ligado ao X
J. O. V.	M	13	G	DM + Distúrbio Psiquiátrico	DM Indefinido	Não identificado
J. C. B.	M	16	G	Síndrome de Aarskog	Genética	Anomalia gênica/síndrome clássica/ligado ao X
L. D. B.	F	6	RDNPM	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
L. B. S. N.	F	7	RDNPM	Microcefalia + Dismorfias	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
L. H. O.	M	13	G	DM + Microcefalia + Doença de Hirschsprung	Genética	Anomalia gênica/síndrome clássica/autossômica dominante
L. G. T.	M	28	G	Síndrome de Down	Genética	anomalia cromossômica/trissomia livre
L. B. S.	M	19	G	DM + Macroorquidismo	DM Indefinido	Provável síndrome
L. S. M.	M	10	L	Prematuridade	Ambiental	
L. M.	F	19	L	Prematuridade	Ambiental	
L. R. B. S.	F	17	G	Síndrome de Noonan	Genética	Anomalia gênica/síndrome clássica/autossômica dominante

<i>Identificação</i>				<i>Sexo</i>	<i>Idade</i>	<i>Grau DM</i>	<i>Diag. Clínico</i>	<i>Diag. Etiológico</i>	<i>Observação</i>
L. D. P.	F	24	G				Microcefalia + Surdez neurossensorial	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
L. D. A. L.	M	14	L				DM + Malformações	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
L. A. M.	M	49	G				Face acromegálica + Macroorquidismo	Genética	Anomalia gênica/síndrome clássica/ligado ao X
L. F. P.	M	31	G				DM+ Macroorquidismo+ história familiar	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
L. F. S. P.	M	7	RDNPM				Malformação de coluna vertebral Embriopatia diabética	Ambiental	
L. F. L. Z.	M	19	G				DM + Malformações + Atraso na fala	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
L. O. O.	M	14	G				DM + Nefrose + Microcefalia	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
L. R. C.	M	37	G				Paralisia Cerebral + Tetraparesia espástica + Coreoatetose + epilepsia	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
L. E. S. M.	M	19	L				DM + Obesidade + Hipotonia	Genética	DM não sindrômico/provável ligado ao X
M. F. F.	M	19	L				Tetraparesia Espástica + Dismorfias	DM Indefinido	Provável síndrome
M. A. J.	M	36	G				DM + Epilepsia	DM Indefinido	Não identificado
M. H. G.	F	17	G				Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
M. S.	M	24	L				DM	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
M. J. S.	F	51	G				Sequela de Acidente Vascular Cerebral	Ambiental	
M. J. F.	F	32	G				DM + Dismorfias	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
M. M. S.	F	44	G				DM + Macrocefalia	DM Indefinido	Não identificado
M. P. A.	F	13	G				Cromossomopatia	Genética	Anomalia cromossômica/numérica/cromossomo derivativo t(14;3)
M. S. A.	F	51	G				DM + Dismorfias	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção

<i>Identificação</i>				<i>Sexo</i>	<i>Idade</i>	<i>Grau DM</i>	<i>Diag. Clínico</i>	<i>Diag. Etiológico</i>	<i>Observação</i>
M. V. O.	F	7	L				Síndrome de Kabuki	Esporádico	
M. F. S.	M	13	L				DM + Dismorfias	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
M. G. C.	M	7	RDNPM				Pit pré-auricular + Hipospádia peniana	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
M. R.	M	17	G				DM Pura	Genética	DM não sindrômico/provável ligado ao X
M. H. R.	M	10	G				Síndrome Alcoólica Fetal	Ambiental	
M. R.C.	M	14	L				Cromossomopatia	Genética	Anomalia cromossômica/numérica/48,XXYY
M. J. M.	M	16	G				DM + Distúrbio de Comportamento	DM Indefinido	Não identificado
M. G. S.	F	13	G				Síndrome de Cornélia de Lange	Genético	Anomalia gênica/ síndrome clássica/autossômica/autossômica dominante
N. S. A.	F	13	RDNPM					DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Angelman
N. A. R.	F	43	G				Microcefalia + Dismorfias Síndrome de Seckel	Genética	Anomalia gênica/ síndrome clássica/autossômica recessiva
P. B.	F	20	G				Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
P.C. S.	F	18	G				DM + Microcefalia + Face típica (dorso nasal largo)	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
P. M. P.	F	31	G				DM	DM Indefinido	Não identificado
P. R. B.	M	17	G				Cromossomopatia	Genética	Anomalia cromossômica/estrutural/cromossomo 7 em anel
P. R. R. S.	M	27	L				DM + Baixa estatura	DM indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
P. S. V.	M	17	L				Epilepsia Dismorfias:Seqüela de lesão do sistema nervoso central	Esporádico	
P. J. F. C.	F	15	G				Síndrome de Willians	Genética	Anomalia gênica/ síndrome clássica/autossômica dominante
R. B. S.	M	15	G				DM + Microcefalia + Problema na fala	DM Indefinido	Não identificado

<i>Identificação</i>				<i>Sexo</i>	<i>Idade</i>	<i>Grau DM</i>	<i>Diag. Clínico</i>	<i>Diag. Etiológico</i>	<i>Observação</i>
R. H.P.	M	15	L				DM+ Fenda labial + Sopro	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
R. P. C.	M	11	L				DM Pura	Genética	DM não sindrômico/provável ligado ao X
R. C. L.	M	29	G				DM + Epilepsia	DM Indefinido	Não identificado
R. S.	F	23	G				Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
R. H. F.	M	29	L				DM + sinais autísticos like	Multifatorial	
R.A. N.	M	32	G				Tetralogia de Fallot + Macrocefalia + Macroorquidia	DM Indefinido	Provável Síndrome/Síndrome de Microdeleção
R. O. B.	M	14	L				DM + Epilepsia	DM Indefinido	Não identificado
R. P. F.	M	17	G				DM + Cardiopatia + Dismorfias + Escoliose	DM Indefinido	Provável síndrome/ Velo-Cárdio-Facial
R. A. R.	F	16	G				DM + Dismorfias	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
R. A. S.	M	17	G				Cifoescoliose + Dismorfias + Macroorquidismo	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Moebius
R. A.	M	15	G				DM	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
R. T.	M	24	G				DM	DM Indefinido	Não identificado
R. C.S.	M	7	L				Baixa estatura + Dismorfias	DM Indefinido	Provável síndrome/ Síndrome de Noonan
R. C.	F	33	G				Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
R. L.	F	35	G				Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
R. F. A.	F	27	L				Cromossomopatia	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia do 9 em mosaico
R. A. P.	F	8	L				Hidrocefalia Congênita	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
S. A. S. A.	M	26	G				DM + Face alongada	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Willian

<i>Identificação Sexo Idade Grau DM</i>				<i>Diag. Clínico</i>	<i>Diag. Etiológico</i>	<i>Observação</i>
S. O. M.	M	11	G	Síndrome de Willians	Genética	Anomalia gênica/ síndrome clássica/autossômica dominante
S. P. R.	M	65	G	Tetraparesia espástica + surdez	DM Indefinido	Não identificado
S. M. M. P.	F	44	G	DM + Epilepsia	DM Indefinido	Não identificado
S. R. S.	M	22	G	DM	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
S. S.	F	33	G	DM	DM Indefinido	Não identificado
S. B. R.	F	12	G	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
T. N.	F	17	G	Prematuridade	Ambiental	
T. C. P.	F	14	G	DM + História Familiar	DM Indefinido	Não identificado
T. R.	F	19	L	Distúrbio de Aprendizagem	DM Indefinido	Não identificado
T. C.	F	24	G	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
T. O. J.	M	50	G	Tetraparesia espástica + Epilepsia	DM Indefinido	Não identificado
T. E. M.	F	45	G	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
T. C. B.	F	16	L	DM	DM Indefinido	Não identificado
T. A. B.	M	21	G	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
T. H. S. R.	M	9	RDNPM	Cardiopatia Congênita + Desvio radial das mãos	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
T. R.	M	33	G	DM + História Familiar	DM Indefinido	Não identificado
V. A. B.	M	42	G	DM	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
V. C. G.	M	23	G	Fenda Palatina + Sopro	DM Indefinido	Provável síndrome/ Velo-Cárdio-Facial
V. Z. G.	F	25	G	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre

<i>Identificação Sexo Idade Grau DM</i>				<i>Diag. Clínico</i>	<i>Diag. Etiológico</i>	<i>Observação</i>
V.L. V.	F	37	G	DM + Baixa estatura	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
V. A. V.	M	48	G	DM	DM Indefinido	Não identificado
V. H. G. S.	M	10	RDNPM	Possível Síndrome	DM Indefinido	Provável síndrome/Coffin Lowry
V. W. S. R.	M	9	RDNPM	Prematuridade	Ambiental	
V. M. F.	F	8	RDNPM	Associação de Vacterl	Multifatorial	
W. S. V.	M	25	G	DM	DM Indefinido	Não identificado
W. A. R.*	M	12	G	Aniridia Congênita	Genética	Anomalia gênica/ síndrome clássica/autossômica dominante
W. R.*	M	11	G	Aniridia Congênita	Genética	Anomalia gênica/ síndrome clássica/autossômica dominante
W. S. G.	M	19	G	DM + Epilepsia	DM Indefinido	Não identificado

* Os pacientes são irmãos.

4.2.1.3. APAE de Altinópolis - amostra total

A avaliação genético-clínica realizada na APAE de Altinópolis pela Dra. Lisandra Mesquita, compreendeu 107 indivíduos afetados por deficiência mental, sendo 57 (53,3%) deles do sexo masculino e 50 (46,7%) do sexo feminino.

Quanto a classificação etiopatogênica, 08 (7,5%) deles apresentaram DM leve, 94 (87,8%) DM grave, e em 05 (4,7%) indivíduos não foi possível estimar o grau de DM devido a faixa etária, classificando-os assim, como portadores ADNPM (Figura 3).

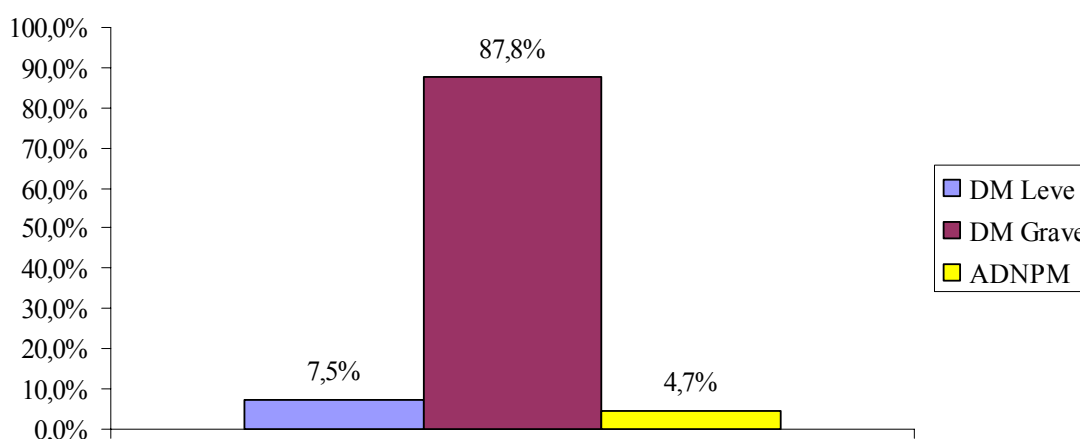


Figura 3 – Frequências dos níveis de DM encontradas entre os 107 indivíduos avaliados na APAE de Altinópolis.

Quanto à classificação etiológica da DM realizada nos 107 pacientes: 16 (14,9%) deles apresentaram DM de origem cromossômica, 19 (17,8%) devido a anomalias gênicas; 01 (0,9%) apresentou DM de origem desconhecida, 2 (1,9%) devido a causas heterogêneas e 43 (40,2%) de causas ambientais. Em 26 (24,3%) indivíduos a deficiência mental não pode ser definida (Tabela VI).

Tabela VI – Classificação etiológica dos 107 indivíduos avaliados na APAE de Altinópolis.

	Nº	%
1. Causas Genéticas	35	32,7
<i>Anomalias Cromossômicas</i>	16	14,9
Numéricas	13	12,1
Estruturais	3	2,8
<i>Anomalias Gênicas</i>	19	17,8
<i>Síndromes Clássicas</i>	8	7,5

	N°	%
Autossômica recessiva	6	5,6
Ligada ao X	2	1,9
DM não síndrômica	11	10,3
Provável autossômica recessiva	1	0,9
Provável autossômica dominante	7	6,6
Provável ligada ao X	3	2,8
2. Multifatorial	0	0
3. Esporádico/desconhecido	1	0,9
4. Heterogêneo	2	1,9
5. Causas ambientais	43	40,2
6. DM indefinido	26	24,3
<i>Provável síndrome</i>	5	4,7
<i>Não identificado</i>	21	19,6
Total	107	100

4.2.1.4. APAE de Altinópolis - amostra selecionada

Após a avaliação dos 107 indivíduos, 54 (50,5%) foram selecionados para estudo citogenético, dos quais 32 (59,3%) eram do sexo masculino e 22 (40,7%) do sexo feminino (tabela VII).

Tabela VII – APAE Altinópolis

	N°	%
Indivíduos avaliados	107	100
Indivíduos selecionados para cariótipo	54	50,5

Quanto à classificação etiopatogênica, 03 (5,6%) indivíduos apresentaram DM leve, 50 (92,6%) eram afetados por DM grave e 01 (1,8%) deles foi diagnosticado com ADNPM (Figura 4).

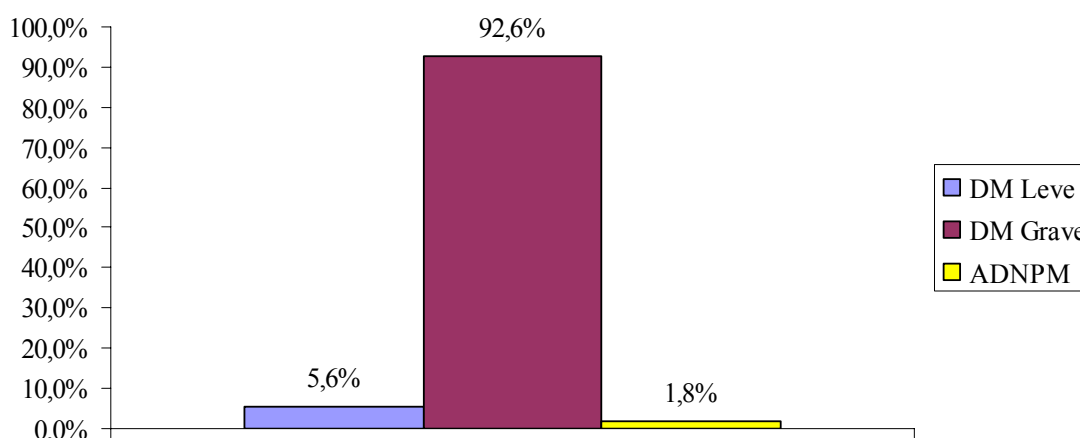


Figura 4 – Frequências dos níveis de DM encontradas entre os 54 indivíduos selecionados para estudo citogenético na APAE de Altinópolis.

Quanto à classificação etiológica da DM realizada nos 54 pacientes selecionados para estudo citogenético: 16 (29,6%) deles apresentaram DM de origem cromossômica, 09 (16,7%) foi devido a anomalias gênicas e em 12 (22,2%) a DM teve causas ambientais. Em 17 (31,5%) indivíduos a deficiência mental não pode ser definida (Tabelas VIII e IX).

Tabela VIII – Classificação etiológica dos 54 indivíduos selecionados para exame citogenético na APAE de Altinópolis.

	Nº	%
1. Causas Genéticas	25	46,3
<i>Anomalias Cromossômicas</i>	16	29,6
Numéricas	13	24,1
Estruturais	3	5,5
<i>Anomalias Gênicas</i>	9	16,7
<i>Síndromes Clássicas</i>	3	5,5
Autossômica recessiva	1	1,8
Ligada ao X	2	3,7
<i>DM não sindrômica</i>	6	11,1
Provável autossômica recessiva	1	1,8
Provável autossômica dominante	4	7,4
Provável ligada ao X	1	1,8
2. Multifatorial	0	0
3. Esporádico/desconhecido	0	0
4. Heterogêneo	0	0
5. Causas ambientais	12	22,2

Metodologia

	N°	%
6. DM indefinido	17	31,5
<i>Provável síndrome</i>	6	11,1
<i>Não identificado</i>	11	20,4
Total	54	100

Tabela IX - Diagnóstico clínico e etiológico dos 54 indivíduos portadores de DM selecionados para cariótipo na APAE de Altinópolis.

<i>Identificação Sexo Idade Grau DM</i>				<i>Diag. Clínico</i>	<i>Diag. Etiológico</i>	<i>Observação</i>
A.O.P	M	20	Grave	DM + Face Acromegálica + Macroorquidismo	Genética	Anomalia gênica /síndrome clássica/ligado ao X
A.R.S.	M	54	Grave	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
A.M.S.	M	18	Grave	DM Pura + História Familiar	Genética	Anomalia gênica /DM não sindrômica/provável autossômica dominante
A.A.C.	M	18	Grave	Síndrome do X-Frágil	Genética	Anomalia gênica / síndrome clássica/ligado ao X
A.F.O.	M	28	Grave	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
A.C.C.	F	15	Grave	Anóxia	Ambiental	Encefalopatia hipóxico-esquêmica
B.O.R.	M	9	Grave	Anóxia	Ambiental	Encefalopatia hipóxico-esquêmica
B.S.	F	15	Leve	DM	DM Indefinido	Não identificado
C.E.G.	M	11	Grave	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
C.D.P.	M	29	Grave	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
D.M.O.	F	28	Grave	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
D.A.M.	M	12	Grave	DM + Dismorfias	DM Indefinido	Provável síndrome - Síndrome de AARSKOG
D.F.S.	F	11	Grave	Cromossomopatia	Genética	Anomalia cromossômica/estrutural /duplicação 3q
E.B.V.	M	42	Grave	DM	DM Indefinido	Não identificado
E.C.S.	F	25	Grave	Anóxia	Ambiental	Encefalopatia hipóxico-esquêmica
E.R.S.	M	20	Grave	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
E.A.S.	F	14	Grave	Provável Síndrome	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome Tricô-Rino-Falangeana
G.A.O.	M	9	Grave	DM Pura + História Familiar	Genética	Anomalia gênica /DM não sindrômica/ provável autossômica dominante

<i>Identificação Sexo Idade Grau DM</i>				<i>Diag. Clínico</i>	<i>Diag. Etiológico</i>	<i>Observação</i>
H.D.M.R.	M	13	Grave	Provável Síndrome	DM Indefinido	Provável Síndrome/Síndrome Coffin-Lowry
I.G.S.	F	28	Grave	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
J.B.R.	F	14	Grave	Cromossomopatia	Genética	Anomalia cromossômica/estrutural/derivado 22q/herança paterna
J.R.S.	M	12	Grave	Infeção pós-natal	Ambiental	Infeção pós-meningite
J.V.F.S.	M	12	Grave	Anóxia	Ambiental	Encefalopatia hipóxico-esquêmica
J.R.J.	F	13	Leve	DM	DM Indefinido	Não identificado
J.A.G.A.	M	15	Grave	DM	DM Indefinido	Não identificado
J.C.O.	M	60	Grave	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
K.V.	F	15	Grave	DM Pura + História Familiar	Genética	Anomalia gênica /DM não sindrômica/provável autossômica recessiva
L.R.	F	66	Grave	DM	DM Indefinido	Não identificado
L.C.P.	M	14	Grave	DM Pura + História Familiar	Genética	Anomalia gênica /DM não sindrômica/ligada ao X
L.G.M.	M	13	Grave	Hipóxia Intra-útero	Ambiental	Encefalopatia Hipóxico-esquêmica
L.R.S.	M	15	Grave	DM	DM Indefinido	Não identificado
L.A.M.	F	54	Grave	DM	DM Indefinido	Não identificado
M.D.S.	M	34	Grave	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
M.A.V.S.	F	36	Grave	DM + Dismorfias	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Angelman
M.S.S.	F	46	Grave	DM	DM Indefinido	Não identificado
M.F.L.	F	16	Grave	Anóxia Neonatal	Ambiental	Encefalopatia Hipóxico-esquêmica
M.F.R.	F	3	ADNPM	Cromossomopatia	Genética	Anomalia cromossômica/estrutural – derivado 22q/herança paterna

<i>Identificação Sexo Idade Grau DM</i>				<i>Diag. Clínico</i>	<i>Diag. Etiológico</i>	<i>Observação</i>
M.A.S.	F	18	Grave	Prematuridade	Ambiental	
N.P.S.	F	17	Grave	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
P.O.P.	M	5	Grave	Anóxia Intra-útero	Ambiental	Encefalopatia Hipóxico-esquêmica
P.S.F.	M	35	Grave	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
R.F.L.	F	7	Grave	Provável Síndrome	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Rett
R.T.	M	20	Grave	DM Pura + História Familiar	Genética	Anomalia gênica /DM não sindrômica/provável autossômica dominante
R.L.D.F.	M	53	Grave	DM	DM Indefinido	Não identificado
R.N.	M	6	Grave	Toxoplasmose Congênita	Ambiental	
T.F.S.	M	11	Grave	DM + Tetralogia de Fallot	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Willians
T.M.O.	F	18	Grave	Síndrome de Pitt Rogers	Genética	Anomalia gênica/síndrome clássica/autossômica recessiva
T.D.E.	F	10	Leve	DM	Genética	Anomalia gênica /DM não sindrômica/provável autossômica dominante
T.C.S.	M	6	Grave	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
V.L.S.O.	F	11	Grave	DM	DM Indefinido	Não identificado
V.D.R.	M	40	Grave	DM	DM Indefinido	Não identificado
W.A.E.C.	M	10	Grave	Síndrome Alcoólica Fetal	Ambiental	
W.L.N.	M	18	Grave	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
W.B.C.	M	15	Grave	Anóxia Neonatal	Ambiental	Encefalopatia Hipóxico-esquêmica

4.2.1.5. APAE de Serrana - amostra total

A avaliação genético-clínica realizada na APAE de Serrana, também feita pela Dra. Lisandra Mesquita, compreendeu 93 indivíduos afetados por deficiência mental, sendo 57 (61,3%) deles do sexo masculino e 36 (38,7%) do sexo feminino.

Após classificação etiopatogênica dos indivíduos, 04 (4,3%) foram diagnosticados com DM leve e 78 (83,9%) com DM grave. Em 11 (11,8%) indivíduos não foi possível estimar o grau de DM devido à faixa etária, sendo diagnosticados como portadores de ADNPM (Figura 5).

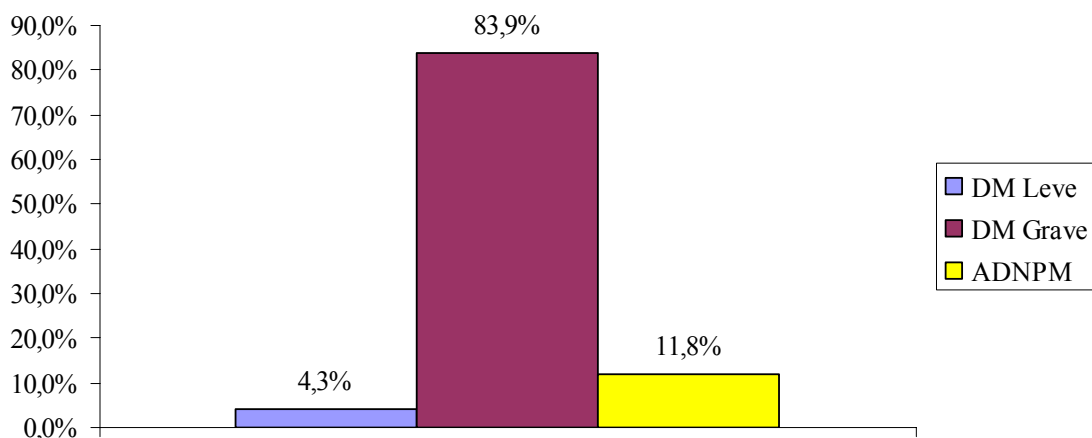


Figura 5 – Frequências dos níveis de DM encontradas entre os 93 indivíduos avaliados na APAE de Serrana.

Quanto à classificação etiológica da DM realizada nos 93 pacientes da APAE de Serrana: 12 (12,9%) deles apresentaram DM de origem cromossômica, 10 (10,7%) devido a anomalias gênicas; 01 (1,1%) apresentou DM de origem multifatorial, 02 (2,1%) devido a causas desconhecidas; em 05 (5,4%) deles a DM foi devido a causas heterogêneas e 42 (45,2%) a causas ambientais. Em 21 (22,6%) indivíduos a deficiência mental não pode ser definida (Tabela X).

Tabela X – Classificação etiológica dos 93 indivíduos avaliados na APAE de Serrana.

	N°	%
1. Causas Genéticas	22	23,6
<i>Anomalias Cromossômicas</i>	12	12,9
Numéricas	11	11,8
Estruturais	1	1,1
<i>Anomalias Gênicas</i>	10	10,7
Síndromes Clássicas	8	8,5
Autossômica recessiva	6	6,3
Autossômica dominante	1	1,1
Defeito de imprinting	1	1,1
DM não síndrômica	2	2,2
Provável autossômica dominante	1	1,1
Provável ligada ao X	1	1,1
2. Multifatorial	1	1,1
3. Esporádico/desconhecido	2	2,1
4. Heterogêneo	5	5,4
5. Causas ambientais	42	45,2
6. DM indefinido	21	22,6
<i>Provável síndrome</i>	2	2,1
<i>Não identificado</i>	19	20,5
Total	93	100

4.2.1.6. APAE de Serrana - amostra selecionada

Após análise genético-clínica de 93 indivíduos afetados por deficiência mental, 37 (39,8%) deles foram selecionados para estudo citogenético, sendo 25 (67,6%) do sexo masculino e 12 (32,4%) do sexo feminino (Tabela XI).

Tabela XI – APAE Serrana

	N°	%
Indivíduos avaliados	93	100
Indivíduos selecionados para cariótipo	37	39,8

Quanto à classificação etiopatogênica dos 37 indivíduos, 02 (5,4%) eram afetados por DM leve, 30 (81,1%) apresentaram DM grave e 05 (13,5%) deles foram diagnosticados com ADNPM (Figura 6).

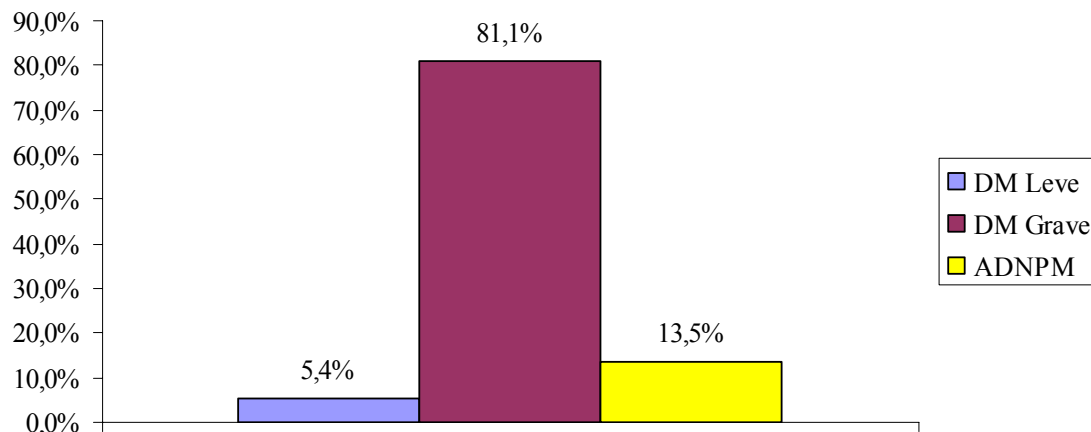


Figura 6 – Frequências dos níveis de DM encontradas entre os 37 indivíduos selecionados para estudo citogenético na APAE de Serrana.

Após classificação etiológica da DM realizada nos 37 pacientes selecionados para estudo citogenético na APAE de Serrana: 12 (32,4%) deles apresentaram DM de origem cromossômica, 03 (8,1%) devido a anomalias gênicas; 01 (2,7%) apresentou DM de origem multifatorial; em 04 (10,8%) deles a DM foi devido a causas heterogêneas e 07 (18,9%) de causas ambientais. Em 10 (27,1%) indivíduos a deficiência mental não pode ser definida (Tabelas XII e XIII).

Tabela XII – Classificação etiológica dos 37 indivíduos selecionados para exame citogenético na APAE de Serrana.

	Nº	%
1. Causas Genéticas	15	40,5
<i>Anomalias Cromossômicas</i>	12	32,4
Numéricas	11	29,7
Estruturais	1	2,7
<i>Anomalias Gênicas</i>	3	8,1
Síndromes Clássicas	2	5,4
Autossômica recessiva	2	5,4
DM não síndrômica	1	2,7
Provável ligada ao X	1	2,7

Metodologia

	N°	%
2. Multifatorial	1	2,7
3. Esporádico/desconhecido	0	0
4. Heterogêneo	4	10,8
5. Causas ambientais	7	18,9
6. DM indefinido	10	27,1
Provável síndrome	3	8,1
Não identificado	7	18,9
Total	37	100

Tabela XIII - Diagnóstico clínico e etiológico dos 37 indivíduos portadores de DM selecionados para cariótipo na APAE de Serra.

<i>Identificação</i>	<i>Sexo</i>	<i>Idade</i>	<i>Grau DM</i>	<i>Diag. Clínico</i>	<i>Diag. Etiológico</i>	<i>Observação</i>
A.J.G.	M	41	Grave	DM + Epilepsia	DM Indefinido	Não identificado
A.M.S.	F	20	Grave	Dandy-Walker	Heterogêneo	Malformação primária do SNC
A.S.S.	F	13	Grave	DM + Dismorfias	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Microdeleção
B.B.	M	17	Grave	Sequência de Moebius	Heterogêneo	
B.H.P.S.	M	15	Grave	Dandy-Walker	Heterogêneo	Malformação primária do SNC
C.A.R.N.	F	47	Grave	DM	DM Indefinido	Não identificado
C.H.R.	M	34	Leve	DM + Dismorfias discretas	DM Indefinido	Não identificado
D.S.C.	F	33	Grave	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
D.C.C.	M	5	ADNPM	Síndrome Alcoólica Fetal	Ambiental	
E.C.S.	F	16	Grave	DM	DM Indefinido	Não identificado
E.C.G.	M	22	Grave	DM Pura + História familiar	Genética	Anomalia gênica/ DM não sindrômico/ provável/ligado ao X
F.M.S.	M	8	Grave	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
G.C.G.R.	M	13	Grave	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
G.R.S.	M	11	Grave	Prematuridade	Ambiental	
J.N.C.	M	11	Grave	Prematuridade	Ambiental	
J.L.F.	M	15	Grave	Provável Síndrome	DM Indefinido	Provável síndrome/Rubinstein Taybi
J.V.S.S.	M	9	Grave	Cromossomopatia	Genética	Anomalia cromossômica/ adição no cromossomo 11p
K.C.M.	F	25	Grave	Microcefalia + Hidrocefalia Congênita	Multifatorial	Malformação de Chiari tipo II

<i>Identificação</i>	<i>Sexo</i>	<i>Idade</i>	<i>Grau DM</i>	<i>Diag. Clínico</i>	<i>Diag. Etiológico</i>	<i>Observação</i>
L.T.S.	M	25	Grave	Anóxia Neonatal	Ambiental	Encefalopatia Hipóxico-esquêmica
L.G.P.	M	31	Grave	Síndrome Alcoólica Fetal	Ambiental	
L.M.S.	M	12	Grave	Síndrome de Carpenter	Genética	Anomalia gênica/síndrome clássica/autossômica recessiva
L.V.P.M.	F	8	Grave	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
L.G.S.B.	M	18	Grave	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
M.C.P.	F	41	Grave	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
M.E.A.	F	4	ADNPM	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
M.S.S.	M	3	ADNPM	Sequela de Meningite	Ambiental	
M.N.M.	M	8	Grave	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
P.F.B.J.S.	M	18	Grave	Dandy-Walker	Heterogêneo	Malformação primária do SNC
R.R.Z.	F	5	ADNPM	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
R.B.S.	M	20	Grave	Síndrome de Seckel	Genética	Anomalia gênica/ síndrome clássica /autossômica recessivo
R.S.	M	29	Leve	DM + Epilepsia	DM Indefinido	Não identificado
R.A.S.C.	M	33	Grave	DM	DM Indefinido	Não identificado
S.C.	M	51	Grave	DM	DM Indefinido	Não identificado
S.F.C.	F	21	Grave	Anóxia	Ambiental	Encefalopatia Hipóxico-esquêmica
V.C.B.	M	4	ADNPM	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
V.H.S.C.	M	5	Grave	Síndrome de Down	Genética	Anomalia cromossômica/trissomia livre
V.S.G.	F	20	Grave	Provável Síndrome	DM Indefinido	Provável síndrome/Síndrome de Albright

4.2.1.7. APAES de Batatais, Altinópolis e Serrana - amostra total

Ao todo, foram avaliados 505 indivíduos afetados por deficiência mental provenientes das APAEs de Batatais, Altinópolis e Serrana, sendo 304 (60,2%) deles do sexo masculino e 201 (39,8%) do sexo feminino.

Após classificação etiopatogênica dos 505 indivíduos, 107 (21,2%) apresentaram DM leve e 357 (70,7%) deles DM grave. Em 41 (8,1%) indivíduos não foi possível estimar o grau de DM devido à faixa etária, dessa forma eles foram classificados como portadores de ADNPM (Figura 7).

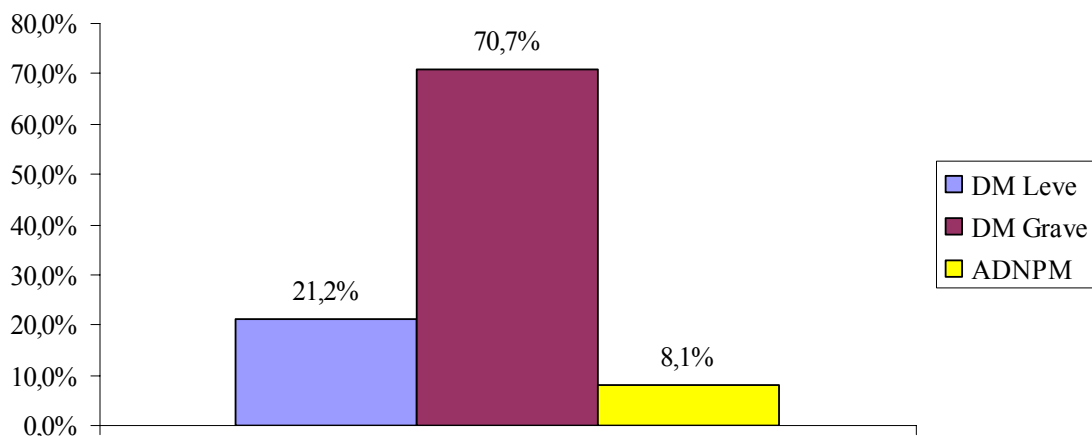


Figura 7 – Frequências dos níveis de DM encontradas entre os 505 indivíduos avaliados nas APAEs de Batatais, Altinópolis e Serrana.

Os 505 indivíduos afetados por deficiência mental foram classificados também quanto à etiologia dessa condição: 60 (11,9%) apresentaram DM devido a anomalias cromossômicas; 104 (20,6%) a anomalias gênicas; em 05 (1,0%) indivíduos a DM foi devido a causas multifatoriais; 07 (1,4%) apresentaram DM de origem desconhecida; 10 (2,0%) indivíduos com DM de origens heterogêneas e 152 (30,1%) indivíduos a DM foi devido a causas ambientais. Em 167 (33,1%) indivíduos a deficiência mental não pode ser definida (Tabela XIV).

Tabela XIV – Classificação etiológica dos 505 indivíduos avaliados nas APAEs de Batatais, Altinópolis e Serrana.

	N°	%
1. Causas Genéticas	164	32,5
<i>Anomalias Cromossômicas</i>	60	11,9
Numéricas	55	10,9
Estruturais	5	1,0
<i>Anomalias Gênicas</i>	104	20,6
Síndromes Clássicas	62	12,2
Autossômica recessiva	24	4,7
Autossômica dominante	29	5,7
Ligada ao X	7	1,4
Defeito de <i>imprinting</i>	2	0,4
DM não síndrômica	42	8,3
Provável autossômica recessiva	1	0,2
Provável autossômica dominante	13	2,6
Provável ligada ao X	28	5,5
2. Multifatorial	5	1,0
3. Esporádico/desconhecido	7	1,4
4. Heterogêneo	10	2,0
5. Causas ambientais	152	30,1
6. DM indefinido	167	33,1
<i>Provável síndrome</i>	25	5,0
<i>Não identificado</i>	142	28,1
Total	505	100

4.2.1.8. APAEs Batatais, Altinópolis e Serrana - amostra selecionada

Após a avaliação genético-clínica realizada em 505 indivíduos afetados por deficiência mental, 265 (52,5%) indivíduos foram selecionados para estudo citogenético, sendo 166 (62,6%) deles do sexo masculino e 99 (37,4%) do sexo feminino (Tabela XV).

Tabela XV- APAEs Batatais, Altinópolis e Serrana

	N°	%
Indivíduos avaliados	505	100
Indivíduos selecionados para cariótipo	265	52,5

Quanto à classificação etiopatogênica dos 265 indivíduos selecionados para cariótipo: 34 (12,8%) apresentaram DM leve; 212 (80,0%) possuíam DM grave; e 19 (7,2%) deles foram classificados como portadores de ADNPM, pois não foi possível estimar o grau de DM devido à faixa etária (Figura 8).

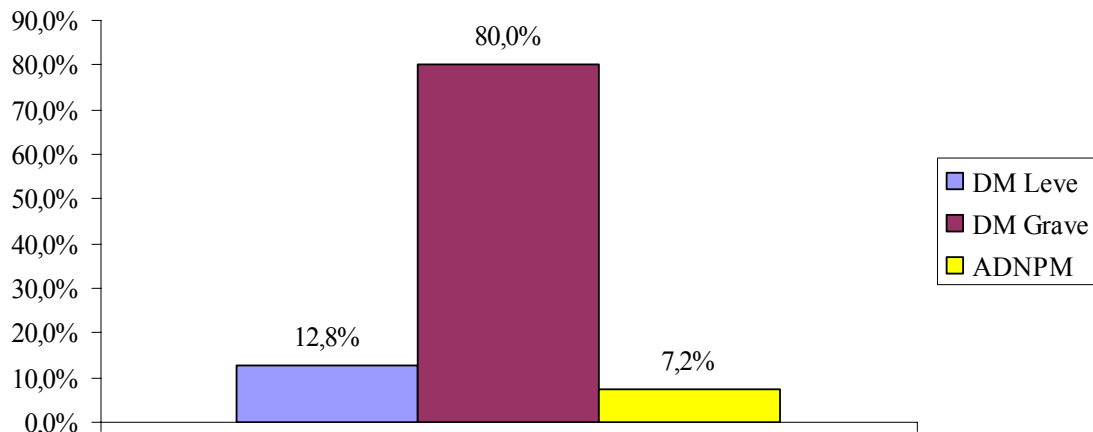


Figura 8 – Frequências dos níveis de DM encontradas entre os 265 indivíduos selecionados para estudo citogenético nas APAEs de Batatais, Altinópolis e Serrana.

Os 265 indivíduos afetados por deficiência mental e selecionados para estudo citogenético foram classificados também quanto à etiologia dessa condição: 60 (22,6%) apresentaram DM devido a anomalias cromossômicas; 38 (14,3%) a anomalias gênicas; em 04 (1,6%) casos a DM foi devido a causas multifatoriais; 02 (0,7%) apresentaram DM de origem desconhecida; 05 (1,9%) pacientes a DM ocorreu por causas heterogêneas e 36 (13,6%) indivíduos a DM foi devido a causas ambientais. Em 120 (45,3%) pacientes a deficiência mental não pode ser definida (Tabela XVII).

Tabela XVI – Classificação etiológica dos 265 indivíduos selecionados para exame citogenético nas APAEs de Batatais, Altinópolis e Serrana.

	Nº	%
1. Causas Genéticas	98	36,9
<i>Anomalias Cromossômicas</i>	60	22,6
Numéricas	55	20,7
Estruturais	5	1,9
<i>Anomalias Gênicas</i>	38	14,3
Síndromes Clássicas	23	8,7
Autossômica recessiva	7	2,6

	N°	%
Autossômica dominante	11	4,1
Ligada ao X	5	1,9
Defeito de <i>imprinting</i>	1	0,4
DM não sindrômica	14	5,3
Provável autossômica recessiva	1	0,4
Provável autossômica dominante	5	1,9
Provável ligada ao X	8	3,0
2. Multifatorial	4	1,6
3. Esporádico/desconhecido	2	0,7
4. Heterogêneo	5	1,9
5. Causas ambientais	36	13,6
6. DM indefinido	120	45,3
<i>Provável síndrome</i>	66	24,9
<i>Não identificado</i>	54	20,4
Total	265	100

4.3. Cultura temporária de linfócitos

A cultura de linfócitos de sangue periférico foi efetuada segundo modificações da técnica de Moorhead *et al.*, (1960). O material foi obtido a partir da punção venosa de sangue periférico. Para o preparo das culturas, em câmara de fluxo laminar, foram adicionados em cada frasco: 04 ml de meio de cultura (RPMI 1640), 01 ml de soro bovino fetal, 0,1 ml de solução de fitohemaglutinina e 10 gotas de sangue total. Os frascos de cultura foram incubados em estufa a 37°C, por 72 horas. Trinta minutos antes de completar às 72 horas, foi acrescentado em cada frasco de cultura, 0,2 ml de solução de colchicina a 0,0016%. As culturas foram novamente incubadas a 37°C, por mais 30 minutos.

Após a incubação, o material foi centrifugado por 10 minutos a 800 rpm, sendo o sobrenadante removido. Promoveu-se a hipotonização, adicionando-se KCl 0,075 M à 37°C ao tubo, deixando em estufa a 37°C por 12 minutos. A fixação foi realizada adicionando-se 10 gotas de fixador Carnoy I (Metanol + Ácido acético glacial 3:1) recém preparado,

centrifugando-se novamente a 800 rpm, por 05 minutos. Em seguida, retirou-se o sobrenadante e adicionou-se 05 ml de fixador, agitando o material para não deixar grumos e deixando-o em repouso por 10 minutos para uma melhor fixação. Depois, centrifugou-se o material por 10 minutos, retirou-se o sobrenadante, adicionou-se mais 05 ml de fixador agitando o material e centrifugando-o por mais 10 minutos, este procedimento foi repetido mais uma vez.

4.4. Preparação de lâminas

Após a retirada do sobrenadante, adicionou-se cerca de 01 ml de fixador ao material obtido da cultura, ressuspensando-o e pingado-o sobre uma lâmina previamente lavada e úmida, deixando-se secar ao ar. Depois de seca, a lâmina foi corada com corante Giemsa, (coloração convencional), para uma lâmina teste, quando foi feita a análise da qualidade do material obtido. Após ajustes quando necessário, o restante do material foi ressuspensado e pingado sobre outras lâminas. Para a obtenção de bandas para análise de aberrações cromossômicas, a banda G foi obtida com tripsina.

As técnicas de banda foram feitas de acordo com a metodologia proposta por Scheres (Scheres, 1972). Foram analisadas 20 metáfases por paciente. Em casos de mosaicismo, o número de metáfases analisadas passou a 100 por indivíduo.

4.5. Bandeamento GTG

Para a produção de bandas G por tripsinização dos cromossomos, as lâminas foram mergulhadas por 03 a 05 segundos em solução de tripsina pura a 0,02% (10 mg de tripsina em 50 ml de solução-tampão de Sørensen com pH 6,8). Depois as lâminas foram lavadas em água e, então, mantidas durante 07 minutos em uma solução de Giemsa preparada pela dissolução de 03 ml desse corante em 10 ml de solução-tampão Sørensen com pH 6,8 e 40 ml de água deionizada. Depois de lavadas em água deionizada as lâminas foram secas ao ar.

4.6. Análise citogenética clássica

O cariótipo foi determinado pela análise, ao microscópio óptico, de metáfases com bandeamento GTG.

Foram analisadas, no mínimo, 20 metáfases por paciente. No entanto, em caso de mosaicismo, o número de metáfases analisadas passou a ser, no mínimo, 100 por indivíduo. Em caso de aberrações cromossômicas, as metáfases foram fotografadas em microscópio óptico.

4.7. Nomenclatura

A nomenclatura utilizada foi a estabelecida no *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature* (ISCN, 1995).

5. RESULTADOS

5.1. APAE de Batatais: estudo citogenético

Após a realização do estudo citogenético de 174 pacientes afetados por deficiência mental selecionados na APAE de Batatais, 33 (10,8% dos 305 indivíduos avaliados e 19,0% dos 174 pacientes selecionados para estudo citogenético) apresentaram anomalias cromossômicas, incluindo: 31 (94,0%) alterações numéricas, uma (3,0%) anomalia estrutural e uma (3,0%) quimera 46,XX/46,XY (Tabelas XVII e XVIII).

Tabela XVII – Frequências de cariótipos anômalos encontradas nos indivíduos afetados por deficiência mental da APAE de Batatais.

<i>Indivíduos avaliados</i>	<i>Indivíduos selecionados para estudo citogenético</i>		<i>Cariótipos Anômalos</i>		
	Nº	% do total avaliado	Nº	% dos avaliados	% dos selecionados
305	174	57,9	33	10,8	19,0

Tabela XVIII - Alterações cromossômicas encontradas nos 174 cariótipos realizados na APAE de Batatais.

<i>Alterações Cromossômicas</i>	<i>Cariótipo</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
Numéricas		31	94,0
Autossômicas		27	81,8
Síndrome Down		23	69,7
Trissomia Livre	47,XX,+21 ou 47,XY,+21	23	69,7
Outras		4	12,1
	47,XX,+der(14;3)(q22;q29)		
	46,XX/47,XX,+8		
	46,XX/46,XX,+frag		
	46,XX/47,XX,+9/47,XX,+mar		
Sexuais		4	12,1
	46,XX/47,XXX		
	45,X/46,XX		
	47,XYY		
	48,XXYY		
Estruturais		1	3,0
Autossômicas		1	3,0
Anel		1	3,0
	46,XY,r(7)/45,XY,-7/46,XY+frag		
Outras		1	3,0
	46,XX/46,XY	1	3,0
Total		33	100

Resultados

Entre as 31 (94,0% do total) alterações numéricas, 27 (81,8% do total) envolveram cromossomos autossômicos: 23 (69,7% do total) delas correspondentes a trissomia livre do cromossomo 21 (11 indivíduos com Síndrome de Down do sexo masculino e 12 do sexo feminino) (Figura 9) e as outras 04 (12,2% do total) envolveram diferentes cromossomos autossômicos:

- uma trissomia do cromossomo 8 em mosaico, 46,XX/47,XX,+8, presente em 10,0% das células analisadas de C. F. A.. Essa paciente apresentou DM grave, além de anomalias congênitas múltiplas e dismorfias faciais, incluindo face alongada, pálato ogival, mão com afilamento das falanges médias dos quirodáctilos, encurtamento da falange proximal do 1º dedo do pé e sulcos profundos em planta dos pés (Figura 10 e 11);

- 1 cariótipo 46,XX/46,XX,+frag, apresentando um fragmento em 46,0% das metáfases analisadas da paciente I. H. R., que possuía DM grave associada a anomalias congênitas múltiplas, incluindo paralisia cerebral com hemiparesia, microcefalia, epilepsia e outras dismorfias. Essa paciente não realizou o exame de ressonância magnética, apenas tomografia, que apresentou resultado normal (Figura 12 e 13);

- 1 cariótipo composto por três linhagens celulares diferentes 46,XX/47,XX,+9/47,XX,+mar, estando cada uma delas presente em 97,0%, 2,0% e 1,0% das células, respectivamente. A paciente R. F. A. apresentou DM grave associada a anomalias congênitas múltiplas, incluindo prolapso de válvula mitral e aórtica e válvula aórtica bicúspide (Figuras 14, 15 e 16);

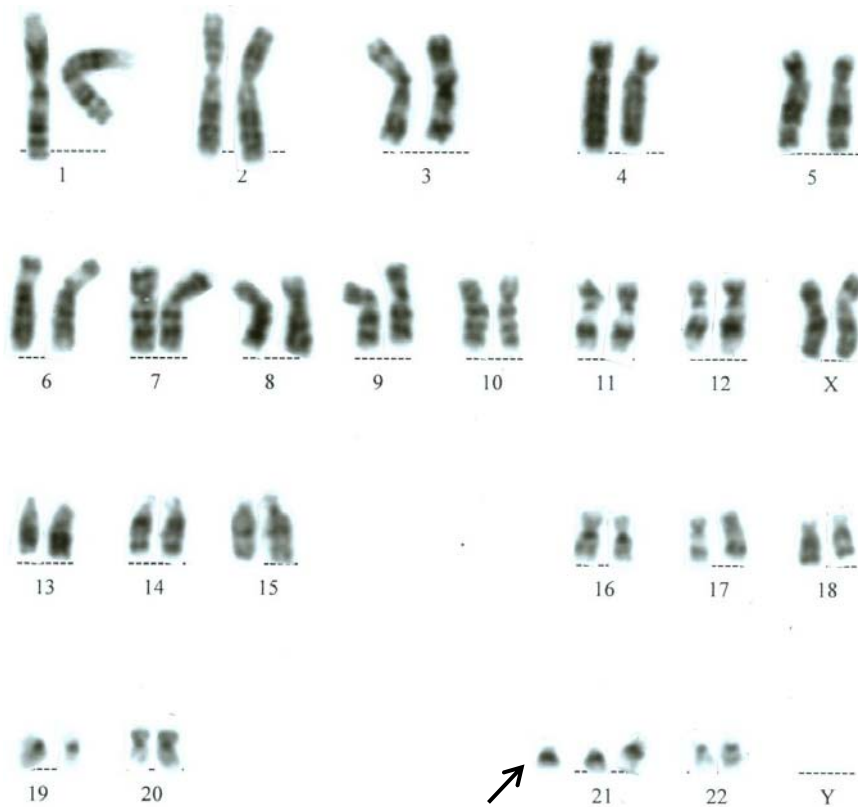


Figura 9 – Trissomia do cromossomo 21. Cariótipo 47,XX,+21.

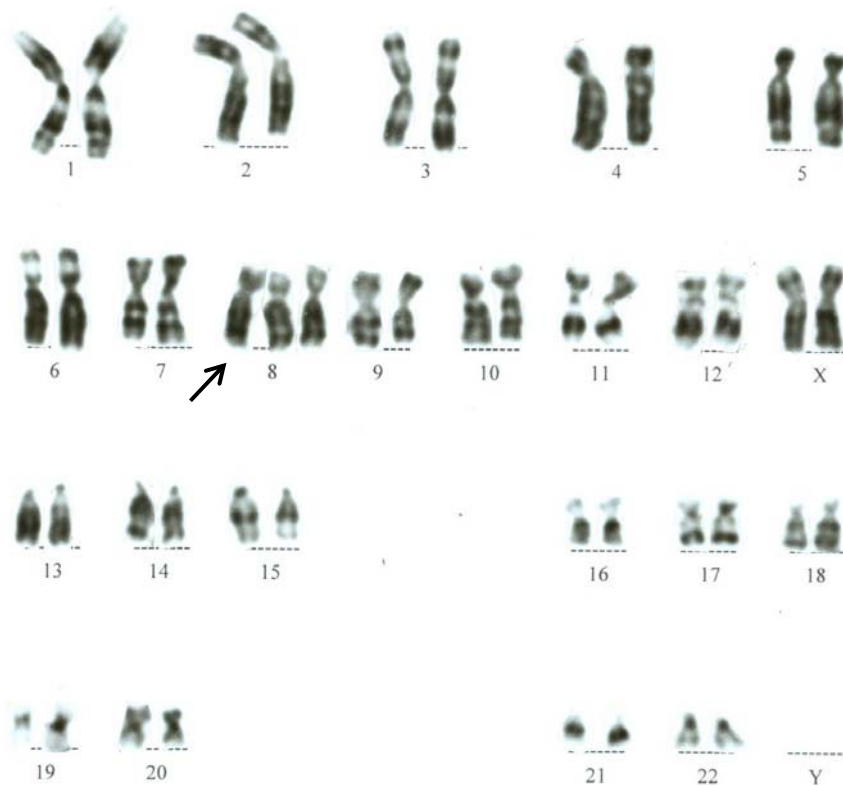


Figura 10 - Paciente portadora de trissomia do cromossomo 8 em mosaico, cariótipo 46,XX/47,XX,+8.



Figura 11 - Paciente C. F. A., portadora de trissomia do cromossomo 8 em mosaico.

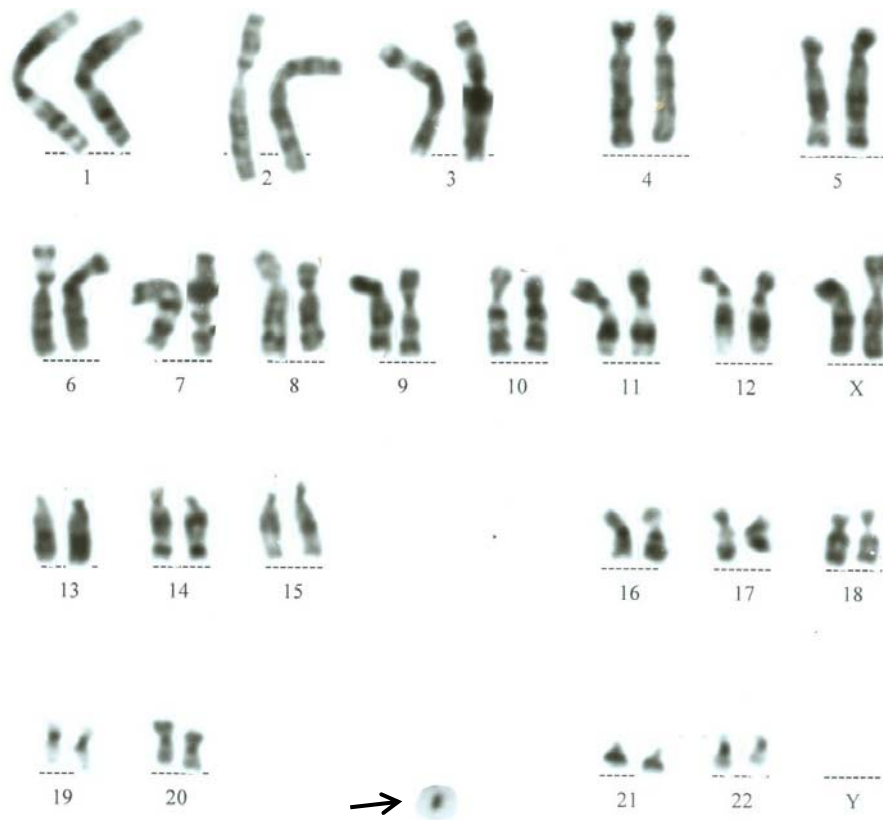


Figura 12 - Fragmento encontrado na paciente com cariótipo 46,XX/46,XX,+frag.



Figura 13 – Paciente I. H. R., cariótipo 46,XX/46,XX,+frag.

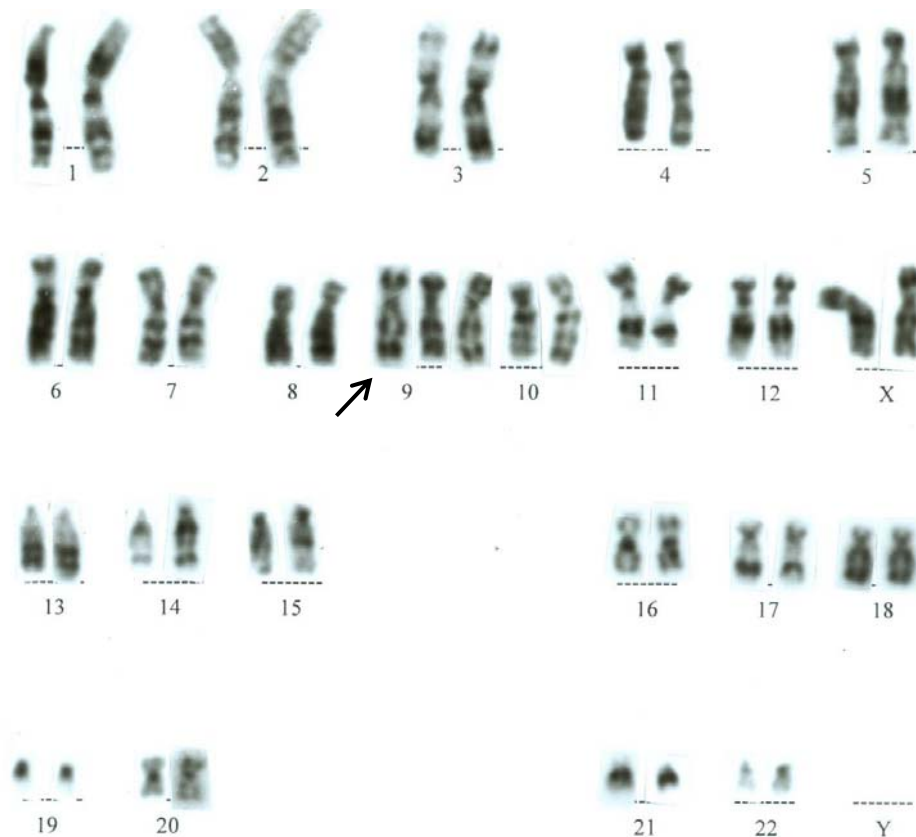


Figura 14 - Trissomia do cromossomo 9 observada em uma das linhagens da paciente R. F. A., cariótipo 46,XX/47,XX,+9/47,XX,+mar.

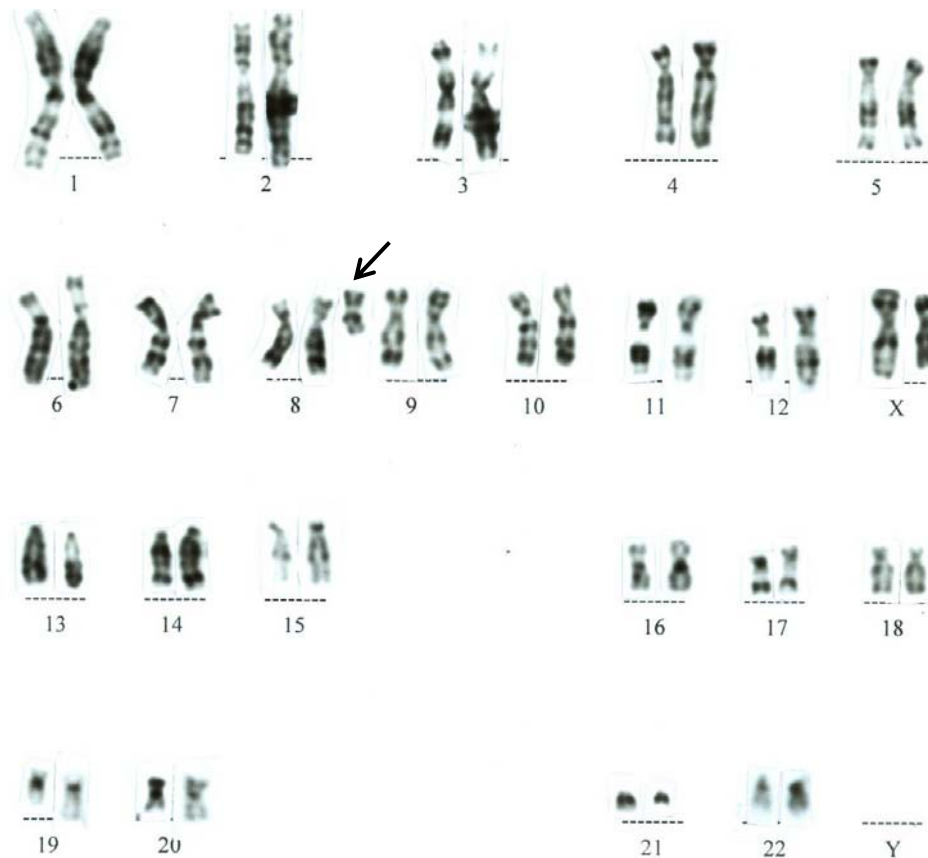


Figura 15 - Cromossomo marcador observado em uma das linhagens da paciente com cariótipo 46,XX/47,XX,+9/47,XX,+mar.

- 1 cromossomo extranumerário, derivativo do cromossomo 14, resultando no cariótipo 47,XX,+der(14;3)(14pter→14q22::3q29→3qter). A paciente M. P. A. possuía DM grave associada a anomalias congênitas múltiplas, incluindo microcefalia (Figuras 16 e 18).

Neste último caso foi solicitado o exame citogenético dos pais, sendo que o cariótipo materno apresentou translocação equilibrada entre os cromossomos 3 e 14, 46,XX,t(3;14)(3pter→3q29::14q22→14qter;14pter→14q22::3q29→3qter), constatando-se assim, que o cromossomo extranumerário observado derivou-se da translocação 3;14 e foi herdado da mãe devido a segregação 3:1 originando uma trissomia terciária (Figuras 17). A paciente M. P. A. apresentou, então, uma trissomia dos segmentos pter→q22 do cromossomo 14 e q29→qter do cromossomo 3.

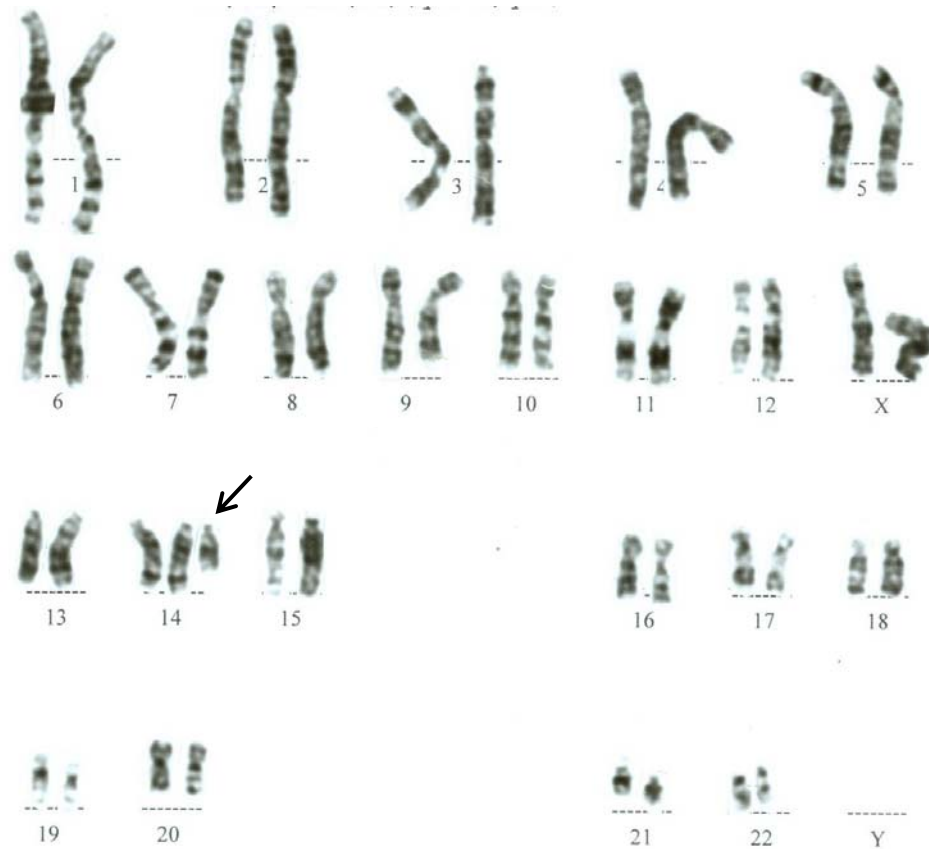


Figura 16 - Cromossomo extranumerário derivativo do cromossomo 14 observado na paciente com cariótipo 47,XX,+der(14;3)(q22;q29).

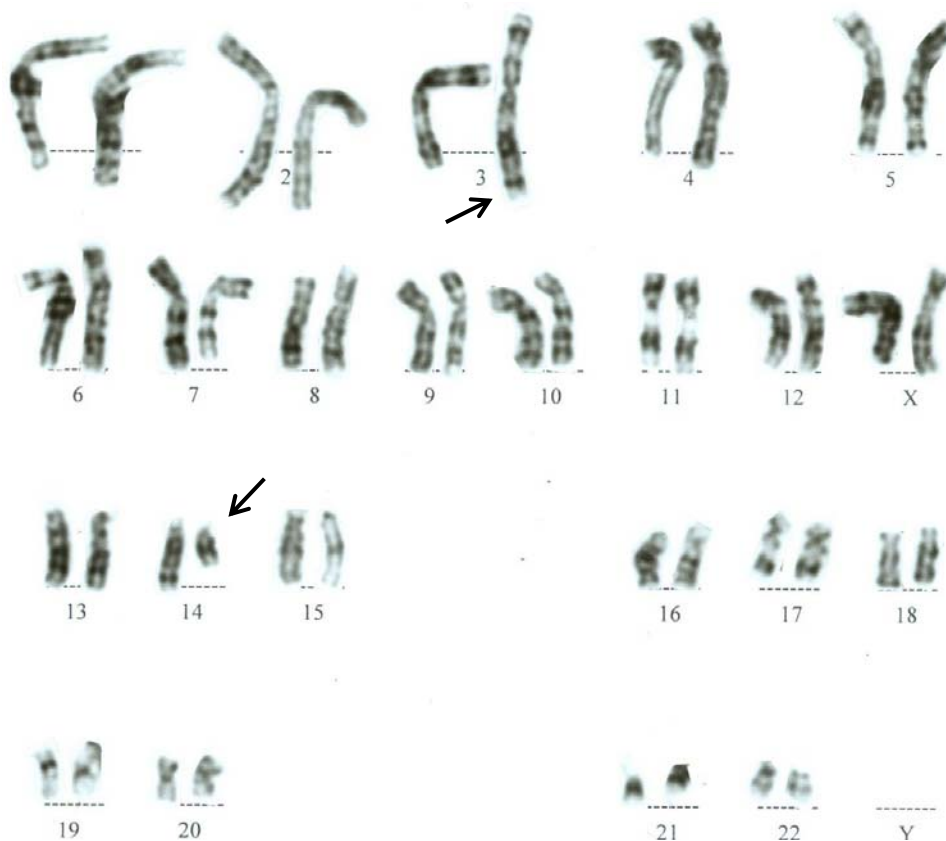


Figura 17 - Translocação equilibrada $t(3;14)(q29;q22)$ observada na mãe da paciente M. P. A..

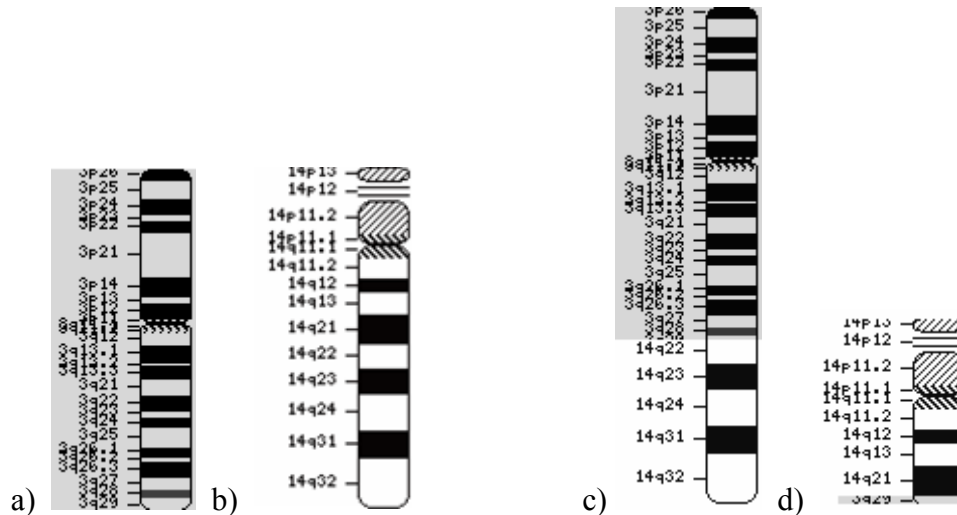


Figura 18 - Ideogramas a e b representam os cromossomos 3 e 14, respectivamente. Os ideogramas c e d representam a translocação equilibrada 46,XX,t(3;14)(q29;q22), observada na mãe da paciente com cariótipo 47,XX,+der(14;3)(q22;q29).

As outras 4 (17,5%) alterações numéricas foram estavam presentes em cromossomos sexuais, sendo:

- 1 cariótipo 46,XX/47,XXX, em que a trissomia do cromossomo X foi detectada em 8,0% das metáfases analisadas. A paciente A. C. A. apresentou DM grave associada a anomalias congênitas múltiplas, microcefalia e baixa estatura (Figuras 19 e 20);

- 1 cariótipo 45,X/46,XX, estando essas linhagens presentes, respectivamente, em 59,0% e 41,0% das células estudadas. A paciente A. C. C., portadora de Síndrome de Turner, possuía DM leve associada a anomalias congênitas múltiplas típicas dessa síndrome (Figuras 21 e 22);

- 1 cariótipo 47,XYY, em que a dissomia do cromossomo Y foi observada em todas as células analisadas. O paciente J. M. B. R. apresentou atraso na fala e DM leve associada a anomalias congênitas múltiplas incluindo a sinostose rádio-ulnar bilateral (Figuras 23);

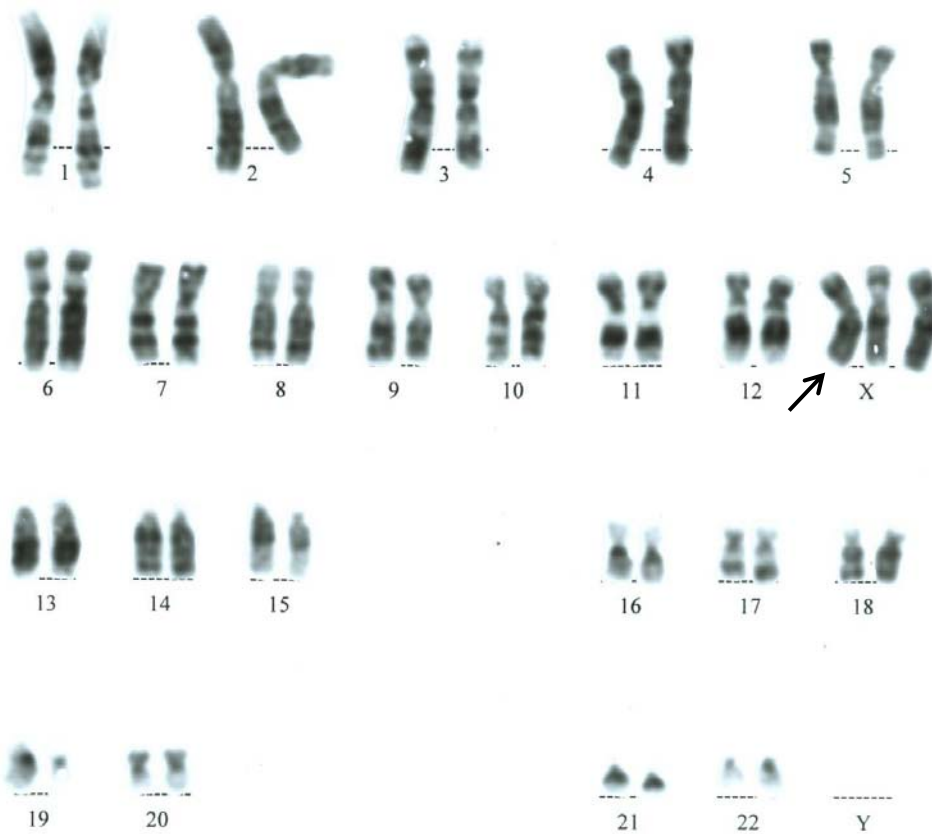


Figura 19 – Trissomia do cromossomo X em mosaico observada na paciente A. C. A. com cariótipo 46,XX/47,XXX .



Figura 20 – Paciente A.C.A, cariótipo 46,XX/47,XXX.

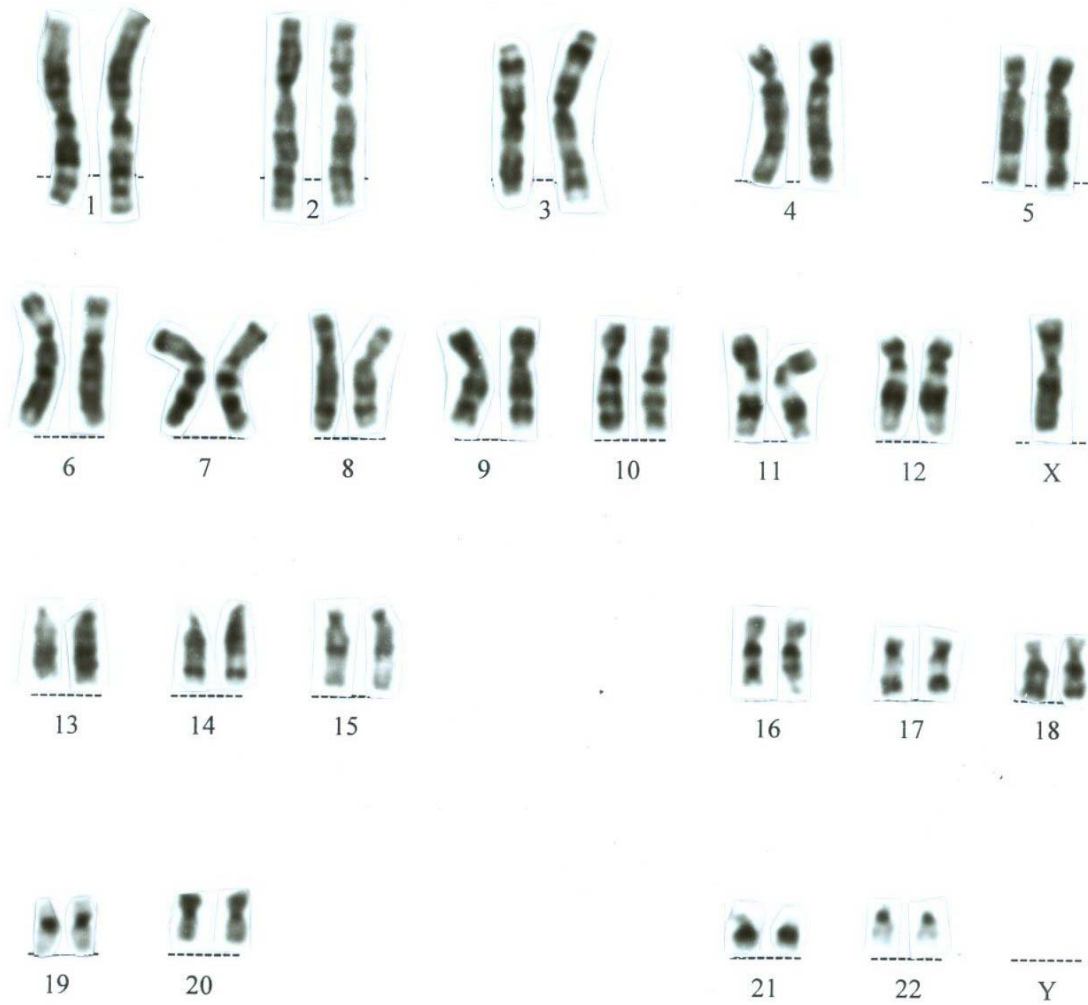


Figura 21- Linhagem 45,X, encontrada na paciente A. C. C., que apresentou cariótipo 45,X/46,XX.



Figura 22 – Paciente A. C. .C, cariótipo 45,X/46,XX

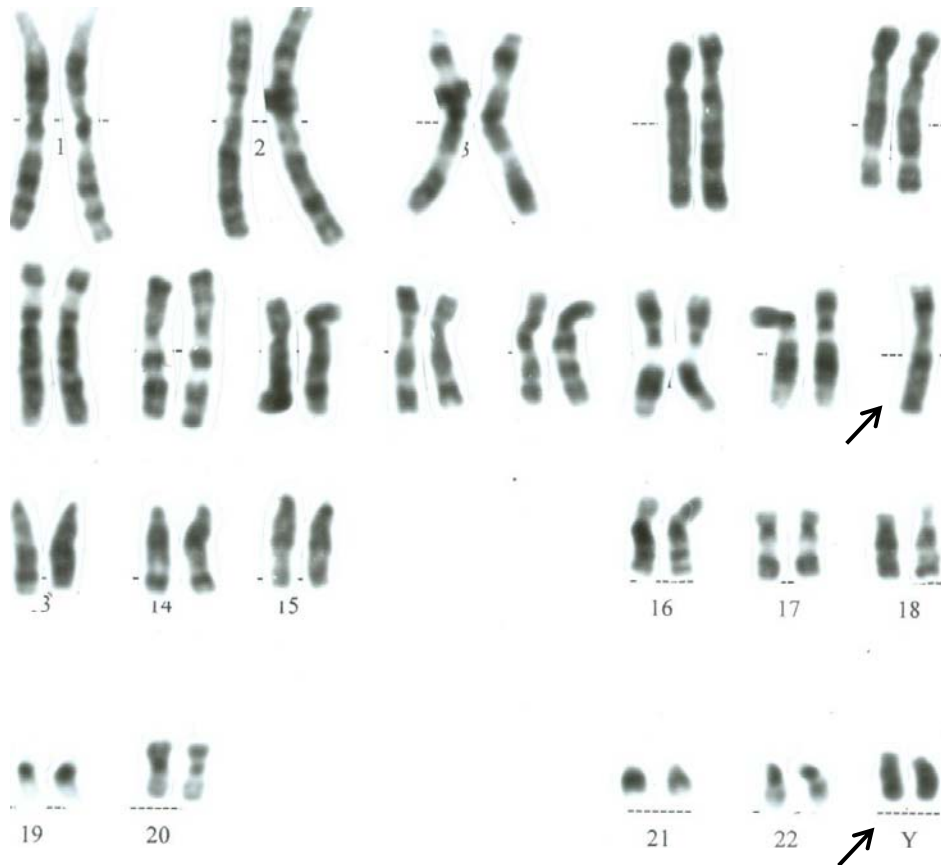


Figura 23 – Cariótipo 47, XYY observado no paciente J. M. B. R..

- 1 cariótipo 48,XXYY, em que a dissomia do cromossomos X e do cromossomo Y estavam presentes em todas as células. O paciente M. R. C. possuía DM leve associada a anomalias congênicas múltiplas (Figuras 24).

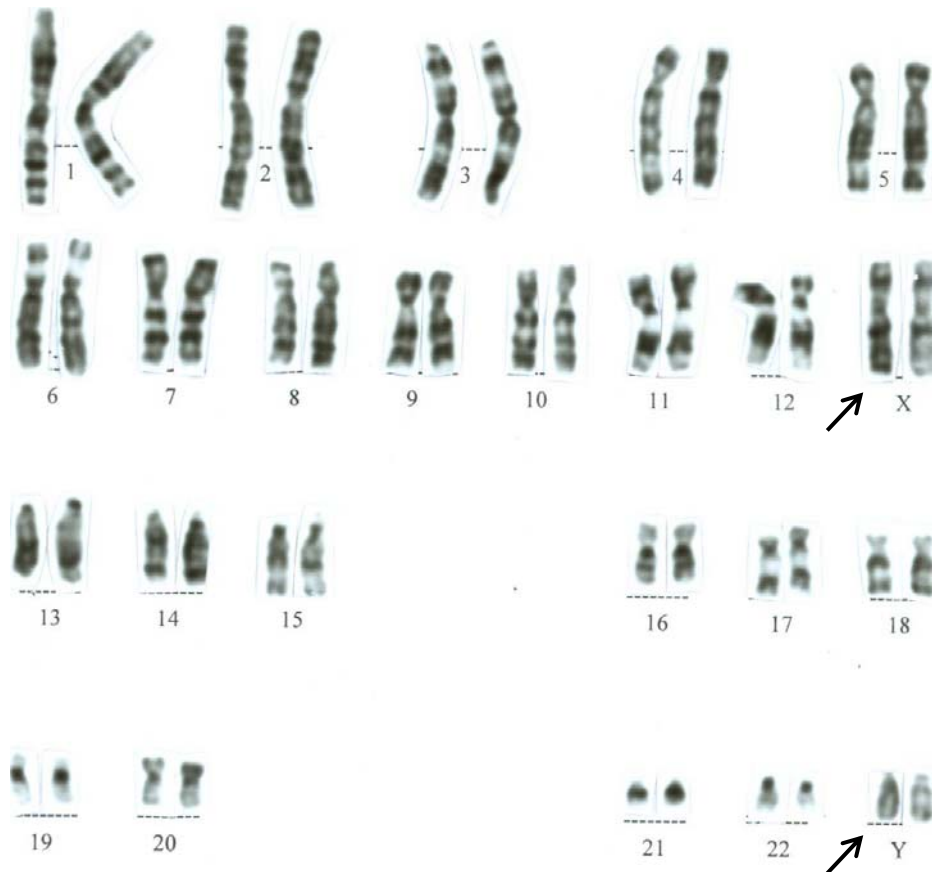


Figura 24 – Cariótipo 48, XXYY observado no paciente M. R. C..

A anomalia estrutural autossômica foi diagnosticada em um paciente com três diferentes linhagens celulares, $46,XY,r(7)/45,XY,-7/46,XY+frag$. Foram analisadas 100 metáfases, das quais: 86,0% possuíam dois cromossomos 7, sendo um deles normal e um em forma de anel formado por um único cromossomo 7; 11,5% também possuíam três cromossomos 7, dois deles normais e um em forma de anel, porém, o cromossomo em anel foi formado pela presença de dois ou mais cromossomos 7; 1,5% observou-se a monossomia do cromossomo 7; e em 1,0% das células foi encontrado um fragmento. O paciente P. R. B. apresentou DM grave associada a anomalias congênitas múltiplas, incluindo microcefalia, epicanto, incisivo central único, e pés com hálux valgo bilateral (Figuras 25, 26 e 27). Neste caso foi realizado o exame citogenético dos pais e ambos apresentaram cariótipos normais.

Outra alteração encontrada entre os cariótipos anômalos foi um quimerismo $46,XX/46,XY$, em que essas duas linhagens celulares estavam presentes, respectivamente, em

Resultados

60,0% e 40,0% das metáfases analisadas. Essa paciente, D. J. S., apresentou DM grave, incluindo microcefalia secundária a insulto perinatal decorrente de encefalopatia hipóxico-esquêmica, sendo essa a razão de sua condição ser classificada etiologicamente como ambiental.

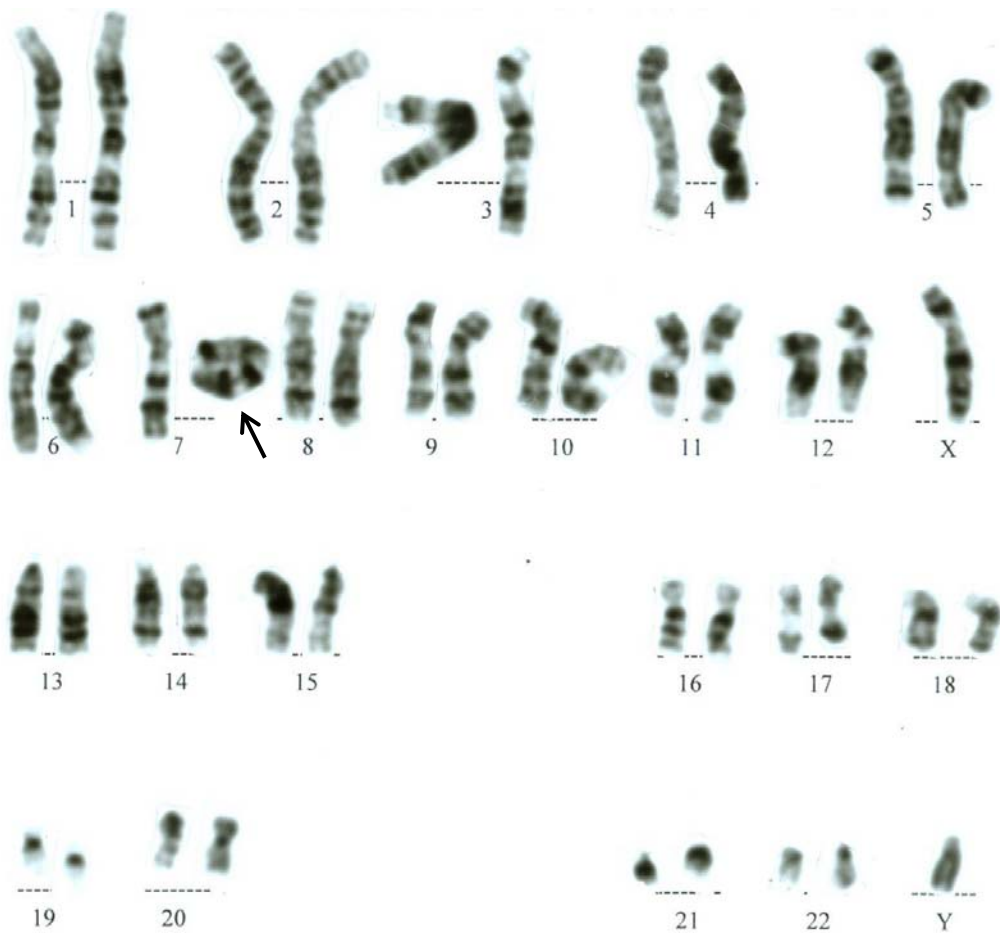


Figura 25 - Cromossomo 7 em anel observado no paciente com cariótipo 46,XY,r(7)/45,XY,-7/46,XY+frag.



Figura 26 - Cromossomos em anel formados pela presença de dois ou mais cromossomos 7, observado na paciente com cariótipo 46,XY,r(7)/45,XY,-7/46,XY+frag.



Figura 27 - Paciente P. R. B., portador do cromossomo 7 em anel.

Resultados

Dentre os 33 indivíduos com alterações cromossômicas, 03 (9,1%) apresentaram DM leve, 29 (87,9%) possuíam DM grave e 01 (3,0%) foi diagnosticado com ADNPM (Tabela XIX) (Figura 28).

Tabela XIX– Frequências dos níveis de DM entre os indivíduos avaliados, selecionados e com cariótipos anômalos da APAE de Batatais.

<i>Indivíduos avaliados</i>				<i>Indivíduos selecionados para estudo citogenético</i>				<i>Cariótipos anômalos</i>			
Nº	% DM leve	% DM grave	% ADNPM	Nº	% DM leve	% DM grave	% ADNPM	Nº	% DM leve	% DM grave	% ADNPM
305	31,1	60,6	8,2	174	16,7	75,9	7,5	33	9,1	87,9	3,0

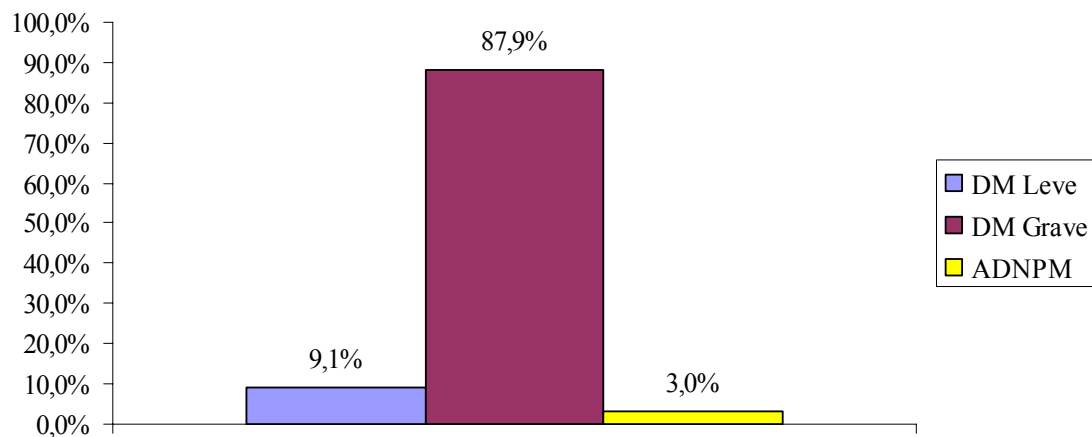


Figura 28 - Frequências dos níveis de DM encontradas entre os 33 indivíduos portadores de alterações cromossômicas.

Dos 31 portadores de anomalias cromossômicas numéricas, 03 (9,7%) eram afetados por DM leve, 27 (87,1%) possuíam DM grave e 01 (3,2%) foi diagnosticado com ADNPM. Entre os portadores das 27 alterações cromossômicas numéricas autossômicas encontradas, 26 (96,3%) apresentaram DM grave e 01 (3,7%) foi diagnosticado portador de ADNPM. Dos 23 portadores de Síndrome de Down, 22 (95,6%) apresentaram DM grave e um (4,4%) foi diagnosticado com ADNPM.

Dentre os 04 indivíduos com alterações cromossômicas numéricas sexuais, 03 (75,0%) apresentaram DM leve e 01 (25,0%) possuía DM grave (46,XX/47,XXX). O indivíduo que apresentou anomalia cromossômica estrutural possuía DM grave, assim como a paciente portadora de quimerismo, essa, porém, devido a fatores ambientais (Tabela XX).

Tabela XX – Relação entre alterações cromossômicas encontradas na APAE de Batatais e os níveis de DM dos indivíduos afetados.

<i>Alterações Cromossômicas</i>	<i>N°</i>	<i>Nível de DM</i>					
		<i>Leve</i>		<i>Grave</i>		<i>ADNPM</i>	
		<i>N°</i>	<i>%</i>	<i>N°</i>	<i>%</i>	<i>N°</i>	<i>%</i>
Numéricas	31	3	9,7	27	87,1	1	3,2
Autossômicas	27	0	0	26	96,3	1	3,7
Síndrome de Down	23	0	0	22	95,6	1	4,4
Outras	4	0	0	4	100	0	0
Sexuais	4	3	75	1	25	0	0
Estruturais	1	0	0	1	100	0	0
Autossômicas	1	0	0	1	100	0	0
Outras	1	0	0	1	100	0	0
Total	33	3	9,1	29	87,9	1	3

5.2. APAE Altinópolis: estudo citogenético

Após a realização do exame citogenético dos 54 indivíduos afetados por deficiência mental selecionados na APAE de Altinópolis, 16 (14,9% dos 107 indivíduos avaliados e 29,6% dos 54 pacientes selecionados para estudo citogenético) apresentaram anomalias cromossômicas, sendo: 13 (81,3% do total) alterações numéricas, todas autossômicas correspondendo a trissomia livre do cromossomo 21 (10 indivíduos com Síndrome de Down do sexo masculino e 03 do sexo feminino) e 03 (18,7% do total) alterações estruturais, todas envolvendo cromossomos autossômicos (Tabelas XXI e XXII).

Tabela XXI – Frequências de cariótipos anômalos encontradas nos indivíduos afetados por deficiência mental da APAE de Altinópolis.

<i>Indivíduos avaliados</i>	<i>Indivíduos selecionados para estudo citogenético</i>		<i>Cariótipos Anômalos</i>		
	<i>N°</i>	<i>% do total avaliado</i>	<i>N°</i>	<i>% dos avaliados</i>	<i>% dos selecionados</i>
107	54	50,5	16	14,9	29,6

Tabela XXII – Alterações cromossômicas encontradas nos 54 cariótipos realizados na APAE de Altinópolis

<i>Alterações Cromossômicas</i>	<i>Cariótipo</i>	<i>N°</i>	<i>%</i>
Numéricas		13	81,3
Autossômicas		13	81,3
Síndrome Down		13	
Trissomia Livre	47,XX,+21 ou 47,XY,+21	13	
Estruturais		3	18,7
Autossômicas		3	18,7
Duplicação		1	6,2
	46,XX, dup(3)(q25q29)	1	
Derivação		2	12,5
	46,XX,der(22)t(18;22)(p11.3;q13)	2	
Total		16	100

As anomalias estruturais autossômicas encontradas foram:

- uma duplicação na região distal do braço longo do cromossomo 3, 46,XX,dup(3)(pter→q29::q25→qter), observada na paciente D. F. S. que apresentou hipotonia ao nascimento, malformação cardíaca, ADNPM que evoluiu para uma DM grave, além de estigmas que lembram os descritos na Síndrome de Cornélia de Lange, como microcefalia, hipertricose, sinofre, baixa implantação de cabelos, cílios longos, narinas antevertidas, sindactilia de 4° e 5° pododáctilos e sindactilia parcial de 2° e 3° pododáctilos (Figuras 29, 30 e 31). Os exames citogenéticos realizados nos pais dessa menina indicaram cariótipos normais;

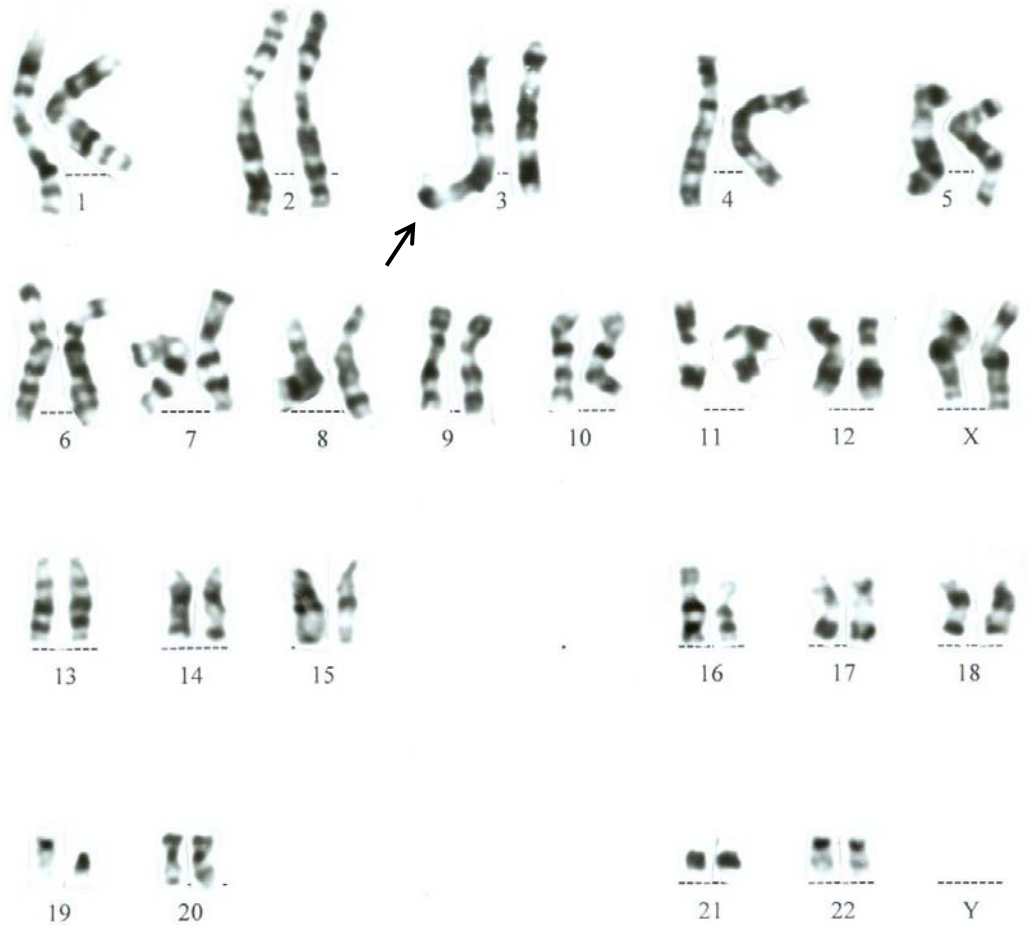


Figura 29 - Duplicação no braço longo do cromossomo 3 observado na paciente com cariótipo 46,XX,dup(3)(q25q29).

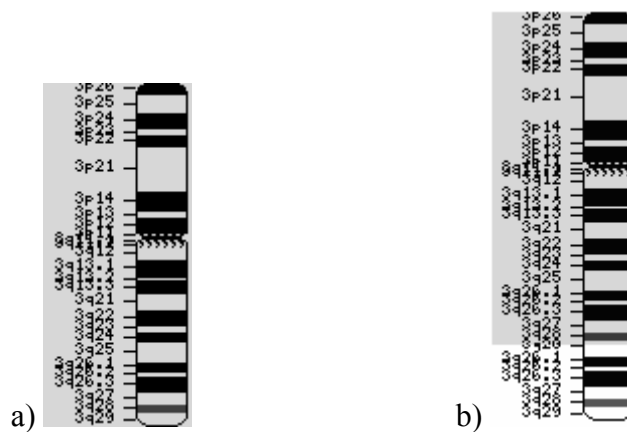


Figura 30 - Ideograma a representa o cromossomo 3 normal, enquanto o b mostra o possível segmento duplicado do cromossomo 3 alterado, observado na paciente com cariótipo 46,XX,dup(3)(q25q29).



Figura 31 - Paciente D. F. S., portadora do cariótipo 46,XX,dup(3) (pter→q29::q25→qter).

- uma derivação do cromossomo 22, 46,XX,der(22)t(18pter→18p11.3::22q13→22pter), observada em duas irmãs J. B. R. e M. F. R., sendo que a primeira apresentou ADNPM discreto que evolui para uma DM grave, não sendo detectada anomalias maiores, enquanto que a outra foi diagnosticada com ADNPM e apresentou algumas anomalias menores, incluindo estrabismo convergente bilateral, epicanto, filtro naso-labial longo e marcado com narinas antevertidas (Figuras 32 e 33). O exame citogenético foi realizado nos pais dessas pacientes, sendo que a mãe apresentou cariótipo normal e o pai revelou uma translocação equilibrada envolvendo os cromossomos 18 e 22, cariótipo 46,XY,t(18;22)(18qter→18p11.3::22q13→22qter;22pter→22q13::18p11 →18qter).

Portanto, diagnosticou-se que o cromossomo derivativo 22, encontrado no cariótipo das duas pacientes, foi resultado de uma translocação equilibrada paterna entre os cromossomos 18 e 22 por segregação 2:2 adjacente 1, sendo elas portadoras de uma monossomia do segmento q13→qter do cromossomo 22 e uma trissomia do segmento p11.3→pter do cromossomo 18 (Figuras 34 e 35).

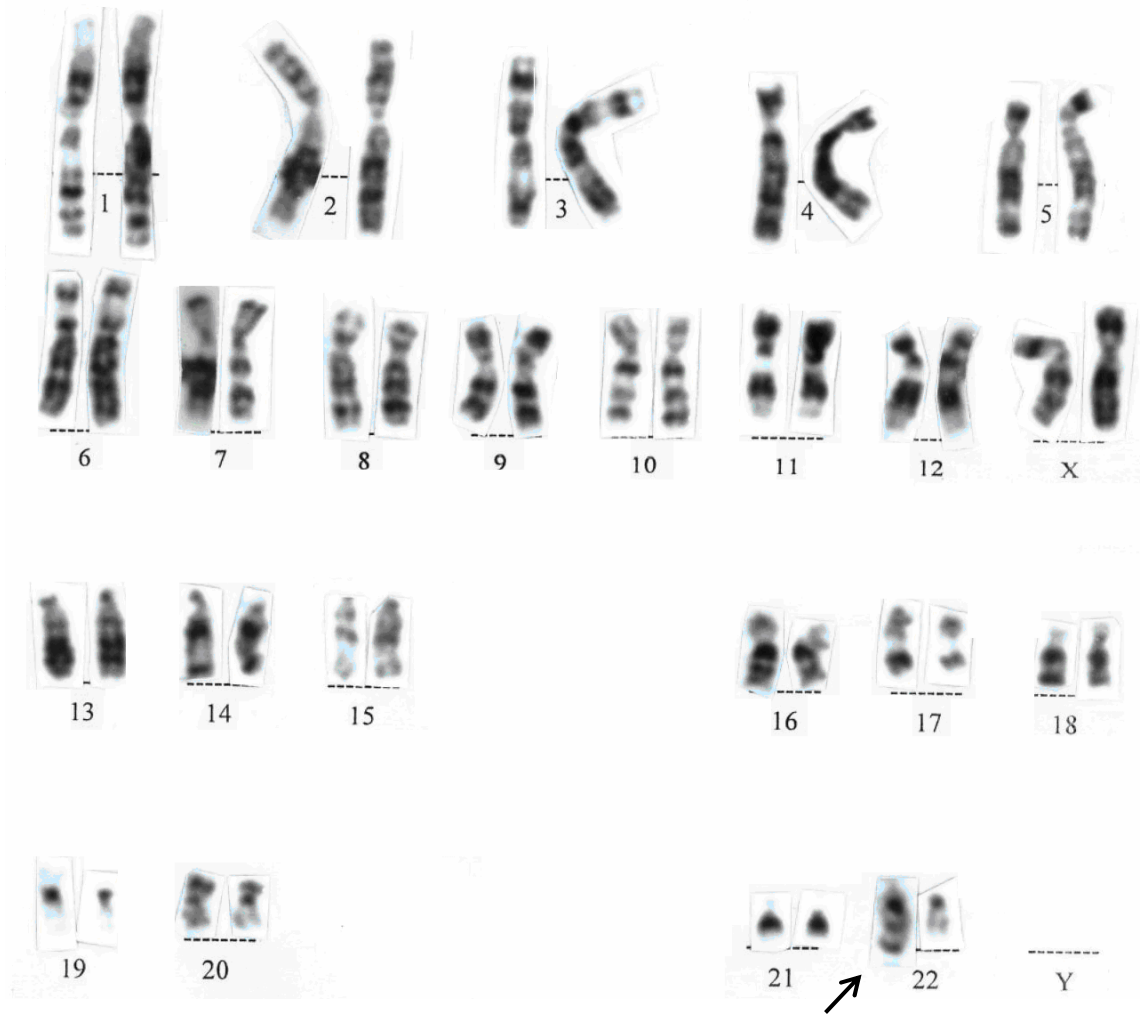


Figura 32 – Cromossomo 22 derivativo dos cromossomos 18 e 22 observado nas duas irmãs portadoras do cariótipo 46,XX,der(22)t(18;22)(p11.3;q13).



a)



b)

Figura 33 – Pacientes J. B. R. (a) e M. F. R. (b), portadoras do cariótipo 46,XX,der(22)t(18;22)(p11.3;q13).

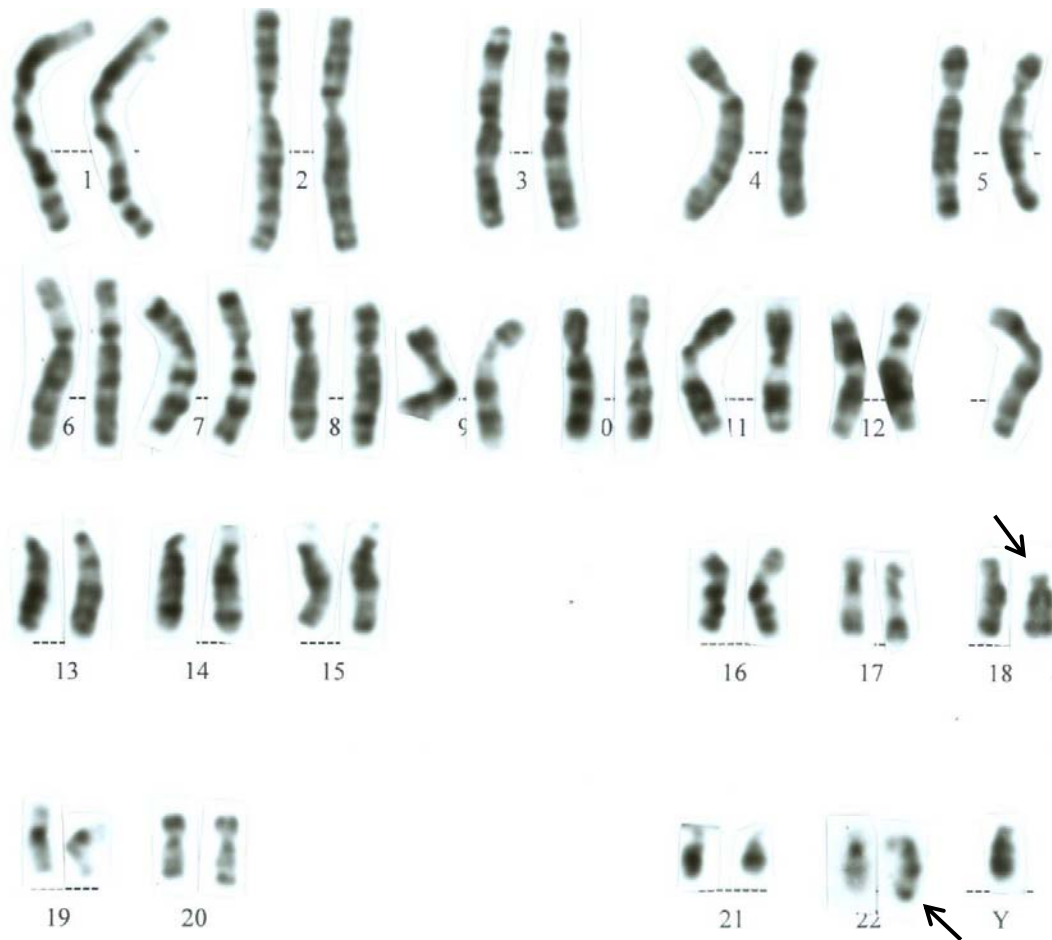


Figura 34 - Translocação equilibrada entre os cromossomos 18 e 22 observada no pai das pacientes J. B. R. e M. F. R..

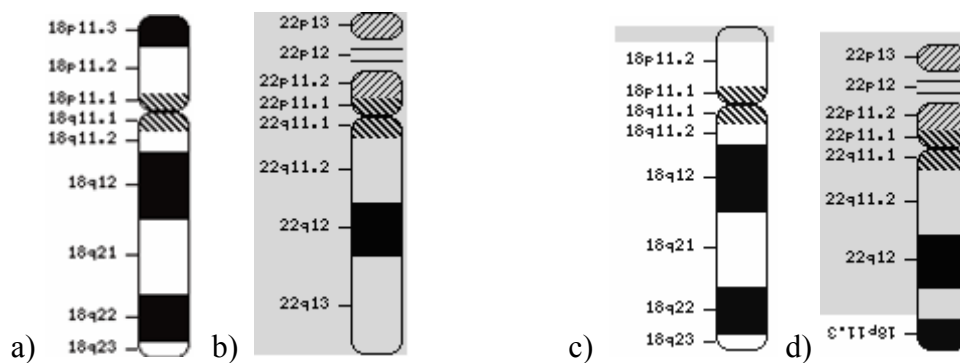


Figura 35 - Ideogramas a e b representam os cromossomos 18 e 22, respectivamente. Os ideogramas c e d representam a translocação equilibrada 46,XY,t(18;22)(p11.3;q13), observada no pai das pacientes J. B. R. e M. F. R..

Dos 16 indivíduos com alterações cromossômicas, 15 (93,7%) apresentaram DM grave e 01 (6,3%) foi diagnosticado com ADNPM (Tabela XXIII) (Figura 36). Os 13 portadores de anomalias cromossômicas numéricas autossômicas, todas correspondentes a trissomia do cromossomo 21, eram afetados por DM grave (100,0%). Entre os 03 indivíduos

Resultados

com alterações cromossômicas estruturais autossômicas, 02 (66,6%) possuíam DM grave e 01 (33,4%) apresentou ADNPM (Tabela XXIV).

Tabela XXIII - Frequências dos níveis de DM entre os indivíduos avaliados, selecionados e com cariótipos anômalos da APAE de Altinópolis.

<i>Indivíduos avaliados</i>				<i>Indivíduos selecionados para estudo citogenético</i>				<i>Cariótipos anômalos</i>			
Nº	%	%	%	Nº	%	%	%	Nº	%	%	%
	DM leve	DM grave	ADNPM		DM leve	DM grave	ADNPM		DM leve	DM grave	ADNPM
107	7,5	87,8	4,7	54	5,6	92,6	1,8	16	0	93,7	6,3

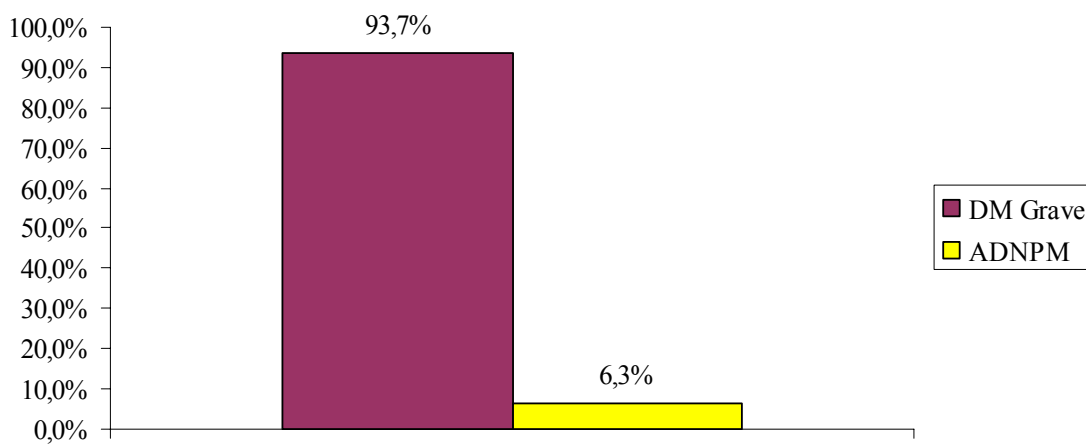


Figura 36 - Frequências dos níveis de DM encontradas entre os 16 indivíduos portadores de alterações cromossômicas.

Tabela XIV – Relação entre alterações cromossômicas encontradas na APAE de Altinópolis e os níveis de DM dos indivíduos afetados.

<i>Alterações Cromossômicas</i>	<i>Nº</i>	<i>Nível de DM</i>					
		<i>Leve</i>		<i>Grave</i>		<i>ADNPM</i>	
		<i>Nº</i>	<i>%</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
Numéricas	13	0	0	13	100	0	0
Autossômicas	13	0	0	13	100	0	0
Síndrome de Down	13	0	0	13	100	0	0
Estruturais	3	0	0	2	66,6	1	33,4
Autossômicas	3	0	0	2	100	1	0
Total	16	0	0	15	93,7	1	6,3

5.3. APAE de Serrana: estudo citogenético

Os exames citogenéticos realizados nos 37 pacientes portadores de deficiência mental selecionados na APAE de Serrana revelaram 12 (12,9% dos 93 indivíduos avaliados e 32,4%

Resultados

dos 37 pacientes selecionados para estudo citogenético) anomalias cromossômicas, sendo: 11 (91,6%) alterações numéricas autossômicas, todas correspondentes a trissomia livre do cromossomo 21 (06 indivíduos com Síndrome de Down do sexo masculino e 5 do sexo feminino) e uma (8,4%) alteração estrutural autossômica (Tabelas XXV e XXVI).

Tabela XXV - Frequências de cariótipos anômalos encontradas nos indivíduos afetados por deficiência mental da APAE de Serrana.

<i>Indivíduos avaliados</i>	<i>Indivíduos selecionados para estudo citogenético</i>		<i>Cariótipos Alterados</i>		
	Nº	% do total avaliado	Nº	% dos avaliados	% dos selecionados
93	37	39,8	12	12,9	32,4

Tabela XXVI – Alterações cromossômicas encontradas nos 37 cariótipos realizados na APAE de Serrana

<i>Alterações Cromossômicas</i>	<i>Cariótipo</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
Numéricas		11	91,6
Autossômicas		11	91,6
Síndrome Down		11	
Trissomia Livre	47,XX,+21 ou 47,XY, +21	11	
Estruturais		1	8,4
Autossômicas		1	8,4
Adição	46,XY,add(11)(p15)	1	
Total		12	100

A anomalia estrutural autossômica observada foi uma adição de um segmento de origem desconhecida na região distal do braço curto do cromossomo 11 do indivíduo J. V. S. S., resultando no cariótipo 46,XY,add(11)(?:p15→pter) (Figura 37).

O paciente J. V. S. S. apresentou DM grave, além de dilatação ventricular supratentorial, hérnia inguinal bilateral e criptorquia (Figura 38). Foi solicitado exame citogenético dos pais, sendo possível apenas a realização do cariótipo materno, que apresentou resultado normal.

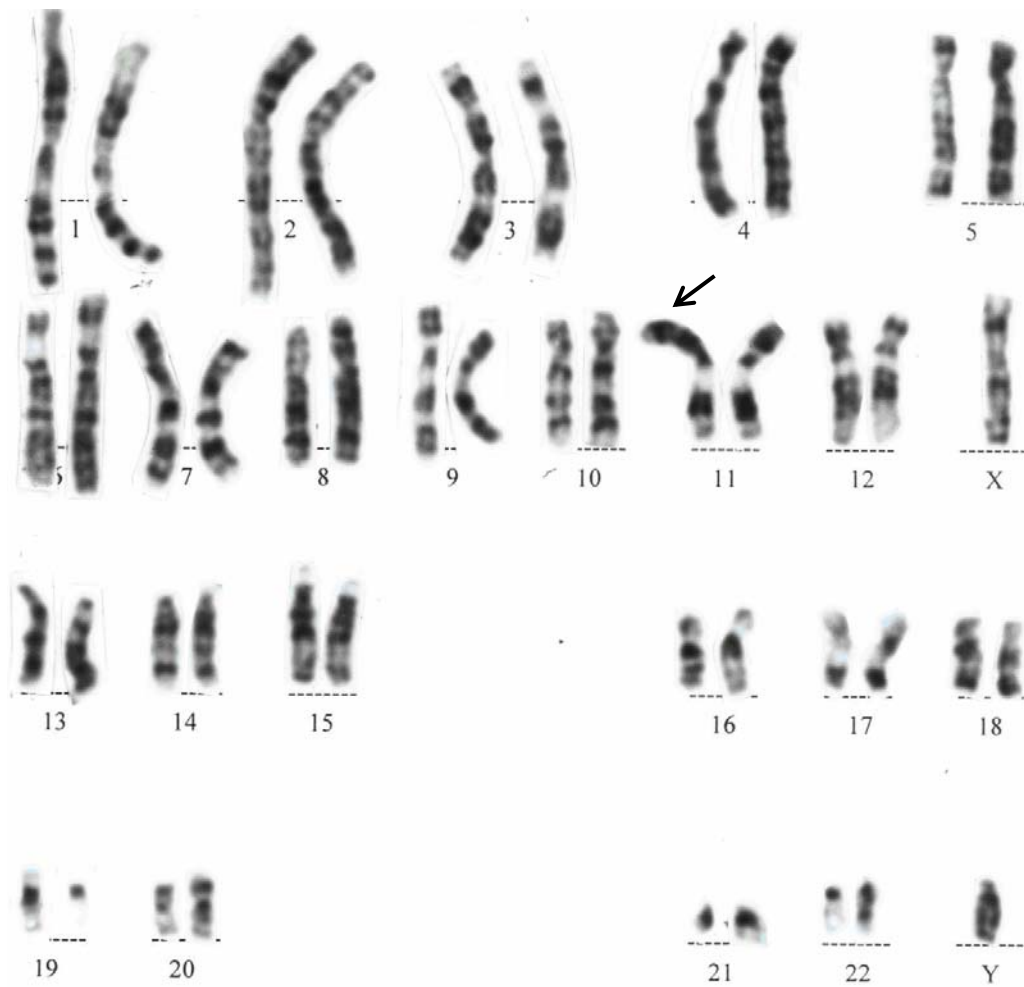


Figura 37 - Adição no braço curto do cromossomo 11 observado no paciente portador do cariótipo 46,XY,add(11)(p15).



Figura 38 – Paciente J. V. S. S., portador do cariótipo 46,XY,add(11)(p15).

Resultados

Entre os 12 indivíduos com alterações cromossômicas, 09 (75,0%) possuíam DM grave e 03 (25,0%) apresentaram ADNPM (Tabela XXVII) (Figura 39). Dos 11 portadores de anomalias cromossômicas numéricas autossômicas, todas correspondentes a trissomia do cromossomo 21, 08 (72,7%) eram afetados por DM grave e 03 (27,3%) foram diagnosticados com ADNPM. O único indivíduo com alteração cromossômica estrutural autossômica apresentou DM grave (Tabela XXVIII).

Tabela XXVII - Frequências dos níveis de DM entre os indivíduos avaliados, selecionados e com cariótipos anômalos da APAE de Serrana.

<i>Indivíduos avaliados</i>				<i>Indivíduos selecionados para estudo citogenético</i>				<i>Cariótipos anômalos</i>			
Nº	%	%	%	Nº	%	%	%	Nº	%	%	%
	DM leve	DM grave	ADNPM		DM leve	DM grave	ADNPM		DM leve	DM grave	ADNPM
93	4,3	83,9	11,8	37	5,4	81,1	14	12	0	75	25

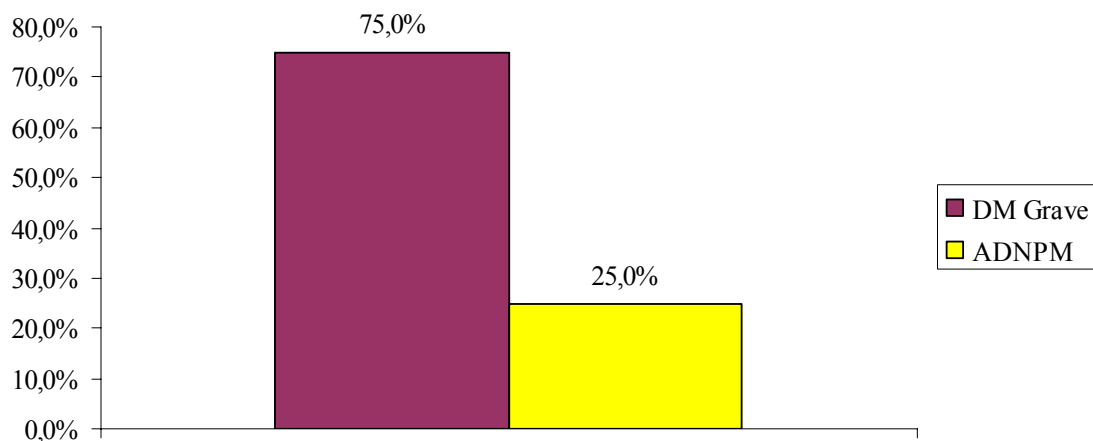


Figura 39 - Frequências dos níveis de DM encontradas entre os 12 indivíduos portadores de alterações cromossômicas.

Tabela XXVIII – Relação entre alterações cromossômicas encontradas na APAE de Serrana e os níveis de DM dos indivíduos afetados.

<i>Alterações Cromossômicas</i>	<i>Nº</i>	<i>Nível de DM</i>					
		<i>Leve</i>		<i>Grave</i>		<i>ADNPM</i>	
		<i>Nº</i>	<i>%</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
Numéricas	11	0	0	8	72,7	3	27,3
Autossômicas	11	0	0	8	72,7	3	27,3
Síndrome de Down	11	0	0	8	72,7	3	27,3
Estruturais	1	0	0	1	100	0	0
Autossômicas	1	0	0	1	0	0	0
Total	12	0	0	9	75	3	25

5.4. APAES de Batatais, Altinópolis e Serrana: estudo citogenético

Após a realização do estudo citogenético de 265 pacientes portadores de deficiência mental selecionados nas APAEs de Batatais, Altinópolis e Serrana, 61 (12,1% dos 505 indivíduos avaliados e 23,0% dos 265 pacientes selecionados para estudo citogenético) apresentaram anomalias cromossômicas (Tabela XXIX).

Tabela XXIX – Frequências de cariótipos anômalos encontradas nos 505 indivíduos afetados por deficiência mental das APAES de Batatais Altinópolis e Serrana.

APAES	Indivíduos avaliados		Indivíduos selecionados para estudo citogenético		Cariótipos Anômalos	
	Nº	% do total avaliado	Nº	% dos selecionados	Nº	% dos selecionados
Batatais	305	57,5	174	19,0	33	10,8
Altinópolis	107	50,5	54	29,6	16	14,9
Serrana	93	39,8	37	32,4	12	12,9
Total	505	52,7	265	23,0	61	12,1

Entre os 61 indivíduos com alterações cromossômicas, 03 (4,9%) possuíam DM leve, 53 (86,9%) apresentaram DM grave e 05 (8,2%) foram diagnosticados com ADNPM (Tabela XXX) (Figura 40).

Tabela XXX – Frequências dos níveis de DM entre os indivíduos avaliados, selecionados e com cariótipos anômalos das APAEs de Batatais, Altinópolis e Serrana.

Indivíduos avaliados				Indivíduos selecionados para estudo citogenético				Cariótipos anômalos			
Nº	% DM leve	% DM grave	% ADNPM	Nº	% DM leve	% DM grave	% ADNPM	Nº	% DM leve	% DM grave	% ADNPM
505	21,2	70,7	8,1	265	12,8	80,0	7,2	61	4,9	86,9	8,2

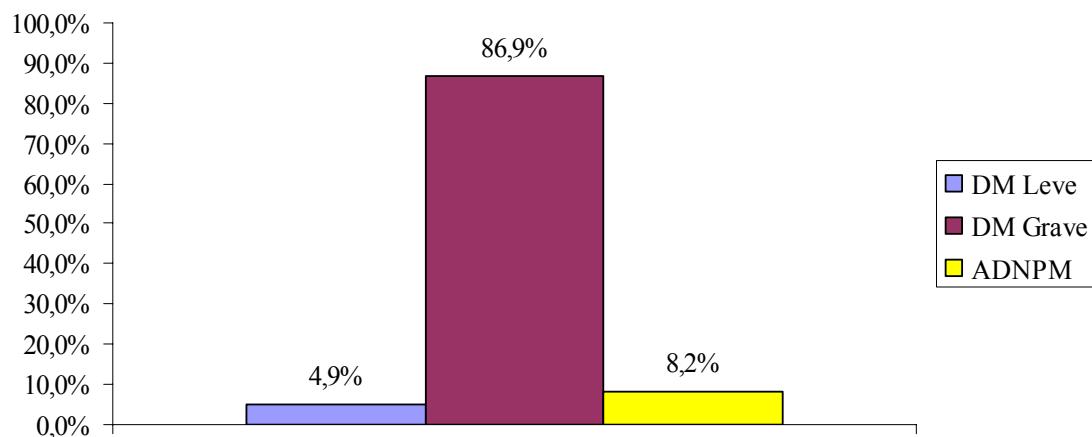


Figura 40 - Frequências dos níveis de DM encontradas entre os 61 indivíduos portadores de alterações cromossômicas.

Das 61 alterações cromossômicas detectadas: 55 (90,2%) foram numéricas, sendo que 51 (83,7%) destas envolveram cromossomos autossômicos, das quais 47 (77,2%) corresponderam a trissomia livre do cromossomo 21 e 04 (6,5%) compreenderam diferentes cromossomos autossômicos (47,XX,+der(14;13)(q22;q29); 46,XX/47,XX,+8; 46,XX/46,XX,+frag; 46,XX/47,XX+9/47,XX,+mar), as outras 04 (6,5%) incluíram anomalias numéricas envolvendo cromossomos sexuais (46,XX/47,XXX; 45,X/46,XX; 47,XYY; 48,XXYY). As demais anomalias cromossômicas compreenderam: 05 (8,2%) alterações estruturais autossômica (46,XX,r(7)/45,XY,-7/46,XY,+frag; 46,XX,dup(3)(q25q29); dois cariótipos 46,XX,der(22)t(18;22)(p11.3;q13); 46,XY,add(11)(p15)) e 01 (1,6%) quimerismo (46,XX/46,XY) (Tabela XXXI). Dos 47 portadores de síndrome de Down, 23 foram selecionados na APAE de Batatais, 13 na APAE de Altinópolis e 11 na APAE de Serrana (Tabela XXXII).

Dos 55 portadores de anomalias cromossômicas numéricas, 03 (5,4%) eram afetados por DM leve, 48 (87,3%) apresentaram DM grave e 04 (7,3%) foram diagnosticados com ADNPM. Entre os portadores das 51 alterações cromossômicas numéricas autossômicas detectadas, 47 (92,1%) possuíam DM grave e 04 (7,9%) foram diagnosticados com ADNPM. Dos 47 portadores de Síndrome de Down, 43 (91,5%) apresentaram DM grave e 04 (8,5%) possuíam ADNPM.

*Resultados***Tabela XXXI**– Frequências dos tipos de alterações cromossômicas encontradas nos 61 cariótipos alterados realizados nas APAEs de Batatais, Altinópolis e Serrana.

<i>Alterações Cromossômicas</i>	<i>Batatais</i>		<i>Altinópolis</i>		<i>Serrana</i>		<i>Total</i>	
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Numéricas	31	56,4	13	23,6	11	20,0	55	90,2
Autossômicas	27	52,9	13	25,5	11	21,6	51	83,7
Síndrome de Down	23	48,9	13	27,6	11	23,4	47	77,2
Outras	4	100	0	0	0	0	4	6,5
Sexuais	4	100	0	0	0	0	4	6,5
Estruturais	1	20	3	60	1	20	5	8,2
Autossômicas	1	20	3	60	1	20	5	8,2
Outras	1	100	0	0	0	0	1	1,6
Total	33	54,1	16	26,2	12	19,7	61	100

Dentre os 04 indivíduos com alterações cromossômicas sexuais, 03 (75,0%) possuíam DM leve e 01 (25,0%) apresentou DM grave. As 05 anomalias cromossômicas estruturais autossômicas estavam presentes em 03 (60,0%) indivíduos com DM grave e 02 (40,0%) com ADNPM. O indivíduo portador das linhagens celulares 46,XX/46,XY apresentou DM grave devido a fatores ambientais (Tabela XXXIII).

Tabela XXXII – Frequência de portadores de Síndrome de Down nas três diferentes APAEs.

<i>APAEs</i>	<i>Nº de portadores de Síndrome de Down</i>	<i>% do total avaliado</i>	<i>% dos selecionados para estudo citogenético</i>
Batatais	23	7,5	13,2
Altinópolis	13	12,1	24,1
Serrana	11	11,8	29,7
Total	47	9,3	17,7

Tabela XXXIII – Relação entre alterações cromossômicas encontradas nas APAEs de Batatais, Altinópolis e Serrana, e os níveis de DM dos indivíduos afetados.

<i>Alterações Cromossômicas</i>	<i>N°</i>	<i>Nível de DM</i>					
		<i>Leve</i>		<i>Grave</i>		<i>ADNPM</i>	
		<i>N°</i>	<i>%</i>	<i>N°</i>	<i>%</i>	<i>N°</i>	<i>%</i>
Numéricas	55	3	5,4	48	87,3	4	7,3
Autossômicas	51	0	0	47	92,1	4	7,9
Síndrome de Down	47	0	0	43	91,5	4	8,5
Outras	4	0	0	4	100	0	0
Sexuais	4	3	75	1	25	0	0
Estruturais	5	0	0	4	80	1	20
Autossômicas	5	0	0	4	80	1	20
Outras	1	0	0	1	100	0	0
Total	61	3	4,9	53	86,9	5	8,2

6. DISCUSSÃO

6.1 Frequência dos níveis de DM e de alterações cromossômicas detectadas na amostra total

O perfil da amostra total apresentou um predomínio de indivíduos com DM grave (70,7%), enquanto que 21,2% possuíam DM leve e 8,1% foram diagnosticados como portadores de ADNPM. Acredita-se que esta seja a tendência atual, pois desde o final do século XX discute-se a importância da integração escolar de alunos com deficiência, sendo que nos últimos anos o sistema de ensino do país está cada vez mais envolvido com as recomendações da educação inclusiva, ou seja, de que todas as escolas estejam preparadas para receber a todos os alunos, inclusive os afetados por algum tipo de deficiência (Salamanca, 1994).

Alterações cromossômicas foram observadas em 12,1% do total de indivíduos avaliados. Resultados semelhantes foram encontrados em estudos realizados por Phelan *et al.*, 1996 (12,0%), Hou *et al.*, 1998 (15,9%) e Stromme, 2000 (11,8%). Entre as anomalias cromossômicas encontradas, 86,9% estavam presentes em indivíduos afetados por DM grave, 4,9% em indivíduos com DM leve e 8,2% em portadores de ADNPM. Observou-se a maior frequência de anomalias cromossômicas entre indivíduos afetados por DM grave, conforme tem sido descrito na grande maioria dos trabalhos publicados, como por exemplo, os de Wu *et al.*, (1991), Curry *et al.*, (1997); Strome (2000); Van Karnebeek *et al.*, (2005). Poucos estudos sobre a frequência de alterações cromossômicas em indivíduos afetados por DM leve têm sido descritos na literatura, sendo que esse trabalho detectou 8,1% de alterações cromossômicas em indivíduos com DM leve, reforçando os trabalhos realizados por Gustavson *et al.*, 1987 (11,9%), Strome, 2000 (9,1%) e Wu *et al.*, 1991 (7,8%).

Dentre as alterações cromossômicas encontradas, 90,2% foram numéricas. A anomalia cromossômica com maior prevalência foi a trissomia do cromossomo 21, observada em 77,2% dos cariótipos anômalos e responsável por 85,4% das anomalias numéricas. Vários trabalhos citados na literatura confirmam que, entre as alterações cromossômicas detectadas em indivíduos afetados por DM, as numéricas envolvendo cromossomos autossômicos são as mais frequentes, e entre essas a com maior incidência é a trissomia do cromossomo 21 (Speed *et al.*, 1976; Rasmussen *et al.*, 1982; Srsen *et al.*, 1986; Wuu *et al.*, 1991; Hou *et al.*, 1998).

Entre os indivíduos portadores de Síndrome de Down, todos apresentaram trissomia livre do cromossomo 21. Segundo Jones (1997), aproximadamente 95,0% dos portadores de síndrome de Down apresenta trissomia livre do cromossomo 21, enquanto que os demais são portadores de translocação (2,0 a 3,0%) ou mosaico (2,0 a 3,0%). As anomalias numéricas envolvendo outros cromossomos autossômicos e as alterações numéricas em cromossomos sexuais tiveram igual incidência, correspondendo, cada uma delas a 6,5% das anomalias cromossômicas encontradas. A incidência de anomalias numéricas sexuais foi a mesma em ambos os sexos (50,0%). Entre os tipos de anomalias numéricas sexuais encontradas, 50,0% corresponderam a Síndrome de Klinefelter, 25,0% a Síndrome de Turner em mosaico e 25,0% ao triplo X em mosaico.

As alterações cromossômicas estruturais, todas em cromossomos autossômicos, corresponderam a 8,2% do total de anomalias detectadas, enquanto que o quimerismo foi encontrado em apenas 1,6%. Dos tipos de anomalias estruturais, 20,0% corresponderam a adição, 40,0% a derivação, 20,0% a formação de anel e 20,0% a duplicação. As frequências dos tipos de anomalias numéricas sexuais, assim como, as frequências dos tipos de alterações estruturais encontradas em indivíduos afetados por DM são bastante variáveis. Dentre as 30 alterações numéricas sexuais encontradas no trabalho de Speed e colaboradores (1976), 20,0% corresponderam ao duplo Y, 50% a síndrome de Klinefelter, 6,7% ao cariótipo 48,XXYY,

6,7% ao cariótipo 48,XXXXY, 16,7% apresentaram triplo X e 3,4% corresponderam ao cariótipo 48,XXXX, enquanto que, das 12 alterações estruturais observadas, 41,6% corresponderam a translocações e 58,4% a deleções.

As alterações cromossômicas numéricas autossômicas, assim como, as estruturais foram mais frequentes entre indivíduos afetados por DM grave, 87,3% e 80,0%, respectivamente. Enquanto que, a maioria dos indivíduos com alterações cromossômicas sexuais (75,0%) era afetada por DM leve. Esses resultados estão de acordo com os encontrados na revisão realizada por Van Karnebeek e colaboradores em 2005, que analisaram nove estudos sobre a relação entre o nível de DM e o tipo de alteração cromossômica detectada. Em todos houve prevalência de anomalias numéricas autossômicas e anomalias estruturais entre os indivíduos afetados por DM grave, enquanto que alterações numéricas sexuais foram mais frequentes em afetados por DM leve. Anomalias numéricas em cromossomos sexuais, na grande maioria das vezes, causam alterações clínicas menos severas e mais compatíveis com a vida quando comparadas as desordens cromossômicas autossômicas. Isso está relacionado à inativação do cromossomo X adicional e ao pequeno número de genes contidos no cromossomo Y (Powell, 2005).

6.2. Frequências de alterações cromossômicas detectadas em cada um das APAEs

A frequência de anomalias cromossômicas encontradas entre os indivíduos avaliados na APAE de Batatais (10,8%) foi menor que as encontradas nas APAEs de Altinópolis (14,9%) e Serrana (12,9%). Esses resultados possivelmente refletem a diferença no número de indivíduos afetados por DM leve e DM grave em cada uma dessas APAEs. Enquanto que, na APAE de Batatais a frequência de indivíduos afetados por DM leve foi de 31,2% e por DM grave foi de 60,5%, nas APAEs de Altinópolis e Serrana observou-se a prevalência de indivíduos afetados por DM grave, 87,8% e 83,9%, respectivamente e uma baixa frequência de afetados por DM leve, 7,5% e 4,3%, respectivamente. Observa-se que a frequência de

anomalias cromossômicas encontradas na APAE de Altinópolis foi a maior detectada nesse estudo, o que pode estar relacionado ao número maior de pacientes afetados por DM grave nessa APAE. Esses resultados estão de acordo com outros estudos que revelaram que anomalias cromossômicas são mais frequentes entre indivíduos afetados por DM grave (Wuu *et al.*, 1991; Curry *et al.*, 1997, Van Karnebeek *et al.*, 2005).

Outro fator que pode ter contribuído foi a diferença significativa entre as frequências de indivíduos com Síndrome de Down em cada um das APAEs. Enquanto que na APAE de Batatais essa frequência foi de 7,5%, nas APAEs de Altinópolis e Serrana elas foram consideravelmente maiores, 12,1% e 11,8%, respectivamente. Trabalhos em que a frequência de alterações cromossômicas encontradas foi semelhante a da APAE de Batatais apresentaram um número menor de afetados por Síndrome de Down, como nos trabalhos realizados por Speed e colaboradores (1976) que detectaram alterações cromossômicas em 9,8% do total de pacientes avaliados, sendo que apenas 8,3% da amostra total desse estudo possuíam Síndrome de Down, e por Wuu e colaboradores (1991), que detectaram cromossomopatias em 9,4% do total de indivíduos avaliados, sendo que apenas 4,9% da amostra possuíam da Síndrome de Down.

6.3. Frequências dos tipos de alterações cromossômicas detectadas em cada uma das APAEs.

Nas três APAEs, entre os tipos de alterações cromossômicas detectadas, as mais frequentes foram as numéricas autossômicas, sendo que, entre essas, a trissomia do cromossomo 21 teve maior prevalência. Esses resultados estão de acordo com outros descritos na literatura, que confirmam que, entre as alterações cromossômicas detectadas em indivíduos afetados por DM, as numéricas envolvendo cromossomos autossômicos são as mais frequentes, havendo um grande predomínio da trissomia do cromossomo 21, além disso, observa-se também a ausência de detecção de outras trissomias, tais como, as dos

cromossomos 13 e 18, mostrando que essas últimas são mais presentes nos quadros perinatais (Speed *et al.*, 1976; Rasmussen *et al.*, 1982; Srsen *et al.*, 1986; Wuu *et al.*, 1991; Hou *et al.*, 1998).

Entretanto, apenas na APAE de Batatais foram encontradas anomalias cromossômicas numéricas em cromossomos sexuais. Diferente a isso, a maioria das alterações cromossômicas estruturais autossômicas observadas nesse estudo (60,0%) foram detectadas na APAE de Altinópolis, sendo que 20,0% dessas alterações estavam presentes na APAE de Batatais e, os outros 20,0%, na APAE de Serrana.

Quando se analisa os dados acima com as frequências dos níveis de DM encontrados entre os indivíduos com cariótipos anômalos em cada um das APAEs, observa-se que, apenas na APAE de Batatais houve indivíduos com DM leve (9,1%) entre os portadores de cromossomopatias, sendo que todos eles possuíam anomalias cromossômicas numéricas sexuais. Já nas APAES de Altinópolis e Serrana, em que foram encontradas somente alterações numéricas autossômicas e estruturais, nenhum dos indivíduos com cariótipo anômalo era afetado por DM leve. Esses dados estão de acordo com os encontrados na revisão realizada por Van Karnebeek *et al.*, (2005), como discutido anteriormente.

6.4. Análise em relação aos níveis de mosaicismos detectados

Entre os cariótipos alterados, 11,5% apresentaram mosaicismos cromossômicos, 42,8% em cromossomos autossômicos, 28,5% em cromossomos sexuais e 28,7% não pode ser definido por se tratar de fragmento. Resultado semelhante foi encontrado por Speed e colaboradores (1976), em que 5,7% dos cariótipos anômalos apresentaram mosaicismos, sendo que 58,8% ocorreram em cromossomos autossômicos, 29,4% em cromossomos sexuais e 11,7% o cromossomo não foi identificado.

O número de células analisadas por indivíduos nesse estudo, que foi de 20 metáfases, exclui a existência de mosaicismos em nível igual ou maior que 11,0%, com limite de

confiança de 90,0%, ou em nível igual ou maior que 21,0%, com limite de confiança de 99,0% (Hook, 1977).

Como os níveis de mosaicismos detectados nos pacientes I. H. R., cariótipo 46,XX(54%)/46,XX,+frag(46,%), A. C.C., cariótipo 45,X(59%)/46,XX(41%) e D. J. S., cariótipo 46,XX(60%)/46,XY(40%), foram maiores que 11,0% era provável que eles seriam detectados com a análise de 20 metáfases.

Já os casos de mosaicismo observados nos pacientes C. F. A., cariótipo 46,XX(90%)/47,XX,+8(10%) e A. C. A., cariótipo 46,XX(92%)/47,XXX(8%) mesmo apresentando frequências menores que 11,0%, foram detectados. Mas pode-se observar que as frequências de mosaicismo desses dois pacientes não foram tão inferiores a 11,0%.

Porém, os indivíduos R. F. A., cariótipo 46,XX(97%)/47,XX,+9(2%)/47,XX,+mar(1%) e P. R. B. 46,XY,r(7)(97,5%)/ 45,XY,-7(1,5%)/ 46,XY,+frag(1%) apresentaram níveis de mosaicismo muito inferiores a 11,0% e foram detectados na análise citogenética realizada nesse estudo. Segundo Hook, para a detecção de mosaicismos em nível igual ou maior que 1,0%, com limite de confiança de 90,0%, seria necessária a contagem de, no mínimo, 230 metáfases.

Mesmo que alguns casos de mosaicismo detectados nesse estudo apresentaram frequências muito inferiores a 11,0%, conforme Hook, a análise realizada em todos os 305 indivíduos foi capaz de excluir a ocorrência de mosaicismo em nível igual ou maior que 11,0%, com limite de confiança de 90,0%, ou em nível igual ou maior que 21,0%, com limite de confiança de 99,0%. Dessa forma, é possível que casos de mosaicismo em níveis menores a 11,0% não tenham sido detectados nesse estudo.

6.5. Utilização de técnicas de citogenética clássica e molecular

O exame citogenético realizado nesse estudo esclareceu 23,0% dos casos de deficiência mental idiopática. Quando se observa as frequências de anomalias cromossômicas

detectadas em indivíduos afetados por deficiência mental através de técnicas de citogenética molecular, percebe-se que essas são capazes de elucidar alguns casos de deficiência mental idiopática, mas quando comparados com os resultados obtidos pela citogenética clássica, esses números são significativamente menores (Tabela XXXIV).

Isto porque o exame citogenético é capaz de detectar todos os casos de aneuploidias, a maioria dos casos de mosaicismo cromossômico, e a maioria das síndromes conhecidas que envolvem anomalias estruturais. Dessa forma, a citogenética clássica é de fundamental importância na investigação das possíveis causas de DM e deve anteceder a utilização de técnicas de citogenética molecular (Bisgaard *et al.*, 2006).

Tabela XXXIV – Frequências de anomalias cromossômicas detectadas através da utilização de técnicas de citogenética convencional e molecular.

<i>Autores</i>	<i>Método</i>	<i>Nº de indivíduos selecionados</i>	<i>% de anomalias detectadas</i>
Srsen <i>et al.</i> , 1991	Citogenética Clássica	324	28,4
Wuu <i>et al.</i> , 1991	Citogenética Clássica	1.323	17,5
Rasmussen <i>et al.</i> , 1982	Citogenética Clássica	1905	18,8
Presente estudo	Citogenética Clássica	265	23,0
Aderlid <i>et al.</i> , 2002	FISH – subtelomérico*	111	10
Barocini <i>et al.</i> , 2005	FISH – subtelomérico*	219	5,5
Koolen <i>et al.</i> , 2004	MLPA*	210	4,3
Rooms <i>et al.</i> , 2004	MLPA*	75	5,3
Shaw-Smith <i>et al.</i> , 2004	Array-CGH*	50	14
Schoumans <i>et al.</i> , 2005	Array-CGH*	41	9,8
Thuresson <i>et al.</i> , 2007	Array-CGH*	48	6,2

* Os indivíduos estudados nos trabalhos citados acima já haviam realizado exame citogenético clássico, sendo que todos apresentaram cariótipos normais.

7. CONCLUSÃO

- Alterações cromossômicas foram encontradas em 12,1% dos indivíduos afetados por deficiência mental avaliados nas três APAEs estudadas, evidenciando que cromossomopatias contribuem significativamente para a etiologia da DM.

- A frequência de anomalias cromossômicas entre os indivíduos selecionados para estudo citogenético foi de 23,0%, indicando a importância da realização, por médicos geneticistas, de uma seleção criteriosa e bem estabelecida.

- Entre as alterações cromossômicas, as numéricas autossômicas tiveram uma maior incidência, representando 83,7% das cromossomopatias, sendo a mais frequente a trissomia do cromossomo 21 (77,2%).

- As anomalias cromossômicas estruturais representaram 8,2% dos cariótipos alterados, sendo o segundo tipo de alteração mais frequente.

- Alterações cromossômicas numéricas envolvendo cromossomos sexuais foram as menos frequentes, compreendendo 6,5% dos cariótipos alterados.

- Alterações cromossômicas numéricas autossômicas foram mais frequentes entre indivíduos afetados por DM grave, já que 92,1% delas foram detectadas em indivíduos pertencentes a esse grupo.

- Entre as alterações cromossômicas numéricas sexuais detectadas, a maioria (75,0%) estava presente em indivíduos afetados por DM leve.

Conclusão

- Entre as alterações cromossômicas detectadas, 86,9% estavam presentes em indivíduos afetados por DM grave, demonstrando que cromossomopatias são mais frequentes nesse grupo de indivíduos.

- Em DM leve detectou-se 4,9% de anomalias cromossômicas, revelando a importância da realização de exames citogenéticos também nesse grupo de pacientes.

- A frequência de anomalias cromossômicas nas APAEs de Altinópolis e Serrana foi maior do que a encontrada na APAE de Batatais, possivelmente por essa ser constituída por um número maior de indivíduos afetados por DM leve.

- O exame citogenético clássico possui importantes implicações na prática médica para o diagnóstico dos indivíduos afetados por DM, assim como para o aconselhamento genético das famílias.

- A amostra de 505 indivíduos ainda é relativamente pequena perante estudos maiores que compreenderam mais de mil pacientes, de forma que, nessa amostra, serão incluídos também, os indivíduos avaliados na APAE de Limeira.

- É necessário o aumento do número de metáfases analisadas, de 20 para 100, nos casos de indivíduos com DM em que o fenótipo sugere alguma cromossomopatia e que apresentaram cariótipo normal, e entre eles, principalmente os casos com DM leve.

- Propõe-se a realização de exames complementares, incluindo técnicas de citogenética molecular, nos casos em que foram detectados fragmentos cromossômicos, cromossomos marcadores ou segmentos cromossômicos de origem desconhecida, assim como nos indivíduos em que a etiologia da DM sugere uma possível síndrome.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADERLID, B. M.; SCHOUMANS, J.; ANNERÉN, G.; SAHLÉN, S.; KYLLERMAN, M.; VUJIC, M.; HAGBERG, B.; BLENNOW, E.; NORDENSKJOLD, M. Subtelomeric rearrangents detected in patients with
- BAROCINI, A.; RIVIERI, F.; CAPUCCINI, A.; CROCI, G.; FRANCHI, F.; SENSI, A.; BATTAGLIA, P.; AIELLO, V.; ELISA, C. FISH screening for subtelomeric rearrangements in 219 patients with idiopathic mental retardation and normal karyotype. **Eur J Med Genet** 48: 388-396, 2005.
- BATTAGLIA, A.; BIANCHINI, E; CAREY J. C. Diagnostic yield of the comprehensive assesment of developmental delay/mental retardation in an Istitute of Child Neuropsychiatry. **Am J Med Genet** 82:60-66, 1999.
- BISGAARD, A. M.; KIRCHHOFF, M.; TUMER, Z.; JEPSEN, B.; BRONDUN-NIELSE, K.; COHEN, M.; HAMBORG-PETERSEN, B.; BRYNDORF, T.; TOMMERUP, N.; SKOVBY, F. Additional chromosomal abnormalities in patients with a previously detected abnormal karyotype, mental retardation and dysmorphic features. **Am J Med Genet** 140:2180-2187, 2006.
- CHELLY, J.; KHELFAOUI, M.; FRANCIS, F.; CHERIF, B.; BIENVENU, T. Genetics and pathophysiology of mental retardation. **Eur J Hum Genet** 14:701-713, 2006.
- CHEUNG, S. W.; SHAW, C. A.; SCOTT, D. A.; PATEL, A.; SAHOO, T.; BACINO, C. A.; PURSLEY, A.; LI, J.; ERICKSON, R.; GROPMAN, A. L.; MILLER, D. T.; SEASHORE, M. R.; SUMMERS, A. M.; STANKIEWICZ, P.; CHINAULT, A. C.; LUPSKI, J. R.; BEAUDET, A. L.; SUTTON, V. R. Microarray-based CGH detects chromosomal mosaicism not revealed by conventional cytogenetics. **Am J Med Genet A** Aug 1;143A(15):1679-1686, 2007.
- CURRY, C. J.; STEVENSON, R. E.; AUGHTON, D. Evaluation of mental retardation recommendations of Consensus Conference American College of Medical Genetics. **Am J Med Genet** 72:468-477, 1997.
- DECLARAÇÃO DE SALAMANCA. **Princípios, Políticas e Prática em Educação Especial**. Espanha, 1994.
- EIRIS-PUÑAL, J. Aportación de la genética y los estudios neurometabólicos al diagnóstico del retraso mental. **Rev Neurol (Supl 1)**:177-180, 2006.
- FRINTS, S. G. M.; FROYEN, G.; MARYNEN, P.; FRINS, J. P. X-linked mental retardation: vanishing boundaries between non-specific (MRX) and syndromic (MRXS) forms. **Clin Genet** 62: 423-432, 2002.

- FROTA-PESSOA, O. Genética da deficiência mental. In S. Krynski (Org.), **Novos rumos da deficiência mental**, 13-26. São Paulo: Sarvier, 1983.
- GUITART- FEILIUBADALÓ, M.; BRUNET-VEJA, A.; VILLATORO-GOMEZ, S.; BAENA-DIEZ, N.; GBAU-VILA, E. Chromosome causes that produce mental retardation: chromosome disorders that can be diagnosed in the patient. **Rev Neurol** 42 (Supl 1): 21-26, 2006.
- GUSTAVSON, K. H.; HOLMGREN, G.; BLOMQUIST, H. K. Chromosomal aberrations in mildly mentally retarded children in a northern Swedish county. **Ups J Med Sci Suppl** 44:165-168, 1987.
- HELD, K. R.; KERBER, S.; KAMINSKY, E.; SINGH, S.; GOETZ, P.; SEEMANOVA, E.; GOEDDE, H. W. Mosaicism in 45,X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? **Hum Genet** Jan;88(3):288-94, 1992.
- HOOK, E. B. Exclusion of chromosomal mosaicism: tables of 90%, 95% and 99% confidence limits and comments on use. **Am J Hum Genet** Jan;29(1):94-97, 1977.
- HOU, J. W.; WANG, T. R.; CHUANG, S. M. An epidemiological and aetiological study of children with intellectual disability in Taiwan. **J Intellect Disabil Res** Apr 42: 137-143, 1998.
- ISCN An International System for Human Cytogenetic Nomenclature**. Basel, Karger.
- JONES, K. L. Smith's recognizable patterns of human malformations. 5° Ed. **Philadelphia Saunders** p. 8 – 13, 1997.
- KIM, S. S.; JUNG, S. C.; KIM, H. J.; MOON, H. R.; LEE, J. S. Chromosome abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations: a report of 4.117 cases. **J Korean Med Sci** Aug;14(4):373-376, 1999.
- KOOLEN, D. A.; NILLEN, W. M.; VERSTEEG, M. H. A.; MERKS, G. F. M.; KNOERS, N. V. A. M.; KETS, M.; VERMEER VAN RAVENSWAAIJ, C. M. A.; DE KOVEL, BRUNNER, H. G.; SMEETS, D.; DE VRIES, B. B. A.; SISTERMANS, E. A. Screening for subtelomeric rearrangements in 210 patients with unexplained mental retardation using multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA). **J Med Genet** 41: 892-899, 2004.
- KRINSKY, S. (1983) **Novos Rumos da Deficiência Mental**. Editora Sanvier, São Paulo.
- LEJEUNE, J.; GAUTIER, M.; TURPIN, R. Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. **C R Hebd Seances Acad Sci** 248:1721-1722, 1959.
- MIRO, R.; MILÁ, M.; PÉREZ-JURADO, A. Anomalias cromosómicas: In Farreras-Rozman, ed **Medicina Interna**. **Madri: Elsevier** 1212:1220, 2004.

Referências Bibliográficas

- MOORHEAD, P. S.; NOWELL, P. C.; MELLMAN, W. J.; BATTIPS, D. M.; HUNGERFORD, D. A. Chromosome Preparations Of Leukocytes Cultured From Human Peripheral Blood. *Exp Cell Res* 20(3): 613-616. 1960
- MORTON, N. E. Genes for intelligence on the X chromosome. *J Med Genet* 29(1):71,1992.
- OPTIZ, J. M. Diagnostic Genetic Studies in Severe Mental Retardation. **Genetic Counseling** Edit. Herbert A. Lubs and Felix de La Cruz. Raven Press. New Yourk, pp. 417-444, 1997.
- PHELAN, M. C.; CRAWFORD, E. C., BEALER, D. M. Mental retardation in South Carolina III: Chromosome aberrations. *Proc Greenwood Genet Ctr* 15:45-60, 1996.
- POWELL, C. M. "Sex Chromosomes and Sex Abnormalities". Gersen, S. L. and Keagle, M. B *In The principles of Clinical Cytogenetics*, second edition. Human Press Inc: Totowa, N. J. 207- 246, 2005.
- PROCTER, S. E.; WATT, J. L.; LLOYD, D. J.; DUFFTY, P. Problems of detecting mosaicism in skin. A case of trisomy 8 mosaicism illustrating the advantages of in situ tissue culture. *Clin Genet* Mar;25(3):273-277, 1984.
- RASMUSSEN, K.; NIELSEN, J.; DAHL, G. The prevalence of chromosome abnormalities among mentally retarded persons in a geographically delimited area of Denmark. *Clin Genet* 22:244-255, 1982.
- RAYNHAM, H.; GIBBONS, R.; FLINT, J.; HIGGS D. The genetic basis for mental retardation. *QJM* 89:169-175, 1996.
- ROELEVELD, N.; ZIELHUIS, G. A.; GABREELS F. The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. *Dev Med Child Neurol* 39: 125-132, 1997.
- ROOMS, L.; REYNIERS, E.; VAN LUIJK, R.; SCHEERS, S.; WAUTERS, J.; CEULEMANS, B.; VAN DEN ENDE, J.; VAN BEVER, Y.; KOOY R. F. Subtelomeric deletions detected in patients with idiopathic mental retardation using multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). *Hum Mutat* Jan; 23(1):17-21, 2004.
- SCHERES J. M. Human chromosome banding. *Lancet* Apr 15;1(7755):849, 1972.
- SCHINZEL, A. Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man. **Walter de Gruyter**, New York, 1984.
- SCHOUMANS, J.; RUIVENKAMP C.; HOLMBERG, E.; KYLLERMAN, M.; ANDERLID, B-M.; NORDENSKJÖLD, M. Detection of chromosomal imbalances

- in children with idiopathic mental retardation by array based comparative genomic hybridisation (array-CGH). **J Med Genet** 42:699–705, 2005.
- SCHREPPERS-TIJDINK, G. A.; CURFS, L. M.; WIEGERS, A.; FRYNS, J. P. A systematic cytogenetic study of a population of 1.170 mentally retarded and/or behaviourly disturbed patients including fragile-X screening. The Hondsberg experience. **J Genet Hum** Dec;36(5):425-446, 1988.
- SHAW-SMITH, C.; REDON, R.; RICKMAN, L.; RIO, M.; WILLATT, L.; FIEGLER, H.; FIRTH, H.; SANLAVILLE, D.; WINTER, R.; COLLEAUX, L.; BOBROW, M.; CARTER N. P. Microarray based comparative genomic hybridization (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features. **J Med Genet** 41:241–248, 2004.
- SPEED, R. M.; JOHNSTON, A. W.; EVANS, H. J. Chromosome survey of total population of mentally subnormal in North-East of Scotland. **J Med Genet** Aug;13(4):295-306, 1976.
- SRSÉN, S.; MISOVICOVÁ, N.; SRSNOVÁ, K.; VOLNA, J. Chromosome aberrations in a group of mentally retarded persons. **Cesk Psychiatr** Feb;85(1):9-16, 1989.
- STEVENSON, R. E. Splitting and lumping in the nosology of XLMR. **Am J Med Genet** 97:174-187, 2000.
- STRØMME P. Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children. **Dev Med Child Neurol** Feb;42(2):76-86, 2000.
- THURESSON, A. C.; BONDENSO, M. L.; EDEBY, C.; ELLIS, P.; LANGFORD, C.; DUMANSKI, J. P.; ANNÉREN, G. Whole-genome array-CGH for detection of submicroscopic chromosomal imbalances in children with mental retardation. **Cytogenet Genome Res** 118:1-7, 2007.
- VAN KARNEBEEK, C. D.; JANSWEIJER, M. C.; LEENDERS, A. G.; OFFRINGA, M.; HENNEKAM, R. C. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. **Eur J Hum Genet** Jan;13(1):6-25, 2005.
- VAN NAARDEN BRAUN, K.; AUTRY, A.; BOYLE, C. A population-based study of the recurrence of developmental disabilities. Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Surveillance Program, 1991-1994. **Paediatr Perinat Epidemiol** 19:69-79, 2005.
- WUU, K. D.; CHIU, P. C.; LI, S. Y.; CHEN, J. Y.; CHAO, M. C.; KO, F. J.; WANG, T. R.; HSIAO, K. J. Chromosomal and biochemical screening on mentally retarded school children in Taiwan. **Jinrui Idengaku Zasshi** Sep;36(3):267-74. 1991

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)