



# VIII REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE GENÉTICA CLÍNICA

IV PROVA DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM GENÉTICA CLÍNICA

SATELLITE MEETING: "THE GENETICS OF HUMAN DEVELOPMENT"  
in conjunction with the: 9th INTERNATIONAL CONGRESS OF HUMAN GENETICS

AUGUST 14-17, 1996  
SÃO PAULO, SP, BRAZIL

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO  
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

**ANAIS**



 SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE GENÉTICA CLÍNICA

# ÍNDICE

1. Apresentação.....	1
2. Comissão Organizadora.....	2
3. Convidados.....	3
4. Agradecimentos.....	4
5. Patrocínios.....	5
6. Programa.....	6
7. Trabalhos - Comunicações Orais.....	8
8. Trabalhos - Posters.....	10
9. Resumos - Comunicações Orais.....	20
10. Resumos - Posters.....	31
11. Índice de Autores.....	85

Carlos Skine

## **AGRADECIMENTOS**

*Departamento Administrativo, UNIFESP-EPM*

*Pró-Reitoria de Administração, UNIFESP-EPM*

*Centro de Genética Médica, UNIFESP-EPM (em especial à Karla e Virgínia)*

*Disciplina de Genética, UNIFESP-EPM*

*ZURICH Turismo*

*Hotel Sol Bienal Ibirapuera*

*Novotel-Ibirapuera Park*

*Isnard-Stands, Vídeos e Comércio Ltda.*

*CAPE, UNIFESP-EPM (em especial à Solange Azevedo e Viveca Cabral)*

*TV Med Vídeo - Inst. de Vídeo Medicina*

## **CONVIDADOS**

### **CONVIDADOS ESTRANGEIROS**

Dr. John M. Opitz (*EUA*)

Dr. Jeffrey Murray (*EUA*)

Dr. David Cox (*EUA*)

Dr. Scott Gilbert (*EUA*)

### **CONVIDADOS NACIONAIS**

Dr<sup>a</sup> Maria Rita Passos-Bueno (*SP*)

Dr. André Perondini (*SP*)

Dr. Selmo Geber (*MG*)

Dr. Marcos Sampaio (*MG*)

Dr. Nelson Antunes (*SP*)

Dr. Sidney Glina (*SP*)

Dr. Jorge Haddad (*SP*)

Dr. Maria Cristina Malheiro-Negrão (*SP*)

## APRESENTAÇÃO

A Sociedade Brasileira de Genética Clínica - **SBGC**, tem a satisfação de apresentar o Programa e o Livro de ANAIS da VIII Reunião Anual.

Esta Reunião é especial, pois é também um Encontro Satélite do 9º Congresso Internacional de Genética Humana que será levado a efeito na cidade do Rio de Janeiro neste mês de Agosto. Por este motivo a programação está centrada no Encontro Satélite, cujo título é "*The Genetics of Human Development*".

Os temas do Encontro Satélite serão ministrados por Professores dos Estados Unidos da América do Norte e do Brasil e funcionará como um verdadeiro curso, com assuntos de importância fundamental na área da Biologia do Desenvolvimento Humano, tanto do ponto de vista normal como do patológico. Teremos também uma Mesa Redonda sobre Reprodução Humana cujos temas serão ministrados por especialistas brasileiros.

A Reunião conta com cerca de 200 pessoas inscritas. Foram selecionados 60 trabalhos cobrindo ampla gama de assuntos dentro da genética humana e médica.

Realizaremos, também, dentro desta Reunião Anual a IV edição do Concurso para Concessão do Título de Especialista em Genética Clínica pelo Convênio AMB-CFM (Associação Médica Brasileira-Conselho Federal de Medicina). Esta atividade representa o principal motivo pelo qual a **SBGC** foi criada sendo portanto urgente que os médicos interessados na Genética Clínica prestem a prova do Título de Especialista, única maneira de garantirmos o futuro de nossa Especialidade.

A Reunião será marcada também pela escolha da 5ª Diretoria da **SBGC**, para o biênio 97-98.

Esta VIII Reunião Anual teve uma organização absolutamente doméstica. Na elaboração do Programa devemos consignar nossos agradecimentos ao Dr. John M. Opitz que mais uma vez solidarizou-se com um empreendimento científico brasileiro doando sua vasta experiência de maneira desprendida e generosa.

Devemos agradecer também especialmente a duas Instituições pela colaboração: à FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), pelo auxílio financeiro e à UNIFESP-EPM (Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina), por ter cedido o Teatro Marcos Lindenberg, local do evento.

Nós da Diretoria da **SBGC** e da Comissão Organizadora damos as boas vindas aos participantes com votos de uma estadia agradável e proveitosa.

Atenciosamente,

Decio Brunoni  
Presidente da **SBGC**

São Paulo, 14 de Agosto de 1996

**COMISSÃO ORGANIZADORA**  
**ENCONTRO SATÉLITE - PROGRAMA CIENTÍFICO**

Decio Brunoni  
Claudete Hajaj Gonzalez  
John M. Opitz

**VIII REUNIÃO ANUAL**

<i>Presidência</i>	Decio Brunoni
<i>Secretaria</i>	Ana Beatriz Alvarez Perez
<i>Tesouraria</i>	Ana Maria Martins
<i>Divulgação</i>	Marcial Francis Galera

**COLABORADORES**

Carlos E. F. Andrade	Maria Inês Kavamura
Cecília Micheletti	Martin Ritter-Whittle
Chong Ae Kim	Mirlene Cecília Soares Pinho Cernach
Cláudia Utagawa	Roberto Müller
Claudete S. P. Correia	Salmo Raskin
Jordão Corrêa-Neto	Sofia M. M. Sugayama
Luís Garcia Alonso	Vânia D'Almeida
Marco Antonio P. Ramos	Vera de Freitas Ayres Meloni

**COLABORAÇÃO ESPECIAL**

Alessandra, Belkis, César, Denise, Ernesto, Juliana, Patrícia, Roberta, Sílvia e Vanessa  
(Alunos do 4º ano Médico da UNIFESP-EPM)

## **PATROCÍNIO**

***Patrocinador Principal:*** Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - ***FAPESP***

***Patrocinadores:*** Sociedade Brasileira de Genética Clínica  
FAIRUZ Importação e Exportação Ltda.  
AMBRIEX S/A - Beckman  
MILLIPORE  
CAFÉ DO PONTO

***Stands:*** AMBRIEX S/A  
CG Analítica Ltda.  
CIENCOR - Produtos Médicos e Hospitalares Ltda.  
CULTILAB - Materiais para Cultura de Células Ltda.  
LIVROSET - Livraria Médica  
MARJAN Indústria e Comércio Ltda.  
Produtos ROCHE Químicos e Farmacêuticos S/A

**VIII Reunião Anual da Sociedade  
Brasileira de Genética Clínica**  
**Satellite Meeting of the 9<sup>th</sup> International  
Congress of Human Genetics**  
**The Genetics of Human Development**

**August 14-17**  
**São Paulo, SP, Brasil**

**PROGRAM**

**Wednesday, August 14**

- 7:30AM - 9:00AM  
8:30AM      **Registration**  
**Opening Ceremony**  
**Exmo. Prof. Dr. Helio Egydio**  
**Nogueira**  
Magnífico Reitor da UNIFESP -  
EPM
- 9:00AM - 10:00AM      **Conference I:** The Analysis of  
Development from Clinical and  
Evolutionary Perspectives  
**J. M. Opitz (USA)**  
**Introducer: C.H. Gonzalez (Brazil)**
- 10:00AM - 10:30AM      **Coffee Break**
- 10:30AM - 1:30PM      Phenotype Analysis  
**J.M. Opitz (USA)**
- 2:30PM - 4:30PM      **Mini-Course:** Errors of Human  
Development  
**a-** Defects of blastogenesis,  
associations and the infant of  
diabetic mother

**b-** Defects of organogenesis-limb  
malformations  
**J.M. Opitz (USA)**

4:30PM - 5:00PM

**Coffee Break**

5:00PM - 6:00PM

**Conference II:** Homeotic Genes in  
Mammalian Development  
**A.L.P. Perondini (Brazil)**  
**Introducer: D. Brunoni (Brazil)**  
**Sessão de Comunicações Orais**  
**Presidente: A. B. A. Perez (Brazil)**  
**Secretário: L. G. Alonso (Brazil)**

6:00PM - 7:30PM

**Thursday, August 15**

- 9:00AM - 10:00AM      **Conference III:** Studies in the  
Human and Mouse of Novel Genes  
Involved in Craniofacial  
Development  
**J.C. Murray (USA)**  
**Introducer: M. R. Passos-Bueno**  
**(Brazil)**
- 10:00AM - 10:30AM      **Coffee Break**
- 10:30AM - 1:30PM      **Workshop:** Molecular Analysis of  
Human Defects of Development  
**Moderator: M. R. Passos-Bueno**  
**(Brazil)**  
Candidate Genes in  
Craniosynostosis  
**M.R. Passos-Bueno (Brazil)**  
Candidate Genes in Down's  
Syndrome  
**D.R. Cox (USA)**



	Candidate Genes in Cleft Lip and/or Cleft Palate <b>J.Murray (USA)</b>	14:30 - 17:00	<b>Mesa Redonda:</b> Reprodução Humana Coordenador: <b>A.P. Cedenho (SP)</b> Moderador: <b>S. Raskin (PR)</b>
2:30PM - 3:30PM	<b>Conference IV:</b> Genome Evolution and Human Disease <b>D.R.Cox (USA)</b> Introducer: <b>J.M. Opitz (USA)</b>	14:30 - 15:00	Compreendendo os Diferentes Programas em Reprodução Assistida <b>J. Haddad (SP)</b>
3:30PM - 4:30PM	<b>Conference V:</b> Back to the Future: Resynthesizing Genetics, Development and Evolution <b>S.F.Gilbert (USA)</b> Introducer: <b>A.L.P.Perondini (Brazil)</b>	15:00 - 15:20	Cultura <i>in vitro</i> de Oócitos e Pré-Embriões <b>M.C. Malheiros-Negrão (SP)</b>
4:30PM - 5:00PM	<b>Coffee Break</b>	15:20 - 15:40	Fertilização <i>in vitro</i> e Transferência de Pré-Embriões para a Cavidade Uterina <b>N. Antunes Jr. (SP)</b>
5:00PM	<b>Assembléia Geral da SBGC</b> • Homenagem ao Professor Oswaldo Frota-Pessoa • Entrega de Títulos de Especialista em Genética Clínica • Eleição e Posse da Nova Diretoria da SBGC	15:40 - 16:00	<b>Coffee Break</b>
		16:00 - 16:20	Micromanipulação de Gametas, Fertilização <i>in vitro</i> e Transferência de Pré-Embriões para a Cavidade Uterina <b>M. Sampaio (MG)</b>
		16:20 - 16:40	Reprodução Assistida e Alterações Genéticas <b>S. Geber (MG)</b>
8:00PM	<b>Dinner</b>	16:40 - 17:00	Vias Alternativas de Busca de Espermatozoides para Injeção Intra-Citoplasmática-ICSI <b>S. Glina (SP)</b>
<b>Friday, August 16</b>			
9:00AM - 12:00AM	<b>Mini-Course:</b> Early Development in Vertebrates: Fertilization, Cleavage, Gastrulation from Evolutionary and Molecular Perspectives <b>S.F.Gilbert (USA)</b>		
0:15PM	<b>Closure of the Satellite Meeting</b> <b>J.M.Opitz (USA)</b>	9:00 - 13:00	
<b>Saturday, August 17</b>			
			<b>Prova do Título de Especialista em Genética Clínica pelo Convênio AMB-CFM</b>

**TRABALHOS SELECIONADOS  
PARA SESSÃO DE COMUNICAÇÕES ORAIS**

**14/08/96 - 18:00 às 19:30 h.**

Presidente: A. B. A. Perez - Secretário: L. G. Alonso

- 1 . **INVESTIGAÇÃO DE AMPLIFICAÇÃO DE N-myc EM NEUROBLASTOMAS.** Toledo,S.R.C.; Yoshimoro,M.; Schettini,S.T.; Haber,R.A.; Petrilli,A.S.; Andrade,J.A.D. *Disciplina de Genética (Depto. de Morfologia) e Oncopediatria, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.*
- 2 . **MARFAN SYNDROME AND MARFANOID PATIENTS DIFFERENTIAL DIAGNOSIS.** Oliveira-Sobrinho, R.P.; Norato, D.Y.J. *Department of Medical Genetics, School of Medical Science, State University of Campinas, Campinas, SP, Brasil.*
- 3 . **INTERVENÇÃO FONOAUDIOLÓGICA NA SEQUÊNCIA DE MÖBIUS: EVOLUÇÃO TERAPÊUTICA DE TRÊS CASOS.** Cabete,C.F.; Carneiro,D.O.; Guedes,Z.C.F. *Disciplina de Distúrbios da Comunicação Humana (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.*
- 4 . **MOLECULAR ANALYSIS OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY IN BRAZILIAN PATIENTS.** Kim,C.A.; Passos-Bueno,M.R.; Marie,S.K.; Cerqueira,A.M.P.; Reed,U.C.; Marques-Dias,M.J.; Gonzalez,C.H.; Zatz,M. *Clinical Genetics Unit. Department of Pediatrics and Biology. University of São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.*
- 5 . **KABUKI SYNDROME: A REALLY UNCOMMON SYNDROME OUTSIDE OF JAPAN? CLINICAL PICTURE IN SIX BRAZILIAN PATIENTS.** Neri,J.I.C.F.; Steiner,C.E.; Oliveira,G.S.; Marques-de-Faria,A.P. *Departamento de Genética Médica - Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil.*

6. **ESTUDO MOLECULAR E CLÍNICO DE PACIENTES COM DOENÇA RENAL POLICÍSTICA DO ADULTO (ADPKD).** Ferreira,F.R.; Pereira,E.T.; Dias,T.L.V.; Jeffery,S. *UFSC, Florianópolis, SC, Brasil e Londres, UK.*
7. **AValiação DIAGNÓSTICA PROSPECTIVA DAS DISPLASIAS ESQUELÉTICAS EM UMA SÉRIE DE 23.959 NASCIMENTOS CONSECUTIVOS.** Cavalcanti,D.P.; Salomão,M.A.; Pessoto,M.A.; Cursino,K.; Barini,R.; Mello,M.F.S. *Depto. de Genética Médica, Ambulatório de Genética Perinatal e Serviço de Neonatologia, Depto. de Tocoginecologia e Anatomia Patológica. Faculdade de Ciências Médicas e Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher (CAISM-UNICAMP), Campinas, SP, Brasil.*
8. **MORTALIDADE PERINATAL E ANOMALIAS CONGÊNITAS: ESTUDO RETROSPECTIVO DE FREQUÊNCIAS E FATORES DE RISCO.** Cernach,M.C.S.P.; Marcopito,L.F.; Anção,M.S.; Brunoni,D. *Disciplinas de Embriologia e Genética (Depto. de Morfologia) - UNIFESP/EPM, São Paulo, SP, Brasil.*
9. **ESTUDO CLÍNICO, CITOGENÉTICO E MOLECULAR NAS SÍNDROMES DE PRADER-WILLI E ANGELMAN.** Pina Neto, J.M.; Molfetta,G.A.; Ferraz,V.E.F; Richards,S.; Buxton,J.; Malcolm,S. *Departamento de Genética e Matemática Aplicada à Biologia, FMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil.*
10. **DOENÇA DE HUNTINGTON: TESTE DE DNA NO BRASIL** Sotomaior,V.; Janzen,M.; Picchi,G.F.A.; Teive,H.; Cardoso,F.; Allam,N.; Queiroz,K.V.A.; Hayashi,E.S.; Riess,O.; Raskin,S. *Genetika - Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética, Curitiba, PR, Brasil.*

## **TRABALHOS SELECIONADOS PARA APRESENTAÇÃO EM POSTERS**

- 11 . DEFICIÊNCIA 4p DEVIDO À TRANSLOCAÇÃO t(4;5) (p14;p15) COMPROVADA POR FISH.** Borovik, C.L.; Bittencourt, E.A.A.; Barbosa, A.C.C.; Brunoni,D. - *Hereditas, São Paulo, SP, Brasil.*
- 12 . A BOY WITH MICROCEPHALY AND CONGENITAL NEPHROTIC SYNDROME DUE TO DIFFUSE MESANGIAL SCLEROSIS: GALLOWAY-MOWAT SYNDROME.** Andrade,C.E.F.; Sugayama,S.M.M.; Utagawa,C.Y.; Kim,C.A.; Koch,V.H.; Fujimura,M.; Silva,M.T.; Paz,J.A.; Marques-Dias,M.J.; Gonzalez,C.H. C.G.U. *Dept. Pediatrics. Faculty of Medicine. University of São Paulo, Brazil.*
- 13 . INFANTILE SIALIC ACID STORAGE DISEASE. CASE REPORT.** Utagawa,C.Y. ; Sugayama,S.M.M.; Ribeiro,E.M.; Bertola,D.R.; Baba,E.R.; Giugliani,R.; Burin,M.G.; Lewis,E.; Coelho,J.; Fensom,A; Marques-Dias,M.J.; Kim,C.A.; Gonzalez,C.H. C.G.U. *Department of Pediatrics. Faculty of Medicine. University of São Paulo, Brazil.*
- 14 . GALACTOSIALIDOSIS IN A 18 - YEAR- OLD BRAZILIAN BOY.** Sugayama, S.M.M.; Utagawa,C.Y.;Bertola,D.R.;Giugliani,R.;Burin,M.G.;Coelho,J.; d'Azzo,A.; Abensur,H.; Koch,V.H.; Kim,C.A.;Gonzalez,C.H. C.G.U. *Dept. Pediatrics. F.of Medicine. University of São Paulo, Brazil.*
- 15 . DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER PELO TESTE DE DNA.** Raskin, S.; Costa, D.R.F.M.; Piazza, A.; Brungari, L.A.; Nascimento, E.D.; Teive, H.; Moreira, M.B. *Genetika - Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética. Curitiba, PR, Brasil.*

- 16 . **DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH PELA TÉCNICA DE PCR.** Raskin, S.; Piazza, A.; Costa, D.R.F.M.; Braga, F.R.M.; Nascimento, E.D.; Barbatto Filho, J.H. *Genetika - Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética. Curitiba, PR, Brasil.*
- 17 . **DIAGNÓSTICO DE Distrofia Miotônica pela Técnica de PCR.** Raskin, S.; Fernandes, L.M.; Zinger, L.; Pereira, E.T.; Werneck, L.C. *Genetika - Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética. Curitiba, PR, Brasil.*
- 18 . **DIAGNÓSTICO DA ATROFIA ESPINHAL TIPO I (WERDNIG-HOFFMAN) POR TÉCNICAS DE DNA.** Raskin, S.; Jansen, M.; Leal, M.D.; Lima, J.R.M.; Sotomaior, V. *Genetika - Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética. Curitiba, PR, Brasil.*
- 19 . **TESTE DE DNA PARA Distrofia Muscular de Duchenne e Becker.** Raskin, S.; Pereira, L.; São Pedro, S.; Scola, R.H.; Werneck, L.C.; Barbatto Filho, J.H.; Bugalho, M.J.; Ferreira, M.L. *Genetika - Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética. Curitiba, PR, Brasil.*
- 20 . **TESTE DE DNA PARA A SÍNDROME DO X-FRÁGIL.** Sotomaior, V.; Jansen, M.; Antoniuk, S.A.; Lohr Jr., A.; Brunoni, D.; Barbatto Filho, J.H.; Lewis, E.; Neto, C.; Riegel, M.; Raskin, S. *Genetika - Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética. Curitiba, PR, Brasil.*
- 21 . **TESTE DE DNA PARA PRADER-WILLI E ANGELMAN.** Sotomaior, V.; Jansen, M.; Picchi, G.F.A.; Lewis, E.; Barbatto Filho, J.H.; Low, A.; Fogaça, H.R.; Félix, T.M.; Pires, R.F.; Raskin, S. *Genetika - Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética. Curitiba, PR, Brasil.*

- 22. CHROMOSOMAL ABNORMALITIES DETECTED AT HOSPITAL INFANTIL MENINO JESUS-PREFEITURA DO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO - DEPARTMENT OF GENETICS.** Albano,L.M.J.; Abe,K.T. H.I. M. J.-P M S P, São Paulo, SP, Brasil.
- 23. CONHECIMENTO DE ESTUDANTES DA ÁREA DE SAÚDE EM PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE DEFEITOS CONGÊNITOS.** Amorim,M.R.; Cabral,A.C.; Dolinsky,L.C.B.; Fleury,M.K.; Orioli,I.M. UFRJ, Rio de Janeiro, RJ; Brasil.
- 24. ASSOCIAÇÃO DO HPV COM DISRUPÇÃO POR ROTURA PRECOCE DO ÂMNIO - RELATO DE CASO.** Bezerra,A.; Carvalho,E.H.T.; Rocha,D.B.; Alves,V.A.F.; Carvalho,R. *Serviço de Anatomia Patológica do HU/UFAL e Instituto Adolfo Lutz/SP.*
- 25. MACROGLOSSIA ISOLADA CONGÊNITA: CONFIRMAÇÃO DE HERANÇA AUTOSSÔMICA DOMINANTE.** Cavalcanti,D.P.; Lovato,A.; Salomão,M.A.; Pessoto,M.A. *Departamento de Genética Médica - Faculdade de Ciências Médicas, Ambulatório de Genética Perinatal - CAISM e Serviço de Neonatologia - CAISM. UNICAMP, Campinas, SP, Brasil.*
- 26. HORMONAL THYROID EVALUATION IN 88 DOWN SYNDROME (DS) PATIENTS.** Neri,J.I.C.F.; Marmo, D.B.; Norato, D.Y.J. *Department of Pediatrics and Genetics. School of Medical Sciences. State University of Campinas. Campinas, SP; Brasil.*
- 27. TYPE II AUTOSOMAL RECESSIVE CUTIS LAXA: ON PURPOSE OF TWO CASES.** Steiner,C.E.; Oliveira,G.S.; Marques-de-Faria,A.P.; *Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas, UEC, Campinas, SP, Brasil.*

- 28. CARPAL AND TARSAL AGENESIS, RENAL FAILURE AND MITOCHONDRIAL CYTOPATHY: REPORT OF A CASE.** Oliveira,G.S.; Trevisan,M.A.B.; Ricci Jr.,R.; Queiroz,L.S.; Nucci,A.; Norato,D.Y.J. *Universidade Estadual de Campinas. FCM, Campinas, SP; Brasil.*
- 29. DISTROFIA MIOTÔNICA: ELABORAÇÃO E APLICAÇÃO DE PROTOCOLO PARA PESQUISA.** Lima,F.T.; Pereira,E.T.; Raskin.S.; Corrêa Neto,Y.; Queiroz,C.; Heinisch,R. *U.F.S.C. Florianópolis, S.C., e Laboratório Genetika, Curitiba, PR,Brasil.*
- 30. KENNY SYNDROME: A BRAZILIAN CASE.** Moretti-Ferreira,D.; Benetti Filho,C.C.; Mendonça Neto,M.; Salomão,M.A. *Genetic Counseling Service - São Paulo State University (UNESP) -Botucatu, SP, Brasil.*
- 31. MALPUECH'S SYNDROME: SECOND REPORT.** Moretti-Ferreira,D.; Mendonça Neto,M.; Salomão,M.A.; Benetti Filho,C.C. *Genetic Counseling Service - São Paulo State University (UNESP) - Botucatu, SP, Brasil.*
- 32. MACROSSOMIA, MIDLINE DEFECTS, DENTAL ABNORMALITIES AND MILD MENTAL RETARDATION.** Lopes,V.L.G.S.; Balarin,M.A.S. *Disciplina de Genética, Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil.*
- 33. SÍNDROME ACRO-MANDÍBULO-RENAL (?) : RELATO DE UM CASO.** Rebouças,M.R.G.O.; Silva,C.R.M.; Perrone,A.M.S. *Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória e Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil.*

- 34 . RELATO CLÍNICO DE UM CASO DE SÍNDROME XYY.** Guinsburg,S.; Ribeiro,M.J.F.X.; Medeiros,A.N.C.; Buchmann,A.A.C.M.; Messias,L.R.R.; Zambrini,H. *Hospital Universitário da UNITAU, Taubaté, SP, Brasil.*
- 35 . MÚLTIPLAS DEFORMIDADES ÓSSEAS EM PACIENTES COM NEUROFIBROMATOSE.** Goloni-Bertollo,E.M.; Antonio,J.R.; Muniz,M.P.; Machado,L.A. *Serviço de Genética, Dermatologia e Radiologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, S.P., Brasil; Departamento de Genética, UNESP/Botucatu, SP; Brasil.*
- 36 . INVESTIGAÇÃO MOLECULAR E CLÍNICA EM FIBROSE CÍSTICA.** Goloni-Bertollo,E.M.; Salomão Jr.,J.B.; Fett-Conte,A.C.; Pereira,L.; Raskin,S. *Serviço de Genética, Departamento de Pediatria - Setor Pneumologia Infantil, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, S.P., Brasil; Laboratório Genética, Curitiba,PR, Brasil.*
- 37 . ESTUDO PROSPECTIVO DAS MALFORMAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC) EM NECRÓPSIAS REALIZADAS NO HU/UFAL. RESULTADOS PRELIMINARES.** Carvalho,E.H.T.; Rocha,D.B.; Carvalho,E.F.; Silva,A.; Bezerra,A. *Serviço de Anatomia Patológica do HU/UFAL, Maceió, AL, Brasil.*
- 38 . DIAGNOSTIC OF ACHEYROPODY IN RIO GRANDE DO SUL, WITH NON CONSANGUINEOUS PARENTS.** Silva,R.C.F.; Ramos,A.R.L.; Silveira,E.L. *UFRGS, PortoAlegre, RS, Brasil*



- 39 . SÍNDROME DE MÖBIUS E NARCOLEPSIA, UMA ASSOCIAÇÃO INUSUAL.** Larrandaburu,M.; Schüler, L.; Ehlers,J.A.; Reis,A.M.D. *Departamento de Genética, UFRGS, Unidade de Genética Médica, Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil.*
- 40 . AUTOSOMAL RECESSIVE BILATERAL MONODACTYLY.** Cardozo,C.M.; Estery,C.; Brandão,S.L.B.; Félix,T.M. *Departamento de Genética da UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.*
- 41 . COINCIDÊNCIA DE MICROFTALMIA, INCISIVO CENTRAL ÚNICO A ATRESIA DE COANAS EM UM PROVÁVEL DEFEITO DE LINHA MÉDIA.** Ramos,A.R.L.; Silva,R.C.F.; Riegel,M.; Silveira,E.L. *UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.*
- 42 . CONGENITAL CARDIOVASCULAR MALFORMATIONS IN SOUTH AFRICAN BLACK AND WHITE DOWN SYNDROME CHILDREN.** Henderson,B.D.; Blommerde,B.; Bergink,V. *Division of Human Genetics, UOFS, Bloemfontein, South Africa & Ryksuniversiteit, Groningen, Netherlands.*
- 43 . HOMOZYGOSITY FOR THE C677T MUTATION IN 5,10 METHYLENE-TETRAHYDROFOLATE REDUCATASE (MTHFR) IS A RISK FACTOR FOR NEURAL TUBE DEFECTS.** Schwartz,C.E.; Du,Y.Z.; Tackels,D.C.; Ou,C.Y.; Allen,W.P.; Khoury,M.J.; Oakley Jr.,G.P.; Adams Jr.,M.J.; Stevenson,R.E. *JC Self Research Institute, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC, USA.*

- 44 . **COL6A1 AND COLA2 AS CANDIDATE GENES FOR KNOBLOCH SYNDROME.** Sertié,A.L.; Quimby,M.; Murray,J.; Moreira,E.S.; Zatz,M.; Passos-Bueno,M.R. *Depto. Biologia, Universidade de São Paulo, SP, Brasil.*
- 45 . **LINKAGE ANALYSIS IN AUTOSOMAL RECESSIVE LIMB-GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHY (AR LGMD) MAPS A SIXTH FORM TO 5q33-34 (LGMD2F) AND INDICATES THAT THERE IS AT LEAST ONE MORE SUBTYPE OF AR LGMD.** Moreira,E.S.; Passos-Bueno,M.R.; Vainzof,M.; Marie,S.K.; Zatz,M. *Depto. Biologia, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, SP, Brasil.*
- 46 . **SCHWARTZ-JAMPEL SYNDROME: REPORT OF TWO AFFECTED BROTHERS.** Pinheiro,H.C.F.; Oliveira,M.; da Silva, C.B.; Ribeiro,E.M. *Hospital Geral César Cals, Fortaleza, CE, Brasil.*
- 47 . **STAGARDT DISEASE: A FAMILY WITH TEN AFFECTED PERSONS.** Ribeiro, E.M.; Pinheiro,H.C.F.Verçosa,I. *Hospital Geral César Cals, Fortaleza, CE, Brasil.*
- 48 . **UMA MENINA COM ESPECTRO ÓCULO-AURÍCULO-VERTEBRAL (OAV) E ANOMALIA DE POLAND: RELATO DE CASO E REVISÃO LITERÁRIA.** Silveira,E.L. *Porto Alegre, RS, Brasil.*
- 49 . **DUPLICAÇÃO PARCIAL Xp DEVIDO A TRANSLOCAÇÃO X;15: ESTUDO DE UMA FAMÍLIA COM QUATRO AFETADOS.** Ramos,M.A.P.; Melaragno,M.I.S.A.; Brunoni,D. *Disciplina de Genética, Depto. de Morfologia UNIFESP/São Paulo, SP, Brasil.*

- 50 . ESTUDO GENÉTICO-CLÍNICO E ANATOMOPATOLÓGICO DE UMA AMOSTRA DE 75 NATIMORTOS E RECÉM-NASCIDOS COM ÓBITO NEONATAL PORTADORES DE ANOMALIAS CONGÊNITAS.** Cernach,M.C.S.P.; Brunoni,D.; Galera,M.F.; Patrício,F.R.S. *Disciplinas de Genética e Embriologia (Depto. Morfologia) e Anatomia Patológica da UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.*
- 51 . SÍNDROME DE QUELCE-SALGADO: APRESENTAÇÃO DE UM CASO E ATUALIZAÇÃO MOLECULAR.** Corrêa-Neto, J.; Fernandes, A.R.C.; Lederman,H.M.; Faria,S.C.; Brunoni,D. *Unidade de Citogenética, Hospital do Servidor Público Estadual e Depto. de Diagnóstico por Imagem (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.*
- 52 . GENIVAL FIBROMATOSIS: REPORT OF A FAMILY.** Pallos,D.; Brunoni,D.; Cortelli,J.R.; Hart,T.C. *Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Taubaté e Disciplina de Genética (Depto. de Morfologia) da UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.*
- 53 . CASO FAMILIAL DE SÍNDROME DE MARFAN CONFIRMADO ATRAVÉS DO ESTUDO MOLECULAR DO GENE FBN-1.** Perez,A.B.A.; Pereira,L.V.; Passos-Bueno,M.R.; Brunoni,D.; Zatz,M. *Disciplina de Genética (Depto. de Morfologia) da UNIFESP e Laboratório de Distrofias Musculares, IB-USP, São Paulo, SP, Brasil.*
- 54 . DETECTION OF 5 MUTATIONS ON FBN-1 GENE IN MARFAN SYNDROME PATIENTS.** Perez,A.B.A.; Pereira,L.V.; Passos-Bueno,M.R.; Brunoni,D.; Zatz,M. *Disciplina de Genética (Depto. de Morfologia) da UNIFESP e Laboratório de Distrofias Musculares, IB-USP, São Paulo, SP, Brasil.*

- 55 . GENETIC HEARING LOSS I: A STUDY OF 228 PATIENTS.** Longhitano, S. B.; Brunoni,D. C. G. M. e *Disciplina de Genética (Depto. de Morfologia) da UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.*
- 56 . GENETIC HEARING LOSS II: A STUDY OF 82 SYNDROMIC PATIENTS.** Longhitano,S.B.; Meloni,V.F.A.; Brunoni,D. C. G. M. e *Disciplina de Genética (Depto. de Morfologia) da UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.*
- 57 . SÍNDROME DISMÓRFICA COM DEFICIÊNCIA MENTAL GRAVE E VARIAÇÃO FENOTÍPICA EVOLUTIVA: RELATO DE UM CASO SEM DIAGNÓSTICO.** Ramos,M.A.P.; Brunoni,D. C. G. M. e *Disciplina de Genética (Depto. de Morfologia) da UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.*
- 58 . DISPLASIA ESPONDILOMETAFISÁRIA COM FROUXIDÃO ARTICULAR (SEMDJL): DESCRIÇÃO DE UMA FAMÍLIA.** Martins,A.M.; Micheletti,C.; Lederman,H.M.; Rodrigues,V.M. C. G. M., *Depto. de Pediatria e Morfologia da UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.*
- 59 . PTERÍGIO UNGUEAL INVERTIDO: RELATO DE UM CASO.** Kavamura, M.I.; Perez,A.B.A.; Alonso,L.G. C. G.M., *Disciplinas de Genética e Dermatologia da UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.*
- 60 . ESTUDO COLABORATIVO LATINO AMERICANO DAS MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS (ECLAMC) NO HOSPITAL SÃO PAULO. ESTUDO DE FREQUÊNCIAS NO PERÍODO DE JAN. DE 1993 A JULHO DE 1995.** Galera,M.F.; Cernach,M.C.S.P.; Kati,L.M.; Brunoni,D. *Disc. Embriologia e Genética (Depto. Morfologia) da UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil*

- 61 . **CRANIOSTENOSE ISOLADA RECORRENTE EM UMA FAMÍLIA.** Alonso,L.G.; Brunoni,D.; Cavalheiro,S.; Braga,F.M. *Disciplina de Genética (Depto. de Morfologia) e de Neurocirurgia (Depto. de Neurologia e Neurocirurgia) da UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.*
- 62 . **ACIDEMIA METILMALÔNICA: RELATO DE CASO.** Vilanova, L. C. P.; Gomes, M.; Specian, C.M.; Mota,M.K.F.; Martins,A.M.; Micheletti,C.; D'Almeida,V.; Goulart,A.L. *Setor de Neurologia Infantil da Disciplina de Neurologia , Centro de Genética Médica (Deptos. de Pediatria e Morfologia) e Disciplina de Neonatologia do Depto. de Pediatria. UNIFESP/EPM, São Paulo, S.P., Brasil.*
- 63 . **ESTUDO CITOGENÉTICO EM AMOSTRAS DE VILO CORIAL.**Moraes, A. C.; Hashimoto,E.M.; Moron,A.F.; Abrahão,A.R. *Centro Paulista de Medicina Fetal, São Paulo, S.P., Brasil.*



***RESUMOS***

***COMUNICAÇÕES  
ORAIS***





**INVESTIGAÇÃO DE AMPLIFICAÇÃO DE N-myc EM NEUROBLASTOMAS.** S.R.C.de Toledo, M.Yoshimoto, S.T. Schettini, R.A.Haber, A.S.Petrilli, J.A.D. Andrade-Universidade Federal de São Paulo-EPM. São Paulo, SP, Brasil.

Neuroblastoma (Nb) é um tumor sólido maligno do sistema nervoso simpático, sendo o tumor sólido extra cranial mais comum da infância. Sob o ponto de vista citogenético, observa-se frequentemente deleção do braço curto do cromossomo 1, sugerindo o envolvimento de um gene supressor de tumor, ainda não identificado. O envolvimento do proto-oncogene N-myc (2p23-24) no desenvolvimento do neuroblastoma já está bem documentado e, é reconhecido como um fator prognóstico independente na identificação de crianças com progressão rápida da doença e prognóstico ruim. A amplificação gênica pode ser observada citogeneticamente na forma de minúsculos duplos e regiões homogeneamente coradas.

O recente desenvolvimento da técnica de hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) permite a detecção rápida e sensível de seqüências de DNA de cópia única tanto em núcleos metafásicos quanto interfásicos. Permite também, determinar a natureza da amplificação (extra cromossômica- minúsculos duplos ou intra cromossômica- regiões homogeneamente coradas) além de demonstrar a heterogeneidade intra celular da amplificação de N-myc na população de células tumorais.

Com o objetivo de investigar a amplificação do proto-oncogene N-myc e o número de cópias do cromossomo 2, onde este gene se localiza, foram estudados 3 tumores a partir de preparação citológica direta de biópsia tumoral através da técnica de FISH utilizando sondas de N-myc e  $\alpha$ -satélite do cromossomo 2 (D2Z) marcadas com digoxigenina (Oncor).

De cada uma das amostras foram analisados 25 núcleos interfásicos para investigação de N-myc e 25 núcleos para investigação de número de cópias do cromossomo 2. Dois pacientes apresentaram, em média, duas marcações para N-myc, enquanto um terceiro apresentou amplificação deste gene. Quanto ao cromossomo 2 todos os pacientes apresentaram células com aumento do número de cópias.

Nos três casos, pudemos observar uma concordância entre os resultados de FISH, estudo anátomo patológico e evolução clínica, evidenciando a eficiência do método.

(GRAAC, CAPES, CNPQ)

**MARFAN SYNDROME AND MARFANOID PATIENTS DIFFERENTIAL DIAGNOSIS.** Oliveira-Sobrinho, Ruy P., Norato, Denise Y. J. Department of Medical Genetics, School of Medical Science, State University of Campinas.

Marfan syndrome is an autosomic dominant disease due to mutations in fibrillin gene (FBN1), a connective tissue protein. Several systems are affected: skeletal, cardiovascular, ocular, pulmonar and central nervous system, but it shows striking variable expressivity that results in diagnostic difficulties, as diagnosis is predominantly clinic, and there are several marfanoid syndromes reported. Clinical and radiologic examination was performed in 24 Marfan syndrome and 17 marfanoid syndrome patients, classified by Beighton's criteria (BEIGHTON et al., 1988)<sup>1</sup>. Brazilian Marfan patients did not differ to those reported by other authors as to the frequency of clinical signs. The most important signs in the differential diagnosis with marfanoid patients were found to be arachnodactyly, distal hypermobility, chest deformities (especially, *pectus carinatum*), retification of the toracic kyfosis, flat feet, lens dislocations, aortic root, dilatation, mitral valve prolapse and aortic and mitral insufficiency.

<sup>1</sup> BEIGHTON, P. et al. International nosology of heritable disorders of connective tissues, Berlin, 1986. American Journal of Medical Genetics, 29:581-595, 1988.

"INTERVENÇÃO FONOAUDIOLÓGICA NA SEQUÊNCIA DE MOBIUS: EVOLUÇÃO TERAPEÚTICA DE TRÊS CASOS" - Cabete, C.F.; Carneiro, D.O.; Guedes, Z.C.F. - Universidade Federal de São Paulo - Disciplina de Distúrbios da Comunicação Humana - S. Paulo - Brasil.

A Sequência de Möbius constitui uma entidade clínica cujas principais características consistem em malformações dos núcleos do sexto e sétimo pares cranianos . (Smith, 1985) O prejuízo acarretado pela paralisia facial congênita à comunicação é evidente e a severidade da patologia determinaria um prognóstico desfavorável ao desenvolvimento da fala.

Em vista disso, foi estruturado no Hospital São Paulo um serviço fonoaudiológico especializado no atendimento de pacientes com esta patologia. O ambulatório realiza desde o atendimento de recém nascidos, quando são estimuladas funções como sucção e deglutição, até a fase de desenvolvimento da fala e linguagem. A evolução terapêutica de três casos será apresentada, contrariando a perspectiva inicial de um prognóstico pouco favorável e evidenciando a importância do atendimento multiprofissional precoce.

**MOLECULAR ANALYSIS OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY IN BRAZILIAN PATIENTS.** C.A.Kim\*, M.R.Passos-Bueno, S.K.Marie, A.M.P.Cerqueira, U.C.Reed, M.J.Marques-Dias, C.H.Gonzalez & M.Zatz. Clinical Genetics Unit. Department of Pediatrics and Biology.University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

The spinal muscular atrophies (SMA),the second most common fatal autosomal recessive disorder after cystic fibrosis, have an incidence of 1:10.000 newborns. SMA are characterized by degeneration of anterior horn cells of the spinal cord, leading to progressive paralysis associated with muscular atrophy.

SMA are divided into acute (Werdnig- Hoffmann disease, type I), intermediate (type II) and juvenile forms (Kugelberg- Welander disease, type III). The gene was mapped to chromosome 5q 11.2- 13.3. Two candidate genes, the survival motor neuron (SMN) gene and the neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP) gene, were identified in 1995 respectively by Lefevre et al. and Roy et al. (Cell 1: 155, 1995).

We have studied the SMN gene in 72 SMA Brazilian patients (16 type I, 20 type II and 36 type III), through PCR and SSCP methodology. Deletions of exons 7, 8 or both were found in 64% of the cases:13/16 (81%) in type I, 17/20 (85%) in type II and 16/36 (44%) in type III. Among patients with deletions, 39/46 (84%) had both exons deleted, while 5/46 (11%) had deletion only of exon 7 and 2/46 (4%) only of exon 8. No deletion was found in 99 parents and 24 unaffected sibs of SMA patients as well as in 104 normal controls.

The proportion of deletions was significantly higher in SMA I and II than in SMA III in accordance to previous reports from the literature.

The detection of deletions in affected patients is extremely useful for genetic counseling and prenatal diagnosis for "at -risk" couples.

FAPESP, CNPq, FINEP,ABDIM

**KABUKI SYNDROME: A REALLY UNCOMMON SYNDROME OUTSIDE OF JAPAN? CLINICAL PICTURE IN SIX BRAZILIAN PATIENTS.** Neri, João I. C. F., Steiner, Carlos E., Oliveira, Gisele S., Marques-de-Faria, Antonia P. Departamento de Genética Médica - Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), SP, Brasil.

The Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome (KS) is a clinically variable condition characterized by mental retardation and congenital anomalies. It was first described in Japanese children and, later, identified among other ethnic groups. The principal signs are peculiar facies, mental retardation, postnatal growth retardation, dermatoglyphic abnormalities and skeletal anomalies. Etiology is not defined but autosomal dominant inheritance is proposed. In Japan, the incidence was estimated around 1:32,000 newborns and it was considered higher than in other countries. However, the number of publications about non-Japanese cases has been increased each year. We report on six Brazilian patients with features that fulfill the major diagnostic criteria of KS. As they were diagnosed within 1 year in only one clinical genetic service, we also agree with several authors which suggested that the syndrome is not uncommon outside of Japan. Considering the significant miscegenation of Brazilian population we compare the phenotype of our patients with clinical data described about Japanese and non-Japanese patients. In purpose to further delineate the clinical spectrum of KS in our country we are proposing a Brazilian multicentric collaborative study about KS patients.

## ESTUDO MOLECULAR E CLÍNICO DE PACIENTES COM DOENÇA RENAL POLICÍSTICA DO ADULTO (ADPKD)

Fernando R. Ferreira; Eliana T. Pereira, Ph.D. Tânia L.V. Dias, M.D.; Steve Jeffery, Ph.D.; Florianópolis, S.C., Brasil e Londres, U.K.

A Doença Autossômica Dominante do Rim Policístico (ADPKD) é uma das mais frequentes desordens hereditárias (1:1000), cujos acometimentos estendem-se, além dos rins, para os aparelhos gastrointestinal, vascular, genitourinário, entre outros. Existem ao menos três genes responsáveis por esta doença, sendo um situado no braço curto do cromossomo 16 (16p13.3), outro no braço longo do cromossomo 4 (4q13-23) e outro em local ainda não determinado. No presente estudo, analisamos uma família com ADPKD. O probando teve o diagnóstico clínico da doença aos 55 anos de idade, evoluiu com insuficiência renal crônica e, após 2 anos de hemodiálise, realizou transplante renal, sendo o rim doado por uma das filhas. Após o transplante, desenvolveu *Diabetes Mellitus* tipo II e, por complicações hepáticas, foi a óbito aos 64 anos de idade. A partir deste paciente, analisamos clinicamente as gerações posteriores, os quais foram investigados pessoalmente ou através de relatos de parentes diretos, totalizando 257 indivíduos nessa família. Foram realizados ultrassonografias de 16 pacientes, dos quais 8 eram afetados. Foi extraído DNA de sangue periférico e realizado o estudo molecular na família nuclear do probando. Foram utilizados os primers KG8, 16AC2.5 e SW7, marcadores do cromossomo 16, confirmando a ligação da nossa família com o gene da policistina. Conclui-se pela importância do estudo molecular dos pacientes, assim como de seus familiares, pois o diagnóstico pré-sintomático permite a avaliação prognóstica e o tratamento precoce, para retardar a evolução da doença, assim como a determinação de potenciais doadores renais e o aconselhamento genético para as gerações futuras.

## AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA PROSPECTIVA DAS DISPLASIAS ESQUELÉTICAS EM UMA SÉRIE DE 23.959 NASCIMENTOS CONSECUTIVOS

DP Cavalcanti<sup>1,2</sup>, MA Salomão<sup>2</sup>, MA Pessoto<sup>3</sup>, K Cursino, R Barini<sup>4</sup>, MFS Mello<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Depto. Genética Médica, <sup>2</sup> Ambulatório de Genética Perinatal-Caism, <sup>3</sup> Serviço de Neonatologia-Caism, <sup>4</sup> Depto. de Tocoginecologia, <sup>5</sup> Depto. Anatomia Patológica. Faculdade de Ciências Médicas e Centro de Assistência Integral à saúde da Mulher (CAISM) - UNICAMP.

As displasias esqueléticas (DE) compreendem um grupo heterogêneo de patologias ósseas de importância no estudo da morbiletalidade do período perinatal. Embora alguns casos as DE sejam de muito difícil conclusão diagnóstica esta se faz imprescindível para o posterior Aconselhamento Genético das famílias envolvidas. Num período de 8 anos (outubro/87 a outubro/95) 23.959 recém-nascidos (RN) (23.363 nativos e 597 natimortos) com peso superior a 500g nasceram na Maternidade do Caism, Unicamp. Dentre estes o diagnóstico de displasia esquelética foi confirmado em 16 RN dando uma prevalência de 6,7 por 10.000 nascimentos. Dois casos adicionais, ambos nascidos no período compreendido pelo presente estudo porém com peso inferior a 500g, também foram incluídos por terem seus diagnósticos sido suspeitados no período pré-natal e confirmados radiologicamente após o nascimento dos conceptos. Em todos os 18 casos apresentados nesse trabalho foi realizado estudo radiológico pós-natal, com pelo menos uma radiografia em AP. Outros métodos de estudo dos conceptos foram: avaliação dismorfológica direta pelo exame físico ou indiretamente por meio de fotografia do propósito em 17 casos, estudo ultra-sonográfico pré-natal com suspeita diagnóstica de DE em 11 casos e estudo anátomo-patológico em 15 casos. Dos 11 casos com estudo ultra-sonográfico pré-natal em 5 a primeira hipótese diagnóstica foi confirmada posteriormente pelo estudo radiológico pós-natal. Os 18 casos de DE desse estudo foram distribuídos da seguinte maneira: 7 casos de Osteogênese Imperfeita (2 do tipo IIA, 2 do tipo IIB, 1 do tipo IIC e 2 do tipo III), 6 casos de Displasia Tanatofórica (5 do tipo I e 1 tipo II), 2 casos de Displasia Espôndilo Epifisária Congênita tipo Langer Saldino, 1 caso de Displasia Cleido-craniana, 1 caso de Opsismodisplasia e 1 caso com diagnóstico inconclusivo. Dentre as conclusões do presente trabalho as duas mais importantes são: 1) a alta prevalência de DE encontrada é decorrente de um encaminhamento preferencial de casos, com diagnóstico ultra-sonográfico suspeito, de outras regiões por ser esse um hospital de referência e 2) o diagnóstico radiológico pós-natal, corpograma com pelo menos duas incidências: AP e perfil, é imprescindível para a conclusão diagnóstica final sobre o tipo de DE.

## MORTALIDADE PERINATAL E ANOMALIAS CONGÊNITAS: ESTUDO RETROSPECTIVO DE FREQUÊNCIAS E FATORES DE RISCO.

M.C.S.P. CERNACH; L.F. MARCOPITO; M.S. ANÇÃO, D. BRUNONI

Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP - Brasil.

Vários estudos mostram que os países que investiram na melhoria da atenção pré-natal e nos cuidados obstétricos tiveram redução das taxas de mortalidade perinatal e conseqüentemente as anomalias congênitas tornaram-se uma das principais causas de óbito. Realizou-se este trabalho comparando-se em dois hospitais da cidade de São Paulo, com padrões sócio-econômicos distintos, os coeficientes de mortalidade perinatal, no período de janeiro de 1978 a dezembro de 1988, e as causas de óbitos apresentadas. O perfil de cada um dos hospitais foi estabelecido através da comparação das frequências de algumas variáveis: fatores maternos e da gestação, do parto, do recém-nascido, fatores sociais, indicadores de morbidade e de mortalidade, obtidas através de levantamento retrospectivo dos prontuários dos natimortos e óbitos neonatais nos dois hospitais neste mesmo período, perfazendo um total de 2707 casos analisados. Foram comparadas ainda dentro de cada hospital, a frequência das variáveis entre os óbitos causados por anomalias congênitas e por outras causas. Verificou-se que o hospital de padrão sócio-econômico mais baixo (A) apresentava taxas de mortalidade mais altas, 52,6 por 1000 nascimentos (mortalidade perinatal, em todo o período estudado) enquanto que no outro hospital (B) verificou-se o valor de 25,1/1000. As causas de óbito foram significativamente diferentes, sendo que as anomalias congênitas foram as responsáveis por 11% dos natimortos no hospital B, e 5% no hospital A. Entre os óbitos neonatais observou-se taxas de 16,8% e 22,5%, respectivamente no hospital A e B. Foram significativamente diferentes: a presença de antecedentes gestacionais, ordem e intervalo de nascimento, número de perdas gestacionais anteriores, idade materna, apresentação e tipo de parto, sexo, idade gestacional e peso em relação à idade gestacional. Três variáveis mostraram associação preferencial estatisticamente significativa com a causa de óbito anomalia congênita: peso de nascimento e idade gestacional maiores e óbito mais precoce.



**ESTUDO CLÍNICO, CITOGENÉTICO E MOLECULAR NAS SÍNDROMES DE PRADER-WILLI E ANGELMAN.** Pina Neto, JM\*; Molfetta, GA\*; Ferraz, VEF\*; Richards, S\*\*; Buxton, J\*\*; Malcolm, S\*\*. \* Departamento de Genética e Matemática Aplicada à Biologia, FMRP-USP, Brasil. \*\* Molecular Genetics Unit, Institute of Child Health, University of London, UK.

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) e a Síndrome de Angelman (SA) são doenças neurogenéticas consideradas como exemplos do fenômeno de imprinting em seres humanos, estando relacionadas com alterações envolvendo a região cromossômica 15q11-13. As alterações genéticas predominantes na SPW são deleções na região 15q11-13 de origem paterna e dissomia uniparental materna e, na SA encontra-se deleções na região 15q11-13 materna e dissomia uniparental paterna. Estudamos 5 pacientes com suspeita clínica de SPW e 4 pacientes com suspeita clínica de SA atendidos no Setor de Genética Médica do Hospital Universitário da FMRP-USP, com o objetivo de estabelecer o diagnóstico clínico e etiológico de certeza nessa amostra. Para isso utilizamos citogenética convencional, estudo de metilação por Southern blotting utilizando a sonda KB17 (ilha CpG do gene SNRPN) após digestão com as enzimas de restrição Xba I e Not I e análise de polimorfismos de repetição de CA por PCR usando os primers 196 e IR4-3R. Dos 9 pacientes avaliados, todos tiveram avaliação citogenética convencional normal. Foram confirmados molecularmente 1 caso de SPW por deleção nova, 1 caso de SPW por dissomia uniparental materna e 1 caso de SPW em que a causa genética não pode ser esclarecida pela análise de polimorfismo com os primers usados. Foram confirmados molecularmente 2 casos de SA, ambos por deleção nova na região 15q11-13 e 1 caso de SA cuja clínica é extremamente sugestiva teve resultado molecular normal, podendo-se sugerir uma mutação de ponto no gene responsável pela SA.

Auxílio Financeiro: FAPESP (Processo nº 95/1355-7).

## DOENÇA DE HUNTINGTON: TESTE DE DNA NO BRASIL

**Sotomaior, V; Janzen, M; Picchi, GFA; Teive, H; Cardoso, F; Allam, N; Queiroz, KVA; Hayashi, ES; Riess, O; Raskin, S.**

Genetika - Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética. Curitiba, Paraná.

A Doença de Huntington (HD) é uma desordem neurodegenerativa autossômica dominante, com penetrância completa, causada por uma mutação no cromossomo 4, consistindo em uma expansão com mais de 34 repetições CAG, instáveis durante a transmissão pais - filhos. É caracterizada clinicamente por coreia, mudança na personalidade, demência e distúrbios oculomotores. Neste trabalho, estão descritos os diagnósticos, por técnicas de DNA, em 60 indivíduos pertencentes a 8 famílias brasileiras com hipótese de HD, as quais consentiram previamente a realização do exame. O DNA, extraído a partir do sangue de 60 indivíduos de 8 famílias, foi submetido à amplificação específica pela PCR (Reação em Cadeia pela Polimerase). Os fragmentos obtidos foram analisados e interpretados em cada uma das famílias. Em 2 famílias, os resultados da PCR excluíram o diagnóstico de HD. Nas outras 6 famílias, a hipótese diagnóstica foi confirmada pelo teste de DNA. Em 3 das famílias em que o diagnóstico foi positivo, a mãe tinha a seqüência ampliada, transmitindo-a aos filhos e, nas outras 3 famílias de diagnóstico confirmado por DNA, o pai transmitiu a doença. Em 5 situações de transmissão pai-filhos, houve expansões das repetições CAG de uma geração para a seguinte e em 1 caso a seqüência permaneceu igual. Nos casos em que a mãe transmitiu a doença aos filhos, a seqüência expandiu em 3 casos, permaneceu igual em 2 e contraiu em outros 2. Na HD o fenômeno de expansão é mais freqüente quando a doença é herdada do lado paterno, o que traz importantes aplicações no Aconselhamento Genético destas famílias. O teste de DNA é um instrumento preciso no diagnóstico de HD.

***RESUMOS***

***POSTERS***

## DEFICIÊNCIA 4p DEVIDO A TRANSLOCAÇÃO t(4;5)(p14;p15) COMPROVADA POR FISH

CLEIDE L. BOROVIK; ELOISA A. AULER BITTENCOURT; ANA CAROLINA  
COUTINHO BARBOSA; DECIO BRUNONI - Hereditas, São Paulo, S.P.,  
Brasil

Deficiência do segmento distal do braço curto do cromossomo 4 resulta em quadro clínico característico, conhecido como Síndrome de Wolf-Hirschorn ou Síndrome 4p-. Mais de 100 casos já foram relatados, sendo a maioria devido a deficiências "de novo" com risco de recorrência desprezível. Cerca de 10% dos casos são devidos a translocações equilibradas presentes em um dos progenitores, levando a um risco alto de recorrência. O casal SBS (S1699 e S2260) e EAS (S1706) foi encaminhado para estudo cromossômico devido ao nascimento de uma criança de sexo masculino com características clínicas compatíveis com a deficiência 4p e cariótipo em coloração convencional aparentemente normal. O estudo cromossômico da mãe revelou cariótipo 46,XX, mas o cariótipo do pai revelou deficiência do braço curto do cromossomo 4 devido a uma provável translocação (4p;5p). A aplicação de técnica de hibridação in situ fluorescente (FISH) utilizando biblioteca do 4 (WCP-whole chromosome painting probe - Imagenetics) confirmou a suspeita de uma translocação equilibrada t(4;5)(p14;p15).ish(4;5)(wcp4). A técnica de FISH com aplicação de WCP 4 e 5 deverá ser utilizada no diagnóstico pré-natal de uma próxima gestação.

Apoio CAPES

**A BOY WITH MICROCEPHALY AND CONGENITAL NEPHROTIC SYNDROME DUE TO DIFFUSE MESANGIAL SCLEROSIS: GALLOWAY-MOWAT SYNDROME.** C.E.F.Andrade\*; S.M.M. Sugayama; C.Y.Utagawa; C.A.Kim; V.H.Koch; M.Fujimura; M.T. Silva; J.A.Paz; M.J.Marques-Dias; C.H.Gonzalez. Clinical Genetics Unit. Department of Pediatrics.Faculty of Medicine. University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Galloway & Mowat in 1968 described two siblings with microcephaly, hiatus hernia and early onset of nephrotic syndrome. Additional 22 patients with similar findings have since been reported and this condition is referred as Galloway-Mowat syndrome (GMS). Its mode of inheritance is autosomal recessive (MIM\*251300). Sano et al. (1995) classified the patients into 2 groups: earlier onset group (<3 mo of age) and later onset group (>3 mo of age). In the first group diffuse mesangial sclerosis was found in all but 2 cases; in the second group focal glomerulosclerosis was present in nearly 50% of the cases. Other associated findings in both groups were seizures, developmental delay, pachygyria, corneal clouding, diaphragmatic hernia and flexion contractures. We studied a 1y7mo-old Brazilian boy affected by GMS, the second child of a 35-year-old mother and a 40-year-old father, non-consanguineous. Birthweight was 2.500g (50th%), length was 49cm (75th%) and OFC was 31cm (10th%). At 3 mo he had a febrile seizure. Urinalysis revealed proteinuria. On the admission, at 4 mo his weight was 5.550g (<3th%), his length was 62cm (10th%), and his OFC was 41cm (3th%). There was generalized oedema, microcephaly, thin hair, pili torti, almond-shaped eyes, cataracts, depressed nasal bridge and micrognathia. He also presented systolic heart murmur, diastasis recti and contractures of the hands and feet. He was hypotonic and had neurodevelopmental delay. Cerebral CT scan and MNR showed diffuse cortical atrophy. Renal biopsy disclosed diffuse mesangial sclerosis and the immunofluorescence revealed no deposits of IgA, IgG, IgM, C<sub>1</sub>q, C<sub>3</sub>. The patient, now 19 months old, developed chronic renal failure.

### **INFANTILE SIALIC ACID STORAGE DISEASE. CASE REPORT.**

C.Y.Utagawa\*, S.M.M. Sugayama, E.M.Ribeiro, D.R.Bertola, E.R.Baba, R.Giugliani, M.G. Burin, E.Lewis, J.Coelho, A.Fensom, M.J. Marques-Dias, C.A.Kim & C.H.Gonzalez. Clinical Genetics Unit. Department of Pediatrics. Faculty of Medicine. University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Infantile sialic acid storage disease (ISSD) is a very rare, autosomal recessive metabolic disorder (MIM\*269920) characterized by hyperexcretion of free sialic acid (N-acetylneuraminic acid) in the urine and by its storage in lysosomes of different tissues. Its main features are growth delay, severe mental retardation, hypopigmentation, particularly of the hair, coarse facies, hepatosplenomegaly, recurrent pneumonias, diarrhea and anemia. Other findings are cardiac failure, widespread telangiectasias and nephrosis. The course is one of relentless deterioration with death in early childhood. We report the first Brazilian case with ISSD. The patient, a female infant, was the first product of non-consanguineous parents. Fetal ultrasound at 32 weeks of pregnancy showed ascite and cardiomegaly. Birth weight =3000g and length = 45cm. Her psychomotor development was delayed and she needed a gastrostomy for feeding. Examination of the proposita at 21 mo showed weight: 6600g (<3th%), height: 78 cm (3th%) and OFC: 44 cm (10th%), coarse facies, sparse and blond hair, telangiectasias, *pectus excavatum*, hepatosplenomegaly and hypertonia of limbs. Her condition was complicated by diarrhea, recurrent pneumonias, cardiac failure and nephropathy. Thin-layer chromatography of sialyloligosaccharides showed increased free sialic acid. The level of free sialic acid in cultured skin fibroblasts was also increased (59,4 nanomoles/mg protein- normal: 1,5 to 6,7), and confirmed the diagnosis. The patient died at 3 years of age. Sepsis and cardiac failure were the immediate cause of death. Atrophy was found in the brain and cerebellum at autopsy. Clear vacuoles were present in neurons, glial cells, liver, spleen and renal tubules. Linkage studies in progress, should contribute for the better understanding of this very rare disease.

### **GALACTOSIALIDOSIS IN A 18- YEAR- OLD BRAZILIAN BOY.**

S. M. M. Sugayama\*, C. Y. Utagawa, D.R. Bertola, R. Giugliani, M. G. Burin, J. Coelho, A. d'Azzo, H. Abensur , V. H. Koch, C. A. Kim , C. H. Gonzalez. Clinical Genetics Unit. Department of Pediatrics. Faculty of Medicine. University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Galactosialidosis is a very rare autosomal recessive disorder (MIM \*256540) characterized biochemically by the combined deficiency of the lysosomal enzymes alpha-neuraminidase and beta-galactosidase, findings which are secondary to the deficiency of a common protective protein. Its main features are neurological, skeletal and ocular abnormalities. Three clinical forms have been described: the early-infantile type, the late-infantile type and the juvenile-adult type.

We studied a boy, 18 years old, affected by galactosialidosis, late infantile type, the second child of a mother of 44 years and of a father of 46 years, non-consanguineous. The patient was born at term after an uncomplicated pregnancy, birthweight=3.000g (50th%) and length= 52cm (75th%). During the first 3 years, the child presented recurrent pneumonias, umbilical and inguinal hernia, scoliosis and normal psychomotor development. He had recurrent urinary tract infections and developed chronic renal failure after 12 years, when he started peritoneal dialysis. Since the age of 16 years he has anuria and so far he is under hemodialysis. Examination of the patient at 15 years showed: weight=21.500g (<3th%), height=103cm (<<3th%), OFC=54cm (98th%). There was macrocephaly, coarse facies, corneal clouding, short neck, pectus carinatum, kyphosis and thoracolumbar gibbus, a systolic heart murmur, hepatosplenomegaly, stiffness of joints and clawhand. Thickened aortic and mitral valves were present. Both neuraminidase and beta-galactosidase activities were reduced in cultured skin fibroblasts, and the level of protective protein was also decreased, which confirms the diagnosis of galactosialidosis. Only 7 cases of the late-infantile type of the disease have been described so far. The report of this first Brazilian case adds useful information for the delineation of this very rare disorder.

## **DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER PELO TESTE DE DNA**

**Raskin, S; Costa, D.R.F.M.; Piazza, A.; Brungari, L.A.; Nascimento, E.D.; Teive, H; Moreira, M.B.**

Genetika - Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética. Curitiba, Paraná.

A Doença de Alzheimer (AD) é uma desordem neurodegenerativa que interfere na memória e nas faculdades mentais. Em geral, atinge pessoas com mais de 65 anos, tendo sido, porém, constatados casos de indivíduos com idade entre 40 e 50 anos. Existem 4 genes relacionados com o desenvolvimento da doença: a) o gene da proteína S182, situado no cromossomo 14, responsável por 70 a 80% dos casos familiares com manifestação precoce; b) o gene da proteína precursora amilóide, situado no cromossomo 21, responsável por 2 a 3% dos casos familiares; c) o gene da pré-senilina, situado no cromossomo 1; e d) o gene da apolipoproteína E (APOE) situado no cromossomo 19, associado aos quadros de início tardio. Este trabalho tem como objetivo determinar a presença de alelos APOE associados ao desenvolvimento da AD, em pacientes com suspeita desta doença. Foram analisados 7 pacientes com idade entre 53 e 78 anos, por meio de genotipagem alelo específica do gene APOE. E3 é a forma mais comum, enquanto que as formas E2 e E4, podem estar associadas a anormalidades lipídicas e à Doença de Alzheimer (58% dos indivíduos com AD possuem o alelo E4). Em 6 pacientes foi encontrado o genótipo E3/E4 e em 1 paciente o genótipo E4/E4. Na amostra analisada, todos os indivíduos diagnosticados possuem o alelo E4, sendo 6 em heterozigose e 1 em homozigose. Entre a população não afetada pela doença, a frequência de E4 é de 8%. Assumindo uma prevalência de demência na população acima de 75 anos igual a 30%, a probabilidade de que um indivíduo portador do alelo E4 desenvolva a AD é de 76%. Para um indivíduo não-E4, a probabilidade de não possuir a doença é de 84%.



## **DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH PELA TÉCNICA DE PCR**

**Raskin, S; Piazza, A.; Costa, D.R.F.M.; Braga, F.R.M.; Nascimento, E.D; Barbatto Filho, J.H.**

Genetika - Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética. Curitiba, Paraná.

A Doença de Machado-Joseph (MJD) é uma desordem neurodegenerativa autossômica dominante, causada por uma mutação no cromossomo 14 (o gene envolvido foi mapeado em 14q24.3-32.1), consistindo em expansões com 62 a 84 repetições do trinucleotídeo CAG. Alelos normais contém entre 12 e 37 repetições CAG. A manifestação da MJD inicia-se geralmente durante a idade adulta e o tempo de sobrevida médio é de 20 anos. Neste trabalho estão descritos dois pacientes com suspeita de MJD, onde foi possível identificar o número de repetições CAG, por técnicas de DNA. Foram coletadas amostras de sangue periférico de dois pacientes com suspeita clínica de MJD. O DNA foi extraído e submetido à amplificação específica pela técnica de Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR). O produto obtido foi analisado em gel de poliacrilamida e visualizado sob luz ultravioleta, após coloração com brometo de etídeo. Em um dos pacientes foram detectados alelos com 14 e 22 repetições CAG, afastando o diagnóstico de MJD. No outro paciente, foi possível detectar um alelo normal com 19 repetições e outro mutado com 76 repetições, confirmando o diagnóstico de MJD. A análise de DNA é um método seguro e eficiente no diagnóstico de MJD.

## DIAGNÓSTICO DE Distrofia Miotônica PELA TÉCNICA DE PCR

**Raskin, S; Fernandes, LM; Zinger, L; Pereira, ET; Werneck, LC.**

Genetika - Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética. Curitiba, Paraná.

A distrofia miotônica (DM) é uma desordem multissistêmica autossômica dominante, com alta variabilidade clínica. Os sinais e sintomas mais comuns são miotonia e progressivo enfraquecimento muscular. A DM é causada por mutações no gene da proteína quinase, localizado no cromossomo 19 (19q13.3). Estas mutações consistem em expansões com 50 a 2000 repetições do trinucleotídeo CTG. Neste estudo, demonstramos a possibilidade de diagnóstico da DM pela técnica de PCR, a qual permite detectar o número de repetições CTG. O DNA, extraído a partir do sangue periférico de duas famílias com hipótese diagnóstica de DM, foi submetido à amplificação específica pela PCR (Reação em Cadeia pela Polimerase). Os fragmentos obtidos foram analisados e interpretados em cada uma das famílias. Em uma das famílias (pai, mãe e filha), foram encontrados os seguintes números de repetições CTG: 5/21-pai, 5/5-mãe e 5/21-filha, reduzindo a possibilidade de se tratar de DM. Na outra família (pai, mãe, três filhos e uma filha), foi possível detectar na mãe e nos três filhos expansão de  $\cong 1250$  repetições CTG. O pai e a filha não apresentaram alelos mutados. O uso da técnica de PCR é um excelente método diagnóstico pré- e pós-natal para DM e fundamental para aconselhamento genético.

## **DIAGNÓSTICO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL TIPO I (WERDNIG HOFFMAN) POR TÉCNICAS DE DNA**

**Raskin, S; Janzen, M; Leal, MD; Lima, JRM; Sotomaior, V.**

Genetika - Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética. Curitiba, Paraná.

A Atrofia Muscular Espinhal (SMA) é a desordem autossômica recessiva letal mais comum após a Fibrose Cística, com incidência de 1 em 6000 nascidos vivos. Esta atrofia é caracterizada pela degeneração das células do corno anterior do cordão espinhal. Os pacientes com SMA são classificados, segundo a idade de manifestação, forma de desenvolvimento e tempo de sobrevivência, em 3 tipos: I (mais severo - Werdnig-Hoffman), II e III. Este trabalho tem como objetivo demonstrar a possibilidade de diagnóstico definitivo por técnicas de DNA. O DNA de 2 pacientes com suspeita de SMA foi extraído a partir de sangue periférico e amplificado por PCR (Reação em Cadeia pela Polimerase) para o exon 7 e 8b do gene SMN. O produto desta amplificação foi analisado e posteriormente interpretado. Em 1 paciente não foi confirmada a deleção dos exons 7 e 8b no gene envolvido, reduzindo a possibilidade de se tratar de SMA. No outro paciente analisado, foi confirmado o diagnóstico de SMA, devido a deleções dos exons 7 e 8b do gene SMN, que estão deletados em 95% dos casos de SMA I. É possível verificar, por técnicas de DNA, a presença de deleções associadas à SMA. Os resultados obtidos permitem diagnóstico pré- e pós-natal da SMA.

## TESTE DE DNA PARA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE E BECKER

**Raskin, S; Pereira, L; São Pedro, S; Scola, RH; Werneck, LC; Barbato Filho, JH; Bugalho, MJ; Ferreira, ML.**

Genetika - Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética. Curitiba, Paraná.

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) caracteriza-se por uma degeneração dos músculos esqueléticos, causada por mutações no gene da distrofina (mapeado em Xp21). O padrão de herança é recessivo ligado ao X, portanto afeta, na maioria das vezes, indivíduos do sexo masculino. A Distrofia Muscular de Becker (DMB) é uma forma alélica da DMD, porém apresenta quadro clínico mais leve. Cerca de 60% dos pacientes com DMD/B apresentam deleções no gene da distrofina. Analisamos amostras de DNA, com o objetivo de confirmar o diagnóstico, determinar quais as deleções presentes e se estas foram herdadas ou devidas a novas mutações. O DNA, extraído a partir de sangue periférico de 6 pacientes não aparentados e de suas mães, foi analisado por amplificação multiplex e southern-blot. Esta metodologia permite detectar alterações no gene da distrofina em 60 a 70% dos homens afetados por DMD/B e identificar 98% das portadoras, consanguíneas de homens afetados. Em 4 pacientes, não foram encontradas deleções, reduzindo a possibilidade de diagnóstico de DMD/B. Nos outros 2 pacientes, foram encontradas deleções no gene da distrofina, confirmando o diagnóstico de DMD/B. No primeiro, foi detectada deleção dos exons 45 à 52, sendo que sua mãe (portadora assintomática) apresentou a mesma deleção. Portanto, é uma mutação herdada. No segundo, foi encontrada deleção dos exons 46 à 49, porém o DNA de sua mãe ainda está sendo analisado. O teste de DNA é um excelente método de diagnóstico de DMD/B e a determinação da origem da mutação, herdada ou nova, contribui no Aconselhamento Genético.

## **TESTE DE DNA PARA A SÍNDROME DO X-FRÁGIL**

**Sotomaior, V; Janzen, M; Antoniuk, SA; Lohr Jr., A; Brunoni, D; Barbato Filho, JH; Lewis, E; Neto, C; Riegel, M; Raskin, S.**

Genetika - Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética. Curitiba, Paraná.

A Síndrome do X-Frágil (SXF) é uma desordem dominante ligada ao cromossomo X com penetrância reduzida. É a causa mais freqüente de retardo mental herdado em humanos, afetando aproximadamente 1/1.250 homens e 1/2.000 mulheres. A síndrome é causada pelo aumento no número de repetições do trinucleotídeo CGG na extremidade 5' não traduzida do gene FMR1, localizado em Xq27.3, gerando um processo de metilação anormal. Neste trabalho, estão descritos 27 casos, demonstrando a possibilidade de diagnóstico através de teste de DNA. O DNA foi extraído a partir do sangue de 27 pacientes com suspeita da SXF e testado por PCR (Reação em Cadeia pela Polimerase), seguida da análise por Southern Blot nos casos positivos. Sequências com menos de 40 repetições são negativas para a SXF, entre 40 e 59 repetições são indeterminadas, entre 60 e 200 repetições são pré-mutações e com 200 ou mais repetições são consideradas mutações completas. Dos 27 pacientes analisados, 8 (3 do sexo feminino e 5 do sexo masculino) apresentam uma expansão no gene FMR1. Nas 3 pacientes afetadas, as repetições encontradas foram 91/29, 108/27 e 95/29. Entre os pacientes do sexo masculino, 3 têm mais de 200 repetições, 1 tem mais de 300 repetições e 1 tem 500 repetições. Três dos 8 pacientes com expansão foram também analisados quanto à metilação, cujo padrão estava alterado. Os 19 pacientes com menos de 40 repetições CGG apresentaram padrão de metilação normal. A análise de DNA pela técnica de PCR, seguida de Southern-Blot nos casos positivos, é informativa na detecção do número aumentado de repetições CGG no gene FMR1, responsável pela SXF, levando a um diagnóstico preciso.

## **TESTE DE DNA PARA PRADER-WILLI E ANGELMAN**

**Sotomaior, V; Janzen, M; Picchi, GFA; Lewis, E; Barbato Filho, JH; Low, A; Fogaça, HR; Felix, TM; Pires, RF; Raskin, S.**

Genetika - Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética. Curitiba, Paraná.

As Síndromes de Prader-Willi (SPW) e Angelman (SA) são desordens complexas que causam retardo mental, cuja origem genética pode ser deleção paterna (SPW - 60 a 70%) ou materna (SA - 66%), ou dissomia uniparental (DUP) paterna (SPW - 33%) ou materna (SA - 30%), sempre envolvendo o cromossomo 15 (15q11-q13). Devido ao diagnóstico clínico ser difícil, as técnicas de DNA podem ser bastante úteis. Neste trabalho, estão descritos cinco casos, demonstrando a possibilidade de diagnóstico por técnicas de DNA. O DNA, extraído a partir do sangue periférico de 5 pacientes e de seus pais, foi submetido à amplificação específica dos marcadores D15S11, D15S113, GABRB3, D15S541 e D15S542 pela PCR (Reação em Cadeia pela Polimerase). O produto desta amplificação foi analisado por eletroforese em gel de poli-acrilamida e posteriormente interpretado. Em um dos pacientes a ausência de DUP e deleção reduziu a possibilidade do diagnóstico de SPW ou SA. Dos outros quatro pacientes, um teve o diagnóstico de SA confirmado pela detecção de DUP paterna e, em três pacientes confirmou-se o diagnóstico de SPW, sendo que em dois deles foi detectada DUP materna e em um deleção paterna. A técnica da PCR é precisa na detecção de micro-deleções e dissomias uniparentais e conseqüente diagnóstico da SPW e da SA. Esta técnica tornar-se-á ainda mais informativa quando os genes envolvidos forem mapeados, aumentando sua contribuição para o diagnóstico.

**ANORMALIDADES CROMOSSÔMICAS DETECTADAS NO SETOR DE GENÉTICA DO HOSPITAL INFANTIL MENINO JESUS - PREFEITURA DO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO; Albano, Lilian M. J. and Abe, Kikue Terada; Hospital Infantil Menino Jesus; São Paulo, São Paulo, Brasil.**

O Serviço de Genética Clínica e Citogenética do Hospital Infantil Menino Jesus - Prefeitura do Município de São Paulo analisou a distribuição das anormalidades cromossômicas sobre o total de casos atendidos, no período de novembro de 1992 à fevereiro de 1996, ressaltando: a importância desta atividade; alguns aspectos de ordem prática, como por exemplo a necessidade de uma triagem prévia realizada por um geneticista clínico para a solicitação de exames citogenéticos; e a importância desta especialidade nos diversos centros médico-hospitalares, incrementando o diagnóstico, prognóstico e tratamento, bem como o aconselhamento genético de um distúrbio qualquer. A maior integração entre os diversos Centros de Genética já existentes no país seria extremamente profitosa, não só para o indivíduo mas para toda uma coletividade, e um crescimento planejado de suas diferentes áreas levaria indubitavelmente e de modo muito mais rápido à meta primordial de toda e qualquer atividade de saúde: servir ao paciente.

CONHECIMENTO DE ESTUDANTES DA ÁREA DE SAÚDE EM PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE DEFEITOS CONGÊNITOS. Amorim MR, Cabral AC, Dolinsky LCB, Fleury MK, Orioli IM. UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Com o objetivo de avaliar o conhecimento de estudantes da área de saúde da Universidade Federal do Rio de Janeiro, sobre prevenção primária de defeitos congênitos, foram analisadas informações sobre o consumo de álcool, cigarro, ácido fólico e vitamina A durante a gravidez. Conhecimentos sobre as infecções pelo vírus da rubéola e pelo parasita *Toxoplasma gondii* também foram analisados incluindo o estado imunológico dos estudantes quanto à rubéola. A amostragem de estudantes da área de saúde incluiu 28 alunos de enfermagem, 40 de farmácia, 35 de medicina e 50 de nutrição, em um total de 153 alunos que já haviam ultrapassado a metade do curso. Cada aluno respondeu ao questionário padrão anexo, cujas respostas foram agrupadas para análise e comparadas entre as alunas dos diversos cursos. Apenas no curso de medicina foi possível a comparação das respostas entre homens e mulheres. Observamos que não houve diferenças significativas entre os cursos quanto ao conhecimento sobre a utilização de cigarro e ácido fólico durante a gravidez, bem como sobre rubéola e toxoplasmose. Os cursos de medicina e enfermagem apresentaram os melhores índices de conhecimento no que diz respeito ao consumo de álcool durante a gravidez. O curso de nutrição apresentou os melhores resultados quanto à presença de ácido fólico nos alimentos. Quanto aos locais de vacinação para rubéola, apenas o curso de medicina demonstrou ter alguma informação correta a respeito. A maioria dos entrevistados acredita ser possível encontrar a vacina em postos de saúde. Mais de 50% dos alunos desconhecem os efeitos teratogênicos do uso da vitamina A na gravidez. A comparação entre homens e mulheres do curso de medicina não mostrou diferenças significativas de conhecimento entre os sexos, exceto quanto às questões sobre álcool e cigarro, nas quais as mulheres apresentaram melhor desempenho. A maior parte dos estudantes entrevistados não teve rubéola nem foi vacinada. Embora haja algumas diferenças entre os cursos, eles se equivalem quanto ao baixo nível de informação sobre riscos teratogênicos desnecessários durante a gravidez.

Apoio: CNPq, FUJB



**ASSOCIAÇÃO DO HPV COM DISRUPÇÃO POR ROTURA PRECOCE DO ÂMNIO - RELATO DE CASO.** Bezerra A, Carvalho EHT, Rocha DB, Aíves VAF e Cardoso R. Serviço de Anatomia Patológica do HU/UFAL e Instituto Adolfo Lutz/SP.

A disrupção por rotura precoce do âmnio (DRPA), também conhecida por síndrome de body stalk, caracteriza-se por malformação severa da parede abdominal com extrusão das vísceras, alterações gênito-urinárias, malformação cardíaca, cifoescoliose e outras deformidades esqueléticas. A literatura paulatinamente tem acumulado evidências da implicação do HPV na etiopatogênese da onfalocele, sendo a transmissão vertical feita por via hematogênica transplacentária. Na DRPA o defeito da parede abdominal é mais grave e o prognóstico, desfavorável.

Apresenta-se o caso de um neomorto com fenótipo compatível com a DRPA: tórax com gradil costal pequeno e assimétrico, pulmões hipoplásicos, coração alongado e deslocado em direção ao abdome, sem individualização do diafragma, parede abdominal ausente, sendo as vísceras recobertas por peritônio, seguimento curto de cordão umbilical, rim multicístico, escoliose tóraco-lombar, extrusão vesical, cloaca, membros inferiores rotacionados dorsalmente e pés em "cadeira de balanço".

O exame histológico, imunistoquímico e a hibridização in situ revelaram lesões e DNA do HPV na placenta e na pele pericloacal do feto. Este achado implica o HPV na etiopatogênese da DRPA e reforça o seu papel teratogênico já relatado por diversos autores.

## MACROGLOSSIA ISOLADA CONGÊNITA: CONFIRMAÇÃO DE HERANÇA AUTOSSÔMICA DOMINANTE

DP Cavalcanti<sup>1,2</sup>, A Lovato<sup>2</sup>, MA Salomão<sup>2</sup>, MA Pessoto<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Depto. Genética Médica - Faculdade de Ciências Médicas, <sup>2</sup> Ambulatório de Genética Perinatal - Caism e <sup>3</sup> Serviço de Neonatologia - Caism. UNICAMP.

Macroglossia é um achado de exame físico relativamente comum em Dismorfologia porém raro entre os recém-nascidos de um serviço de Neonatologia, de modo que o nascimento de uma criança apresentando macroglossia é facilmente identificado por um neonatologista e suscita esclarecimento diagnóstico. A macroglossia pode ser facilmente observada em algumas síndromes como: Síndrome de Beckwith-Wiedemann, Neurofibromatose, Mucopolissacaridoses e outras doenças de depósito, hipotireoidismo congênito e amiloidose. No entanto a macroglossia isolada parece ser uma condição hereditária rara herdável de modo autossômico dominante (Hum. Genet. 1986 74:200-202; Genet. Couns. 1994 5:151-154).

Nesse trabalho os autores descrevem três famílias nas quais os propósitos e demais afetados apresentam macroglossia isolada com desenvolvimento neuropsicomotor normal. Todos os propósitos e irmãos que nasceram subsequentemente foram avaliados quanto à evolução neuropsicomotora. De todos esses indivíduos também foram realizadas dosagens de hormônios tireoidianos, bateria de erros inatos de metabolismo e ultra-sonografia abdominal para afastar presença de visceromegalias. Em todos os indivíduos todos esses exames foram normais. Nas três famílias estudadas as genealogias sugerem padrão de herança tipo autossômico dominante.

Um vez que a macroglossia pode fazer parte do quadro clínico de síndromes raras e de prognóstico por vezes sombrio é importante que o dismorfologista tenha em mente que esse achado pode ser uma condição congênita isolada com padrão de herança autossômico dominante. Assim sendo diante de um recém-nascido com macroglossia além dos exames de rotina para rastrear síndromes raras o estudo familiar é mandatório.

**HORMONAL THYROID EVALUATION IN 88 DOWN SYNDROME (DS) PATIENTS.** Neri<sup>1</sup>, João I. C. F., Marmo<sup>2</sup>, Denise B., Norato<sup>1</sup>, Denise Y. J. 1- Department of Genetics; 2-Department of Pediatrics. School of Medical Sciences. State University of Campinas.

This study evaluated the routine laboratory analysis of thyroid function with T3, T4 and TSH-US determinations in 88 children with DS (51 males and 37 females), mean age of 26,7 months (01 month to 12 years), seen during a one year period at the Genetics Outpatients Clinic of the School of Medical Sciences of the State University of Campinas (UNICAMP). In fifteen patients (20%) the TSH-US values were elevated with normal T3 and T4 values. Classical hypothyroidism (very high values of TSH-US) was confirmed in two and the other 13 had transient hypothyroidism. These results showed us the importance of the routine evaluation of the thyroid function in patients with DS, not only to detect congenital hypothyroidism, but acquired problems of the thyroid function. Several authors have found high evidence of hypothyroidism in DS patients. The usefulness of routine screening for thyroid dysfunction is clear, as individual clinical features of hypothyroidism are similar to some DS features and could mislead clinical diagnosis.

**Type II autosomal recessive cutis laxa: on purpose of two cases.** Steiner, C.E.; Oliveira, G.S.; Marques-de-Faria, A.P. Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brazil.

Cutis laxa appears as main or secondary sign in many genetic and acquired disorders. The genetic ones are heterogeneous and may follow autosomal dominant, X-linked or autosomal recessive patterns of inheritance. The autosomal recessive forms are classified in three clinical types. Considering these forms, the authors describe two unrelated patients, D.S.C., male, and I.P.A., female, the outcome of consanguineous couples. The diagnosis of the De Barys syndrome (type III autosomal recessive cutis laxa) was firstly regard but later type II autosomal recessive cutis laxa (cutis laxa with bone dystrophy) was confirmed. The reasons for the diagnostic difficulty are discussed.

**CARPAL AND TARSAL AGENESIS, RENAL FAILURE AND MITOCHONDRIAL CYTOPATHY: REPORT OF A CASE.**

Oliveira, G.S., Trevisan, M.A.B., Ricci Jr, R., Queiroz, L.S., Nucci, A., Norato, D.Y.J.  
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) - Faculdade de Ciências Médicas (FCM) -  
Campinas - São Paulo - Brasil.

This 13-year-old boy, second child of healthy, non-consanguineous parents, was born at 39 weeks gestation by normal delivery, with club feet. He had been followed in our hospital since 1992, due to mitochondrial cytopathy. His intelligence has been considered normal, though he had some difficulties in writing caused by his hands position. He had been submitted to surgery to correct the equinovarus. Physical examination showed facial dysmorphism (considered as racial), normal weight and stature, small and anteverted nostrils with hypoplastic nasal alli, down-turned mouth and thin lips, intact and high-vaulted palate, and abnormal teeth occlusion. His hands had ulnar deviation, long and thin fingers and the fourth metacarpals were hypoplastic. He had small and rocker-bottom feet with camptodactily of great toe. The knee and elbow joints were limited. External genitals were normal. He had muscle hypotrophy and hypotony but normal reflexes. Abdominal USG showed medulary renal atrophy and cintilography showed moderately diminished glomerular function. Blood analysis showed high creatinin clearance. Bone densitometry revealed severe lombar and femoral osteopeny. Brain scan and brain magnetic nuclear ressonance were normal. Abnormalities of structure and number of mitochondria were detected at muscle biopsy. Radiographs showed absence of carpal and tarsal bones. Literature review did not disclose a case showing associated nephrotic syndrome, mitochondrial cytopathy and carpal and tarsal agenesis.

## **DISTROFIA MIOTÔNICA: Elaboração e aplicação de protocolos para pesquisa**

***Lima, F.T.; Pereira, E.T.; Raskin, S.; Corrêa-Neto, Y.; Queiroz, C.; Heinisch, R.***

**Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil  
Laboratório Genetika, Curitiba, Paraná, Brasil**

A distrofia miotônica é uma doença multissistêmica que apresenta herança autossômica dominante e é causada por expansão de repetições de trinucleotídeos CTG na região não codificada 3' do gene de uma proteína quinase, localizado no cromossomo 19q13.3. O trabalho objetivou elaborar e aplicar protocolos para pesquisa, que possibilitassem uma avaliação sistemática da doença. Foram 5 os protocolos de investigação criados com base em uma ampla revisão bibliográfica: 1) clínica; 2) psicométrica; 3) neurológica; 4) oftalmológica e 5) complementar. Os protocolos foram avaliados através de sua aplicação prática em uma família nuclear atendida nos Ambulatórios do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. Foram estudados 5 indivíduos da família. Na prole da paciente com a forma adulta da doença havia 3 pacientes com a forma congênita e um indivíduo não afetado. Observou-se uma variabilidade clínica grande entre os afetados. Os pacientes com a forma congênita apresentaram um número de repetições CTG maior do que o de sua mãe e um deles apresentou má-rotação renal, não descrita na literatura estudada. Os protocolos propostos provaram ser úteis na avaliação da distrofia miotônica. Concluiu-se que existe necessidade de avaliação sistemática de várias famílias com distrofia miotônica que permita a análise de frequência das manifestações clínicas, de sua variabilidade inter e intra-familiar e sua relação com a extensão das repetições CTG.

## **KENNY SYNDROME: A BRAZILIAN CASE.**

**Danilo Moretti-Ferreira; Caio César Benetti Filho; Moises Mendonça Neto; Maria Antonieta Salomão**

Genetic Counseling Service - São Paulo State University  
(UNESP) - Botucatu, SP - Brasil

Kenny and Linarelli (1966) described mother and son who markedly dwarfed with dense tubular bones and narrow marrow cavities.

Roughly 20 cases of Kenny Syndrome have already been reported in literature and it is also known as Kenny-Caffey Syndrome.

The main features are pre-and-post-natal growth retardation, hypocalcaemia leading to seizures, hypermetropia or occasionally myopia and small eyes. Intelligence is usually normal. Delayed closure of the anterior fontanel and widely separated metopic sutures are common occurrences.

Radiologically there is over thickening of the long bones cortex, with consequent medullary stenosis, and thick calvaria of the skull though this feature is not a frequent.

J.P.F., 11 years old, male was referred to our service because of severe growth failure and macrocephaly. Clinic evaluation showed: age < 12 years; birth weight < 2.5 kg; short stature proportionate; delayed bone age; delayed closure of anterior fontanel and normal intelligence.

The main differential diagnoses are: Parathormone Resistance, Osteopetrosis Benign Dominant.

This is the first case reported in Brazil to our knowledge.

Support by FUNDUNESP

## **MALPUECH'S SYNDROME: SECOND REPORT**

**Danilo Moretti-Ferreira; Moises Mendonça Neto; Maria Antonieta Salomão;  
Caio C. Benetti Filho**

Genetic Counseling Service - São Paulo State University  
(UNESP) - Botucatu, SP - Brasil

Malpuech et al. (Am. J. Med. Genet. 16: 475-480, 1983) described 4 children from the same family with a previously undescribed autosomal recessive multiple congenital anomalies. The main features were: mental retardation, growth failure, lip/palate cleft(s) and urogenital anomaly.

At physical examination T.B.T., male, 9 years-old, third son of a healthy young non-consanguineous couple presented dwarfism, microcephaly, large ears, bilateral lip cleft, umbilical hernia, bilateral ectopic testis, penoscrotal hypospadias, hypotonia and severe mental retardation. Delivery was normal and at term. Birth weight was 2.468 kg (< 10<sup>th</sup> centile) and length was 46 cm (< 10<sup>th</sup> centile).

Cytogenetic analyses (C and G-band and Fra-X negative) were normal. Cranial CT revealed cortico-subcortical atrophy. Renal ultrasonography and echography were normal. Familial history showed a sister with bilateral lip cleft only; the other three brothers were normal.

All the signs presented by our patient are compatible to those described by Malpuech et al. The following diagnoses were excluded: BBB, Aarskog, Bixler, and G Syndromes.

Support by FUNDUNESP



## MACROSOMIA, MIDLINE DEFECTS, DENTAL ABNORMALITIES AND MILD MENTAL RETARDATION

Vera L.G.S. Lopes e Marly A.S. Balarin - Disc. de Genética, Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil.

D.M.L.N. is a 3<sup>7/12</sup> years old caucasian boy, born to healthy and non-consanguineous parents (mother 26, father, 29). Pregnancy was uncomplicated. Birth weight and height were, respectively, 3,550 g (30th<P<50th) and 55 cm (P95th). Apgar scores and OFC were not described. Motor and mental development were delayed. Clinical examination at this time showed height 110 cm (>P95th), weight 22,200 g (>P95th), OFC 52 cm (50th<P<P95th), mild hypotonia, biparietal diameter shorted, prominent ears, hypertelorism, mild palpebral ptosis, epicanthic folds, broad nasal root, bifid nasal tip, columella, and uvula, long and flat philtrum, high palate, widely spaced nipples, umbilical hernia, hypospadias, corrected inguinal hernia, increased distance halux-second toes, *cafe au lait* spots at left forearm and at left lateral thoracic region were also noted. Eruption of deciduous teeth starting for lower incisor at 9 months. Upper and lower central incisors had severe enamel defect and exfoliation. Some others teeth were poor calcificated, with some caries. No dental germ was missing. Ophthalmological evaluation showed hyperopia and convergent strabism. Bone age was according to cronological age. Audiometrical studies, cardiac and abdominal ultrasound, as well as computadorized tomography of cranium were normal. Blood lymphocyte karyotype was 46,XY. To our knowledge, there is no similar description in the literature.

### SÍNDROME ACRO-MANDÍBULO-RENAL (?): RELATO DE UM CASO

M.R.G.O.Rebouças\*, C.R.M. Silva e A.M.S.Perrone\*\*. Hospital Infantil N.S. da Glória\* e Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil.

R.N. de S.C., sexo masculino, produto da primeira gestação de um casal normal, não-consanguíneo, nascido de parto normal, após uma gestação à termo, pesando 2530g, medindo 48cm e PC 35cm. Ao exame físico apresentava agnatia e glossoptose, o que levou a uma entubação oro-traqueal e ventilação mecânica, orelhas de baixa implantação e rotadas anteroposteriormente, microstomia, tórax assimétrico com estreitamento, redução de membros superiores e inferiores: braço direito curto e encurvado, com polegar digitalizado e clinodactilia do 5º dedo da mão direita; na mão esquerda observamos hipoplasia de polegar e clinodactilia de 5º dedo; pé torto equino-varo com agenesia de calcânhar bilateral e um aumento da distância entre halux e o 2º artelho com sulco profundo, bilateralmente. O Raio X confirmou a agnatia e mostrou agenesia de rádio esquerdo com ulna encurvada e hipoplasia de 1º metacarpiano esquerdo, encurvamento de tíbia e hipoplasia fibular bilateral, foi observado, ainda malformação de costelas. Foi reavaliado aos 2 meses e 20 dias estando clinicamente equilibrado, foi realizado traqueostomia e gastrotomia para melhor as condições de vida, medindo 50cm, pesando 3630g e PC 50cm. A avaliação renal e o estudo cromossômico com técnica de bandeamento G mostraram-se normais. Dados da literatura relatam esta síndrome com anomalia renal, no entanto, a clínica apresentada por este paciente sugere a Síndrome Acro-Mandíbulo-Renal sem anomalia renal.

## RELATO CLÍNICO DE UM CASO DE SÍNDROME XYY

GUINSBURG, S. ; RIBEIRO, M. J. F. X. ; MEDEIROS, A. N. C. ; BUCHMANN, A. A. C. M. ;  
MESSIAS, L. R. R. ; ZAMBRINI, H.

TRABALHO REALIZADO NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNITAU - TAUBATÉ  
SÃO PAULO

Um menino de 12 anos foi submetido à cariótipo com banda G por apresentar estatura elevada, genitália externa normal porém pequena, orelhas grandes e comportamento agressivo.

Foram feitas as seguintes avaliações: neurológica, tomografia computadorizada de crânio, eletroencefalograma, eletrocardiograma. Foram também feitas avaliações de Q.I. e psicossocial para aquilatar o comportamento agressivo, o que será importante para estabelecermos uma conduta educacional visando uma melhor integração social.

### **MÚLTIPLAS DEFORMIDADES ÓSSEAS EM PACIENTES COM NEUROFIBROMATOSE.**

Eny M. Goloni-Bertollo<sup>1</sup>, João Roberto Antoni<sup>2</sup>, Marcos P. Muniz<sup>3</sup> e Ligiane A. Machado<sup>4</sup>. 1- Serviço de Genética, 2- Serviço de Dermatologia, 3- Serviço de Radiodiagnóstico, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 4- Departamento de Genética, UNESP/Botucatu.

A Neurofibromatose (NF) ou doença de Von Recklinghausen foi primeiramente relatada por Mark Akenside em 1768 e descrita por Friedrich Daniel Von Recklinghausen em 1828. É uma das entidades com padrão de herança autossômica dominante mais frequente na espécie humana com incidência estimada em um caso para cada 3.000 habitantes. Os critérios clínicos para o diagnóstico da NF1 são: seis ou mais manchas café-com-leite, dois ou mais neurofibromas ou um neurofibroma plexiforme, "sardas" nas regiões axilares e/ou inguinais, glioma óptico, dois ou mais nódulos de Lisch, e uma lesão óssea característica, como displasia esfenóide ou afilamento da córtex dos ossos longos com ou sem pseudoartroses e recorrência familiar da NF1. O presente trabalho descreve uma paciente do sexo feminino, com 56 anos de idade, portadora de NF1. A avaliação clínica mostrou neurofibromas, manchas café-com-leite, nódulos de Lisch, sardas axilares, múltiplas alterações ósseas e estatura 1,17cm (abaixo do percentil 3). A avaliação radiológica revelou deformidade do arcabouço ósseo torácico que determina importante diminuição volumétrica dos pulmões, devido ao abaulamento dos arcos costais, ossos da bacia com tamanho reduzido, acentuação da deformidade vertebral com desvio tóraco-lombar para a esquerda e acentuada angulação posterior determinando gibosidade proeminente com encurtamento vertebral longitudinal. Apesar das inúmeras deformidades ósseas a paciente deambula normalmente, exerce atividade de vendedora ambulante, casou-se três vezes e teve dois filhos, também portadores da NF1. Entre os mais de 100 casos avaliados pelo CEPAN (Centro de Pesquisa e Atendimento em Neurofibromatose) o presente caso mostrou as alterações ósseas mais complexas, no entanto, a paciente apresentou uma boa qualidade de vida quando comparada com suas deformidades.

Auxílio financeiro: CNPq

**INVESTIGAÇÃO MOLECULAR E CLÍNICA EM FIBROSE CÍSTICA.** Eny M. Goloni-Bertollo\*, João Batista Salomão Júnior\*\*, Agnes C. Fett-Conte\*, Lilian Pereira\*\*\* e Salmo Raskin\*\*\*, \*Serviço de Genética, \*\*Deptº de Pediatria-Setor de Pneumologia Infantil, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (SP), \*\*\*Laboratório Genética, Curitiba(PR).

A fibrose cística (FC) ou mucoviscidose é uma doença autossômica recessiva com incidência em aproximadamente 1/2500 nascidos vivos na Europa e menos frequente em negros, sendo considerada a doença genética letal mais comum em caucasóides. As características clínicas principais incluem, doença pulmonar crônica, concentração elevada de eletrólitos no suor e alteração da função pancreática. O gene da FC está mapeado na região 7q31 e atualmente já foram descritas cerca 620 mutações do gene, sendo a DF508 a mais frequente. No Brasil os estudos moleculares em FC são muito restritos e a maioria dos pacientes não tem confirmação diagnóstica. O presente estudo teve como objetivos, investigar clinicamente pacientes atendidos no ambulatório de Genética e Pediatria da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (SP) apresentando queixa compatível com FC. Foram estudados nove casos e quatro deles mostraram que a mutação DF508 está presente no gene da FC de um cromossomo, com frequência de 22%, sendo portanto, considerados heterozigotos com postos de DF508 e outra mutação entre as 620 descritas. Assim, além da relevância de estudo dessa natureza para fins diagnósticos e de aconselhamento genético para os pacientes e familiares, trata-se do primeiro estudo clínico e molecular da FC realizado nesta região do Estado de São Paulo.

PROSPECTIVE STUDY OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS) MALFORMATIONS IN AUTOPSY REALIZED AT HU/UFAL- PRELIMINARY RESULTS. Carvalho EHT, Rocha DB, Carvalho EF, Silva A, Bezerra A. Pathology Service HU/UFAL.

Objectives: 1- To present the incidence of CNS malformations which going to obito, as well classify, tracing a profile of this affections in our Service. 2- To analyse the association of then with othes malformations. 3- To relate then with the histopathologic diagnostic of Placentas, aspiring a possible etiological corelation. 4- To relate then with the maternal age.

Methodology: In period from 1994 until april of 1996, 183 fetus autopsys have been realized in the third trimester of gestation and a study of CNS was performed. The exams consist of: 1- Macroscopic. 2- Histologic, with HE coloration. 3- Histopathologic studies of the placentas. The maternal data had been collected in promptuaries and the analysis was made with EPI-INFO6.0.

Results: Malformations of the CNS were found in 19 cases of this work (10,4%):

Type of malformation	Total	Type of malformation	Total
Hydrocephalus	05 (26,5%)	Hypoplasia of neocerebellum	01 (5,1%)
Anencephaly	07 (37,2%)	Vascular anomalies	02 (10,1%)
Encephalocele	03 (16%)	Optic and olfactory agenesis	01 (5,1%)

Conclusions: Due to the few number of cases, we aren't able to make conclusions. However, we can say at the moment that: 1- The malformations of CNS were detected in 10,4% of autopsys. 2- The malformations of CNS were associated with othes malformations in 53% of cases. 3- The advanced maternal age haven't been showed as a factor of influence in ours cases. 4- The placental exams show congenital infections in 20,9% of cases, showing signs of viral action as a possible mutagenic and teratogenic agent.

**DIAGNOSTIC OF ACHEYROPODY IN RIO GRANDE DO SUL, WITH NON CONSANGUINEOUS PARENTS.**

Silva, Rita de Cássia F.,; Ramos, Ana Regina Lima, Silveira, Elizabeth Lemos. UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

M.P.R., female, white, born in 1989, was the second child of a 32-year-old woman GII and a 26-year-old non consanguineous man. The other child is a 12-year-old normal girl. Pregnancy was normal, no toxic, infectious or traumatic incidents were reported. The pregnant accompanied her sister, when she was at the 4th month of pregnancy at the x-ray exam. Delivery was cesarian section for pelvic presentation and at term. The birth weight was 3380g (> 50th centile), and length was 46cm (< 2,5 centile) occipitofrontal circumference was not recorded. Limb anomalies were noted at birth. The neuropsychomotor development was normal until the 1st year of life. Then, the child presented staphylococcal infection of unknown site, and cardiac arrest. After this, presents developmental delay. Examination at age 6 years showed bilateral terminal transverse hemimelia at the elbow, bilateral transverse hemimelia at terminal third of the tibia, and the fibula was absent. She also has had braquicephaly. Radiological examination, in 1990, showed complete aplasia of the hands, forearm, feet and fibula, terminal third aplasia of the humerus and tibia, and there is a small abnormal bone on the terminal humerus. Acheiropoidy is a congenital absence of hands, feet, forearms, followed by atrophy of arms and legs. It was described in brazilian patients with portuguese ancestry. Our patient was born in Porto Alegre city, in Rio Grande do Sul and her family are from Lagoa Vermelha, in Rio Grande do Sul. There is no other report in Rio Grande do Sul. The inheritance is autossomal recessive, and 82% of parents are consanguineous. The importance of this report is based on the fact that new cases probably will occur, because of the number of heterozigotic carriers is increasing in our setting. Our patient have mental retardation, probably without relation with acheiropody. One possible explanation for this, are the severe bacterial infection, that she had at the first year of life. with need further investigation.

## SÍNDROME DE MÖBIUS E NARCOLEPSIA, UMA ASSOCIAÇÃO INUSUAL

M. Larrandaburu, L. Schüler, J. A. Ehlers; A.M.D. Reis

(Departamento de Genética, UFRGS, Unidade de Genética Médica, Serv. de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre). APOIO: CAPES, CNPq.

A Sd. de Möbius é um padrão de malformações que caracteriza-se por apresentar: paralisia congênita dos nervos VII e VI, associado a paralisia de outros nervos cranianos e alterações músculo-esqueléticas. A etiologia ainda permanece em debate desde sua descrição por Möbius (1888); a maioria dos casos são esporádicos, mas tem sido identificados padrões clássicos de herança mendeliana. O mecanismo patogênico mais aceito é a interrupção vascular. Tem sido observadas outras associações pouco comuns com a síndrome, a maioria delas envolvendo o sistema nervoso central. A presença concomitante de narcolepsia com esta entidade não tinha sido descrita previamente. A narcolepsia caracteriza-se por ataques irresistíveis do sono de causa desconhecida, provavelmente multifatorial. Relatamos o caso de um paciente, sexo masculino, 10 anos e 4 meses, produto da segunda gestação e parto de casal hígido não consanguíneo, de 26 anos a mãe e 28 o pai, no momento do nascimento. Não existem casos similares ao do propósito na família. O parto foi normal, a termo, P:3.750 g (p 50); E:52 cm (p 50); apresentou severa dificuldade para se alimentar desde o nascimento. Tem história de infecções respiratórias, refluxo gastro-esofágico, atraso para a aquisição de condutas e dificuldades para a articulação da palavra. Ao exame físico apresentou: P:31,5 kg (p 50-75); E:134 cm (p 25-50); PC:55,5 cm (p 95); "máscara facial" (paralisia facial congênita bilateral VII nervo craniano), DICI:3cm (p 50), oclusão palpebral incompleta, lágrimas muito escassas, paralisia da mirada lateral (VI nervo craniano), estrabismo, adução ocular impossibilitada, (paralisia do III nervo craniano), raiz nasal de implantação alta, ponta bulbosa, filtro proeminente, lábios finos, leve retrognatia e orelhas em forma de abano, de 6 cm (p 50-75). No tórax destaca-se afundamento na face anterior da região média do tórax, mais evidente à esquerda, e escoliose dorso-lombar. O membro inferior esquerdo é de menores proporções com afinamento distal da perna e pé eqüino-varo. Cariótipo 46,XY; RX da coluna: escoliose dorso-lombar (levo-convexa), RX dos membros inferiores: atrofia do membro inferior esquerdo; RNM de crânio: normal; Potenciais evocados auditivos de tronco cerebral: padrão anormal; Reflexo do piscamento: ausência de registro; EEG: normal; TC do tórax: assimetria dos músculos peitoral maior e à esquerda, à direita presença de fibrose, atelectasias e bronquiectasias (lóbulo inferior). Este relato é interessante pelo fato da narcolepsia raramente ser diagnosticada na infância, como neste caso, e não haver antecedentes na bibliografia da associação com a Sd. de Möbius.



## AUTOSOMAL RECESSIVE BILATERAL MONODACTYLY

Claudia M. Cardozo, Cristina Estery, Suzan L.B. Brandão, Têmis M. Félix.

Departamento de Genética UFRGS, Porto Alegre, RS Brasil.

Deficiencies of the limbs are often seen as isolated defects. These anomalies are usually sporadic. We report two siblings with autosomal recessive isolated upper limbs defect. The proposita is a 32 years-old, the first daughter of healthy, young, non-consanguineous parents. During her gestation her mother took thalidomide. She has bilateral upper limb deficiency with monodactyly. The radiological evaluation showed hypoplastic distal ulneri, absent ulnae, hypoplastic radii and absent 2nd to 5th fingers. Lower limbs were normal. Her brother is 30 years-old, born after an uneventful pregnancy. His mother denied exposure to any teratogenic agent. He has bilateral upper limb deficiency with monodactyly. The radiological evaluation was similar to his sister's. The presence of radius with absent ulnae excluded thalidomide teratogenicity. The presence of normal lower limbs excluded Femur-Fibula-Ulna syndrome. We concluded that these patients have an autosomal recessive bilateral monodactyly due to ulnar ray defect.

**COINCIDÊNCIA DE MICROFTALMIA, INCISIVO CENTRAL ÚNICO E ATRESIA DE COANAS EM UM PROVÁVEL DEFEITO DE LINHA MÉDIA .**

Ramos, Ana Regina L. ; Silva, Rita de Cássia F.; Riegel, Mariluce; Silveira, Elizabeth Lemos. UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

L.F.B.L., masc., b., nascido em 1982, foi a primeira criança de uma mãe gesta I de 26 anos (1,44m de altura) com um pai não consanguíneo de 27 anos (1,60m de altura). A segunda criança é uma menina de 9 anos que não apresenta distorções, segundo informações da mãe. O terceiro filho é um menino de 2 anos por nossa equipe e que não apresenta distorções. A gestação foi normal, não houveram exposições a agentes infecciosos, tóxicos ou físicos e foram detectados movimentos fetais no 4° mês. O parto foi vaginal, com idade gestacional de 37 semanas, Apgar de 9 e 10, o peso de nascimento foi de 2480g (p 25), comprimento de 45cm (< p3), o perímetro cefálico de 32cm (p 25). Ao nascimento foi diagnosticada ausência das estruturas oculares anteriores, com presença de pálpebras e glândulas lacrimais. Também foi observado atresia de coanas, corrigidas cirurgicamente. Apresenta retardo global do desenvolvimento, hipoacusia neurosensorial e de condução. No exame físico se destacam: peso de 15,900 kg (< p 2,5), altura de 111cm (< p 2,5) e perímetro cefálico de 46cm (< de 2 DP)., fendas palpebrais curtas (2cm), fosseta pré auricular a dir, hiperplasia gengival, palato plano com hiperplasia de rafe mediana, incisivo superior central único. Apresenta hipogonadismo configurado por hipoplasia de escroto, testículos palpáveis e hipoplásicos. Aos 9 meses de vida foi realizado cariótipo que foi normal, 46 XY. a TC de encéfalo (junho/96) mostrou microftalmia, hemisférios cerebrais distintos e simétricos. A análise citogenética preliminar obtida de cultura de linfócitos observamos os seguintes resultados: 46, XY/47, XY + mar. A presença de incisivo central único, a hiperplasia de rafe mediana do palato e a própria microftalmia nos sugere um defeito de campo de linha média. O número de anomalias da linha média, principalmente defeitos produzidos por diferenciação incompleta, parece enorme e inclui defeitos tais como: complexo holoprosencefálico, agenesia do corpo caloso, lábio leporino, palato fendido, e muitos outros. Em revisão literária observamos que alguns desses defeitos estariam associados a anomalias hipotalâmicas, principalmente do hormônio do crescimento, que justificariam o hipogonadismo e o atraso do desenvolvimento pôndero-estatural do paciente descrito. Posteriores investigações endocrinológicas se fazem necessárias para confirmar tais afirmações.

## ***CONGENITAL CARDIOVASCULAR MALFORMATIONS IN SOUTH AFRICAN BLACK AND WHITE DOWN SYNDROME CHILDREN***

BD Henderson<sup>1</sup>, B Blommerde<sup>2</sup>, V Bergink<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Division of Human Genetics, UOFS, Bloemfontein, South Africa

<sup>2</sup> Ryksuniversiteit, Groningen, Netherlands

Down syndrome is the most common recognizable cause of mental retardation. About 50% of these children have congenital cardiovascular malformations. A common clinical perception in South Africa is that black Down syndrome patients have a more severe clinical presentation and that endocardial cushion defects (atrio-ventricular canal) are more common in black Down syndrome patients. A retrospective study of all files at the Paediatric Cardiology clinic in Bloemfontein was undertaken to test this hypothesis. The files of all the Down syndrome patients seen between 1962 and 1995 were reviewed for clinical characteristics and type of heart lesion. There were 76 black and 74 white Down syndrome patients. Atrio-ventricular canal defects were by far the most common and were equal in both groups, namely 38%. The other types of cardiac lesions did not reveal a racial difference either. The striking difference was in the reason for referral and the clinical condition at the time of the first visit. The median age of referral for white patients with Down syndrome was 1 month and for black Down syndrome patients 6 months. The underlying cardiac lesion was identified before any symptoms were present in 87.5% of whites and 53.2% of blacks, the rest being diagnosed when the children presented at an academic hospital in heart failure or with pneumonia. The various reasons for the delay in identification of black Down syndrome patients is discussed. This study provides further support for non-recognition of Down syndrome in black infants by medical staff and parents. The reasons for this are also discussed. The underlying cytogenetic abnormality does not appear to play a role in the type of cardiac malformation but the numbers of translocations and mosaics is not sufficient for reliable statistical analysis.

***HOMOZYGOSITY FOR THE C677T MUTATION IN 5,10 METHYLENE-TETRAHYDROFOLATE REDUCATASE (MTHFR) IS A RISK FACTOR FOR NEURAL TUBE DEFECTS***

CE Schwartz\*, YZ Du, DC Tackels, CY Ou, WP Allen, MJ Khoury, GP Oakley Jr., MJ Adams Jr. and RE Stevenson. JC Self Research Institute, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC, USA.

Persons with a thermolabile form of enzyme 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) have reduced enzyme activity and increase plasma homocysteine which can be lowered by supplemental folic acid. Thermolability of the enzyme has recently been shown to be caused by a common mutation (C677T) in the MTHFR gene. We studied 41 fibroblast cultures from fetuses affected with neural tube defects (NTDs) and compared their genotypes with those of 109 blood specimens from individuals in the general population. C677T homozygosity was associated with a 7.2 fold increased risk for NTDs (95% confidence interval: 1.8 - 30.3; p value: 0.001). We also analyzed consecutively born white infants (n=151) and black infants (n=146). The homozygosity for the C677T mutation was found to be different in whites (13.2%) and blacks (< 1%). These data suggest the following regarding the C677T polymorphism of the MTHFR gene: 1) it is a risk factor for spina bifida and anencephaly that may provide a partial biologic explanation for why folic acid prevents these types of NTD and 2) it may contribute to the differences in NTD prevalence in white and black populations.

## COL6A1 AND COL6A2 AS CANDIDATE GENES FOR KNOBLOCH SYNDROME.

A.L. Sertié, M. Quimby, J. Murray, E.S. Moreira, M. Zatz, M.R. Passos Bueno. Depto. Biologia, University of São Paulo, SP, Brazil.

Knobloch syndrome (KS) is a condition characterized by high myopia, vitreoretinal degeneration with retinal detachment, macular abnormalities and occipital encephalocele. Recently, we reported a large Brazilian inbred family, with 11 affected individuals, which confirmed the autosomal recessive inheritance of this syndrome (Passos-Bueno, M.R., et al. *Am. J. Med. Genet.*, 52, 170, 1994). Homozigosity mapping, including only the affecteds was performed. A total of 438 markers were tested and evidence of linkage was observed with the marker D21S171 ( $Z_{\max}= 6,15$  at  $\theta= 0,03$ ). The linkage was confirmed through the analysis of all the available members of the family with this and eight additional markers spanning a region of 15.2cM of 21q22.3. Based on 3 events of recombination and the partial homozigosity among the affecteds, we suggested that the gene might be flanked by the markers D21S1259 and D21S1446, which are distant apart 4.3cM. In this interval, there are 3 known genes: ITGB2, COL6A1 and COL6A2. KS patients, besides the encephalocele and vitreoretinal degeneration, show some clinical signs suggestive of alterations in the connective tissues: maxillary and/or midfacial hypoplasia, generalized mild hyperextensibility and dilated vasculature in the occipital scalp defects (Seaver, L.H., et al. *Am. J. Med. Genet.*, 46, 203, 1993). Therefore, COL6A1 and COL6A2, which together with COL6A3 form the collagen VI protein, are plausible candidate genes for this syndrome. We amplified the exon 2 of 3' end of COL6A2 from genomic DNA of KS patients and its analysis through SSCP did not reveal any alteration. We are currently screening the KS patients for mutations in other exons of this gene and COL6A1 through genomic and/or cDNA amplification and SSCP analysis.

Financial support: FAPESP, CNPq, PADCT.

**LINKAGE ANALYSIS IN AUTOSOMAL RECESSIVE LIMB-GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHY (AR LGMD) MAPS A SIXTH FORM TO 5q33-34 (LGMD2F) AND INDICATES THAT THERE IS AT LEAST ONE MORE SUBTYPE OF AR LGMD.**

**E. S. Moreira; M. R. Passos-Bueno; M. Vainzof; S. K. Marie; M. Zatz. Depto. Biologia, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.**

Limb-girdle muscular dystrophies (LGMDs) represent a heterogeneous group of diseases, with a wide spectrum of clinical severity, characterised by progressive weakness of the pelvic and shoulder girdle muscles. The patients can be classified into two main groups: the mild forms and the severe forms, very similar to the Xp21 Becker and Duchenne muscular dystrophies, respectively. An autosomal dominant form (LGMD1A) has been mapped at 5q22.3-31.3, while five genes responsible for the autosomal recessive forms were mapped respectively at: 15q15.1 (LGMD2A), 2p12-p16 (LGMD2B), 13q12 (LGMD2C), 17q12-q21.33 (LGMD2D) and 4q12 (LGMD2E). The first two loci are associated exclusively, until now, with mild forms. The other three, may cause mild or severe forms, depending on the mutation. Among 21 AR LGMD Brazilian families with at least three affected sibs, we were able to exclude five families (two mild and three severe) from all these five known loci as well as for the dystroglycan and syntrophin genes. Therefore, we have performed a genome wide search in two of the severe families, which are  $\alpha$ -sarcoglycan negative. We demonstrate linkage of these two DMD-like families to 5q33-34 and propose to classify them as LGMD2F. In addition, linkage analysis in the other three genealogies, that are  $\alpha$ -sarcoglycan positive, suggests that there is at least one other gene which causes AR LGMD.

Financial support: FAPESP, PADCT, CNPq.

### SCHWARTZ-JAMPEL SYNDROME: REPORT OF TWO AFFECTED BROTHERS

Autores: Hugo C. Pinheiro, Marilza Oliveira, Carlos B. da Silva, Erlane Ribeiro.

Instituição: Hospital Geral César Cals. Fortaleza-Ceará-Brazil.

Chondrodystrophic myotonia osteochondromuscular dystrophy or Schwartz-Jampel syndrome was described by Schwartz and Jampel in 1962. The syndrome has autosomal recessive inheritance. The main characteristics are growth retardation, osteochondrodysplasia, muscle contracture and unusual facies.

We report two affected offspring of a first-cousin marriage. Both patients had short stature and dysmorphic features.

Case 1: JMR, sixteen-year old, white boy. His birth weight was 1090g at term. On examination at 15 years his height was 136 cm (< 3rd centile) and his weight was 31Kg (< 3rd centile). He had narrow palpebral fissures, ptosis of eyelids, blepharospasm, high-pitched voice, frozen smile, small mouth, micrognathia, short neck, pectus excavatum and lumbar lordosis. Radiographic examination showed iliac base shortening with acetabular hypoplasia.

Case 2: FMR, ten-year old, white boy. His birth weight was 1060g at term. On examination at nine years his height was 105 cm and his weight was 16,5 Kg (both below the 3rd centile). He had all the dysmorphic features described in case 1, his brother.

Genetic counseling was made to the boys' family. The boys' follow-up was lost because the family is extremely poor and discontinued the treatment.

## STAGARDT DISEASE: A FAMILY WITH TEN AFFECTED PERSONS

**Autores:** Erlane Marques Ribeiro, Hugo César Furtado Pinheiro, Islane Verçosa.

**Instituição:** Hospital Geral César Cals. Fortaleza-Ceará-Brazil.

Stagardt disease (SD) is an autosomal recessive disorder that was described by Stagardt (1909) and renamed fundus flavinoculatus by Franceschetti (1963). Central visual loss, loss of color vision, photophobia, paracentral scotoma and slow dark adaptation are clinical features. Round, linear or psiciform lesions are distributed over the fundus and sometimes with macular involvement.

We report a family from Sobral-Ceará-Brazil with ten affected persons (M5:F5) in two generations. Onset is in the first decade of life. Headache is the most frequent clinical finding. The impairment of vision is variable. Some affected are blind.

SD is still a relatively unknown. A clinical and genetic study of families with many affected must contribute to increase our knowledge about this disease.



**UMA MENINA COM ESPECTRO ÓCULO-AURÍCULO-VERTEBRAL (OAV) E ANOMALIA DE POLAND: relato de caso e revisão literária. SILVEIRA, Elizabeth.L. - Porto Alegre-RS-BRASIL**

C.G.A.L., é uma menina nascida em 21 de agosto de 1988. Gestação sem intercorrências. Nasceu pré-termo, parto cesário, por ruptura precoce de membranas, pesando 1900 gr e medindo 32 cm de comprimento, sem referência a idade gestacional e ao índice APGAR. Terceira filha de casal não-consangüíneo, ele com 32 anos e ela com 29 anos no momento do parto. O primeiro filho do casal foi do sexo feminino e o segundo do sexo masculino, ambos hígidos, sem dismorfias. Sem relato de caso semelhante na família. Seu desenvolvimento neuropsicomotor foi adequado.

Ao exame físico, com 7 anos de idade, media 116 cm (percentil 25 para idade) e pesava 25 kg (percentil 25 para idade), seu perímetro cefálico era normal para idade. Apresenta microsomia hemifacial à E, acompanhada de desvio de comissura labial e septo nasal para o mesmo lado, e ainda, fissura palpebral oblíqua para baixo à E. Má oclusão dentária. Pavilhão auricular disforme à E, em formato de concha, anti-hélice ausente. Anomalia de Poland à E, caracterizada por hipomelia à E (O MSD mede 41 cm e mão D mede 14,8 cm, enquanto o MSE mede 38 cm e mão E mede 13 cm.) e agenesia de músculo peitoral ipsilateral. O RX de tórax, evidenciou malformações vertebrais em segmentos dorsais altos, bem como malformações costais. Fusão de vértebras cervicais, inclusive de processo espinhoso.

O Espectro Oculo-aurículo-vertebral (OAV) é uma entidade complexa e heterogênia, caracterizada primariamente por anormalidades no desenvolvimento auricular, oral e de estruturas mandibulares. Estudos prévios evidenciaram uma maior severidade quando o sexo masculino é afetado, na lateralidade direita e na presença de anormalidades vertebrais cervicais. Seu espectro de anormalidades é amplo, porém encontrou-se apenas um relato de caso de OAV associado com anomalia de Poland, em um menino. A descrição do presente caso reforça a hipótese de processo vascular dismorfogenético único, durante a blastogênese precoce.

## DUPLICAÇÃO PARCIAL Xp DEVIDO A TRANSLOCAÇÃO X;15: ESTUDO DE UMA FAMÍLIA COM QUATRO AFETADOS

M.A.P.Ramos; M.I.S.A.Melaragno; D.Brunoni

Disciplina de Genética; Depto. de Morfologia UNIFESP/São Paulo - SP

Propósita (paciente 1), com 05 anos, sexo feminino, com história de episódios convulsivos, apresenta deficiência mental leve, microcefalia, hipertelorismo ocular, pregas epicânticas, orelhas amplas, filtro longo. A mãe tem história de cinco parceiros sendo que desenvolveu onze gestações. Um irmão (paciente 2) do sexo masculino com 16 anos de idade tem deficiência mental grave, hipertelorismo ocular discreto, epicanto, orelhas com helix hipoplásicas, filtro saliente e escoliose torácica leve. Dois sobrinhos: Paciente 3, sexo feminino, 03 anos de idade, com microcefalia, DM leve, orelhas alargadas, filtro longo, nistagmo horizontal e história de um episódio convulsivo no passado e Paciente 4 do sexo masculino, 02 anos de idade, com discreto atraso DNPM, perímetro cefálico no percentil 3, orelhas grandes e sinostose rádio-ulnar. Os pacientes apresentam trissomia parcial Xp (p22-pter). A mãe dos pacientes 1 e 2 e mãe dos pacientes 3 e 4 são portadoras de translocação equilibrada 46,X,t(X;15)(p22;p11). Há um paciente do sexo feminino e nenhum paciente do sexo masculino descrito na literatura com duplicação Xp pura e um cromossomo autossomo como receptor. Esta paciente faleceu com 20 meses de idade e apresentava leves desvios fenotípicos, crises convulsivas (como o paciente 1) e sinostose rádio-ulnar (como o paciente 4). Outros 12 pacientes do sexo masculino foram descritos com dissomia Xp pura e com segmento adicional ligado a um cromossomo sexual, com quadro de deficiência mental e desvios fenotípicos não específicos.

## **ESTUDO GENÉTICO-CLÍNICO E ANATOMOPATOLÓGICO DE UMA AMOSTRA DE 75 NATIMORTOS E RECÉM-NASCIDOS COM ÓBITO NEONATAL PORTADORES DE ANOMALIAS CONGÊNITAS.**

M.C.S.P. Cernach; D. Brunoni; M.F. Galera; F.R.S. Patrício.

Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP, Brasil.

Com a criação nos últimos anos de centros interdisciplinares de diagnóstico pré-natal, grande importância tem-se dado ao exame anatomopatológico aliado ao estudo genético-clínico, na determinação do diagnóstico e estabelecimento do risco de recorrência, principalmente em natimortos e óbitos neonatais portadores de anomalias congênicas. Setenta e cinco casos compreendendo natimortos e óbitos neonatais com anomalias congênicas que chegaram ao Setor de Patologia Pediátrica do Departamento de Anatomia Patológica da UNIFESP, para autópsia, foram submetidos a um protocolo especial de estudo que consistia em: avaliação clínica, exame radiológico, citogenético e anatomopatológico. O estudo completo definiu o diagnóstico em 69 casos (92,0%). A avaliação genético-clínica sugeriu o diagnóstico em 34 pacientes (45,3%). Em 64 casos, foram realizados exames ultra-sonográficos no período pré-natal e em 51 procedeu-se ao estudo citogenético, sendo que em 38 por cordocentese ou líquido amniótico ainda no período pré-natal. A análise cromossômica, em 12 casos mostrou alteração, sendo este exame decisivo para a determinação do diagnóstico. O estudo radiológico foi importante estabelecendo o diagnóstico de Osteocondrodisplasia em 11 casos (14,7%). A autópsia constituiu o único método efetivo na definição do diagnóstico em 12 casos (16,0%). A amostra apresentada representa um exemplo de efetividade do trabalho quando o estudo completo é realizado.

## CASO FAMILIAL DE SÍNDROME DE MARFAN CONFIRMADO ATRAVÉS DO ESTUDO MOLECULAR DO GENE FBN-1

Perez,A.B.A.; Pereira,L.V.; Passos-Bueno, M.R.; Brunoni,D.; Zatz,M. Disciplina de Genética, (UNIFESP-EPM) e Lab. Distrofias Musculares (IB-USP); São Paulo - SP - Brasil.

A Síndrome de Marfan é uma doença do tecido conjuntivo, de herança autossômica dominante e expressividade variável, com envolvimento dos sistemas esquelético, cardiovascular e ocular. A frequência estimada na população é de 1:10.000 e 70% dos casos familiares. O gene responsável pela fibrilina (FBN-1) foi mapeado no cromossomo 15q21.1 (N Engl J Med, 323:152, 1990; Genomics, 11:346, 1991) e posteriormente sequenciado (Hum Molec Genet., 2: 961, 1993). Em uma amostra de 40 pacientes com diagnóstico clínico de Síndrome de Marfan observamos apenas 30% de casos familiares. Estes pacientes estão sendo submetidos ao estudo molecular através da amplificação por PCR dos 65 exons e detecção de mutação de ponto por SSCP e Heteroduplex. Identificamos o primeiro caso familiar através da identificação de uma provável deleção de um pb no exon 14. Esta mutação está presente no propósito, que apresenta quadro clínico típico; na irmã e na mãe, que apresentam miopia leve. O estudo molecular é importante não só para o aconselhamento genético e seguimento dos afetados mas também para demonstrar a variabilidade fenotípica e a evolução diferente da doença numa mesma família.

Apoio: FAPESP e Depto. de Biofísica (UNIFESP-EPM).

### **DETECTION OF 5 MUTATIONS ON FBN-1 GENE IN MARFAN SYNDROME PATIENTS.**

A.B.A.Perez\*; L.V.Pereira; M.R.Passos-Bueno; D.Brunoni; M.Zatz. Depto.Biologia (IB-USP) and Disc.Genética (UNIFESP-EPM). São Paulo, S.P., Brazil.

Marfan syndrome (MFS) is an autosomal dominant disorder characterised by involvement of the skeletal, ocular and cardiovascular systems. The clinical diagnosis of MFS is determined by the so-called "major" manifestations of the three affected systems: characteristic habitus, ectopia lentis and aortic root dilatation. Because of the wide clinical variability of MFS, a distinction must be made in the diagnosis of familial and sporadic cases. In the familial cases of MFS, the presence of a major manifestation from one of the affected systems combined with two minor manifestations are sufficient to establish the diagnosis. For the sporadic cases, diagnosis requires the presence of major manifestations in two of the three affected systems plus minor manifestations (Beighton, P. Am.J.Med.Genet.,29:581,1988).

MFS is caused by mutations in the gene encoding fibrillin-1 (FBN-1). We are currently screening Brazilian MFS patients for mutations in this gene using the method described by Nijbroek, G. (Am.J.Hum.Genet.,57: 8,1995) combined with SSCP analysis. To date we have identified 4 point mutations: 4011delT (exon 32), leading to an early stop codon (TGA) at residue 1412; a G3545C (exon 28), leading to a C1182S change; a G5453A (exon 44) leading to a C1818Y change; and a G5467T (exon 44) leading to a stop codon (AAT) at residue 1823. All of these mutations occur in exons encoding EGF-like modules. In addition we have found a normal polymorphism in exon 27 (G3324A).

Interestingly, although these mutations are similar to other mutations found in classical MFS patients (i.e., cysteine substitutions and early stop codons), the individuals in our study do not meet the clinical diagnostic criteria for MFS. Thus, the findings from the molecular analysis of FBN-1 reinforce the notion of great phenotypic variability in MFS, and suggest that those diagnostic criteria may be reviewed.

**Supported by FAPESP and Depto. Biofísica (UNIFESP-EPM).**

## **PTERÍGIO UNGUEAL INVERTIDO - RELATO DE UM CASO**

**Kavamura, M.I.<sup>1</sup>; Perez, A.B.A.<sup>2</sup>; Alonso, L.G.<sup>3</sup>**

**<sup>1</sup>Disciplina de Dermatologia, Departamento de Medicina, UNIFESP - EPM**

**<sup>2</sup>Centro de Genética Médica, Departamentos de Morfologia e Pediatria, UNIFESP-EPM**

**<sup>3</sup>Disciplina de Genética, Departamento de Morfologia, UNIFESP - EPM**

Pterígio ungueal invertido é uma entidade clínica descrita, pela primeira vez, em 1973, por Caputo e Prandi. É caracterizada por uma extensão subungueal do hiponíquio, que permanece aderido à porção ventral da parte distal da lâmina ungueal, obliterando um espaço que, normalmente, separa as duas estruturas. O defeito é congênito, com padrão de herança autossômico dominante e expressividade variável. Alguns casos familiares foram relatados, sendo que em sua maioria, os afetados exibem a alteração nos dedos das mãos. Alguns têm acometimento das unhas das mãos e dos pés e mais raramente aqueles que a possuem, apenas, nas unhas dos pés. Apresentamos um paciente de oito anos, sexo masculino, com quatro unhas das mãos afetadas, sem alterações dos pés. Seu pai, também acometido, apresenta a alteração nas unhas dos pés, sendo que ambos as exibem desde o nascimento. Aspectos clínicos e de tratamento serão discutidos.

**Apoio Financeiro: CAPES**

**ESTUDO COLABORATIVO LATINO AMERICANO DAS MALFORMAÇÕES CONGÊNTAS (ECLAMC) NO HOSPITAL SÃO PAULO. ESTUDO DE FREQUÊNCIAS NO PERÍODO DE JAN. DE 1993 A JULHO DE 1995.**

**M.F. GALERA<sup>1</sup>; M.C.S.P. CERNACH<sup>1</sup>; L.M. KATI<sup>2</sup>; D. BRUNONI<sup>3</sup>.**

**1- Disc. de Embriologia; 2- Aluna de Graduação; 3- Disc. Genética. UNIFESP - EPM.**

A informação disponível sobre dados epidemiológicos em Anomalias Congêntas (AC), no Brasil, é razoável mas a cobertura populacional é baixa. Com o intuito de ampliar esta cobertura e de conhecer esta situação entre os recém-nascidos vivos e mortos na Unidade de Pediatria Neonatal do Hospital São Paulo (UNIFESP-EPM) foi iniciado em janeiro de 1993 um estudo epidemiológico tipo caso controle vinculado ao ECLAMC. A finalidade deste estudo é estabelecer frequências e fatores de risco. Até 31 de julho de 1995 foram avaliados 2.539 nascimentos, sendo registrados 217 casos portadores de AC (8,5%) sendo esta frequência de 7,7% (184/2385) em Nativos (NV) e de 21,4% (33/154) em Natimortos (NM). Na amostra de malformados observou-se que 56,6% eram do sexo masculino. Os diagnósticos foram distribuídos segundo a classificação do ECLAMC: Anomalias Isolada Menores (17,58%); Anomalias Isoladas maiores (18,43%); Associações de 2 Anomalias Menores (1,38%); Associações de 2 Anomalias Maiores (1,38%); Síndromes Monogênicas (6,45%); Cromossomopatias (4,14%); Ambientais (3,22%); Síndromes de Etiologia não definida (1,84%); Anomalias com Mecanismo Patogênico Definido (24,41%) e Múltiplos Não Definidos (21,19%).

Nossos dados mostram altas frequências de AC tanto em NV quanto em NM quando comparados com amostras semelhantes. Este fato poderia ser explicado pela existência, no período estudado, de um Serviço de Medicina Fetal além de um Sistema de registro clínico e anatomopatológico adequados e trabalhando em cooperação.

## CRANIOSTENOSE ISOLADA RECORRENTE EM UMA FAMÍLIA

**Alonso, L.G.<sup>1</sup>; Brunoni, D.<sup>1</sup>; Cavalheiro, S.<sup>2</sup>; Braga, F.M.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Disciplina de Genética, Departamento de Morfologia, UNIFESP - EPM

<sup>2</sup> Disciplina de Neurocirurgia, Departamento de Neurocirurgia e Neurologia, UNIFESP - EPM

O fechamento prematuro das suturas cranianas é uma condição que pode apresentar-se sob as formas isolada ou associada. Propósita, com 5 meses de idade, apresenta plagiocefalia. História familiar positiva, sendo que uma irmã, com 1 mês de vida e a mãe exibiam o mesmo tipo de craniostenose. Tio materno com 39 anos de idade apresenta braquicefalia, bem como sua filha, com 4 anos. Avô e tio-avô maternos são descritos como possuidores de crânio compatível com o diagnóstico de braquicefalia. Todos os afetados são neurologicamente normais e não apresentam outras anomalias congênitas. O diagnóstico de craniostenose, na propósita e em sua irmã, foi feito através de exame físico, investigação radiológica do esqueleto e estudo tomográfico com reconstrução tridimensional do crânio. Os diversos tipos de craniostenose isoladas apresentam heterogeneidade genética, sendo que, modelos de transmissão autossômicos dominante e recessivo já foram descritos (*Online Mendelian Inheritance in Man*). Apesar da variabilidade clínica, a observação destes casos sugerem a hipótese de herança autossômica dominante com expressividade variável.

**Suporte Financeiro: CAPES**



## **ACIDEMIA METILMALÔNICA : RELATO DE CASO**

Vilanova, L.C.P.\*; Gomes, M\*.; Specian, C.M.\*; Mota, M.K.F.\*

Martins, A.m.\*\*; Micheleti, C.\*\*; Dalmeida, V.\*\*;

Goulart, A.L.\*\*\*

\*Setor de Neurologia Infantil da disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina - UNIFESP - São Paulo - Brasil

\*\*Centro de Genética Médica - Departamentos de Pediatria e Morfologia - EPM - UNIFESP - São Paulo - Brasil

\*\*\*Disciplina de Neonatologia do Departamento de Pediatria da EPM - UNIFESP - São Paulo - Brasil.

Acidemia metilmalônica é um erro inato do metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada, que pode ter o diagnóstico firmado no período pré natal, através do exame do líquido amniótico, ou logo ao nascimento por métodos colorimétricos de fácil realização, porém ainda pouco diagnosticado em nosso meio.

L.S., 2 meses, sexo masculino, quarto filho de pais jovens não consanguíneos e saudáveis. História familiar de 2 irmãos que faleceram com 3 e 30 dias de vida respectivamente, de causa não esclarecida. O lactente em questão nasceu de parto normal, I.G. 38 semanas, peso 2.600g, , recebeu Apgar 5/8, . Manteve-se em regular estado geral, hipoativo, letárgico, taquidispneico, com melhora do quadro no 10 dia de vida. Evoluiu com anemia, necessitando de transfusões, acidose metabólica compensada com alcalose respiratória, com ácido láctico aumentado cerca de duas vezes o valor normal no sangue, e três vezes o normal no LCR., e acentuada hiperamonemia, aproximadamente vinte vezes o valor de referência, e sem alterações do exame neurológico. A presença do ácido metilmalônico foi identificada aos 2 meses de vida, após repetição da triagem urinária para EIM, então foi iniciada a terapêutica dietética., e suplementação com cobalamina e L-carnitina.

**Título:** Estudos Citogenéticos em amostras do viló corial

**Autores e Instituição:** Moraes, A. C.; Hashimoto, E. M.; Moron, A. F.; Abrahão, A. R. Centro Paulista de Medicina Fetal.

**Objetivo:** Este estudo teve por objetivo, avaliar a técnica de amostra do viló corial por via transabdominal, para realizar estudo citogenético fetal, enfatizando as suas indicações, eficiência, resultados cariotípicos e complicações.

**Pacientes e Método:** No período de agosto/92 a maio/96 foram realizados 837 amostras de viló corial, entre a 10@ e 14@ semanas, utilizando agulhas 20GX3 ½, sob contínua avaliação ultra-sonográfica. Em todos os casos foi realizado aconselhamento genético-reprodutivo previamente ao procedimento e obtido o consentimento informado. As análises cromossômicas foram realizadas pela técnica convencional, e Banda G, através do método semi-direto, sendo realizada a Banda C e Banda Nor quando necessário.

**Resultados:** O sucesso na obtenção das amostras foi de 99,8%, e para a obtenção dos cariótipos de 99,6%. As indicações para o procedimento foram: idade materna avançada 658 (78,61%); ansiedade do casal 101 (12,06%); antecedentes familiares 44 (5,25%); anormalias observadas à ultra-sonografia 19 (2,27%); níveis anormais de alfafetoproteína 10 (1,19%) e para paternidade 05 (0,59%). No total de 833 exames que conseguimos cultura (0,35% não obtivemos crescimento celular e 0,11% ausência de material) ocorreram 805 (96,63%) resultados normais, sendo 4 (0,05%) com translocações recíprocas e equilibradas; 28 (3,36%) resultados anormais, sendo 7 (25%) mosaicismos cromossômicos, 16 (57,14%) trissomias livres, 3 (10,71%) monossomia do cromossomo X, 1 (3,57%) duplo Y. Observou-se 3 (0,35%) perdas gestacionais que foram associadas ao procedimento e um caso de anormalias de membros e oromandibular (0,1%)

**Conclusão:** A amostra de viló corial por via transabdominal representa um método eficiente, seguro e rápido para o estudo do cariótipo fetal (em média de 5 a 7 dias úteis), com boa aceitabilidade por parte das pacientes e com a média das idades para indicação por idade materna avançada de 38,93 anos.

## ÍNDICE DE AUTORES

ABE,KT 22  
 ABENSUR,H 14  
 ABRAHÃO,AR 63  
 ADAMS JR,MJ 43  
 ALBANO,LMJ 22  
 ALLAM,N 10  
 ALLEN,WP 43  
 ALONSO,LG 59,61  
 ALVES, VAF 24  
 AMORIM,MR 23  
 ANÇÃO,MS 8  
 ANDRADE,CEF 12  
 ANDRADE,JAD 1  
 ANTONIO,JR 35  
 ANTONIUK,SA 20  
 BABA,ER 13  
 BALARIN,MAS 32  
 BARBATTO FILHO,JH 16,19,20,21  
 BARBOSA,ACC 11  
 BARINI,R 7  
 BENETTI FILHO,CC 30,31  
 BERGINK, V 42  
 BERTOLA,DR 13,14  
 BEZERRA,A 24,37  
 BITTENCOURT,EAA 11  
 BLOMMERDE,B 42  
 BOROVIK,CL 11  
 BRAGA,FM 61  
 BRAGA,FRM 16  
 BRANDÃO,SLB 40  
 BRUNGARI,LA 15  
 BRUNONI,D 8,11,20,49,50,51,52,53,54,55,56,57,60,61  
 BUCHMANN,AACM 34  
 BUGALHO,MJ 19  
 BURIN,MG 13,14  
 BUXTON,J 9  
 CABETE,CF 3  
 CABRAL,AC 23  
 CARDOSO,F 10  
 CARDOZO,CM 40  
 CARNEIRO,DO 3  
 CARVALHO,EF 37  
 CARVALHO,EHT 24,37  
 CARVALHO,R 24  
 CAVALCANTI,DP 7,25  
 CAVALHEIRO,S 61  
 CERNACH,MCPS 8,50,60  
 CERQUEIRA,AMP 4  
 COELHO,J 13,14  
 CORRÊA-NETO,J 51  
 CORRÊA NETO,Y 29  
 CORTELLI,JR 52  
 COSTA,DRFM 15,16

## AUTORES

CURSINO,K 7  
da SILVA,CB 46  
D'ALMEIDA,V 62  
d'AZZO,A 14  
DIAS,TLV 6  
DOLINSKY,LCB 23  
DU,YZ 43  
EHLERS,JA 39  
ESTERY,C 40  
FARIA,SC 51  
FÉLIX,TM 21,40  
FENSOM,A 13  
FERNANDES,ARC 51  
FERNANDES,LM 17  
FERRAZ,VEF 9  
FERREIRA,FR 6  
FERREIRA,ML 19  
FETT-CONTE,AS 36  
FLEURY,MK 23  
FOGAÇA,HR 21  
FUJIMURA,M 12  
GALERA,MF 50,60  
GIUGLIANI,R 13,14  
GOLONI-BERTOLLO,EM 35,36  
GOMES,M 62  
GONZALEZ,CH 4,12,13,14  
GOULART,AL 62  
GUEDES,ZCF 3  
GUINSBURG,S 34  
HABER,RA 1  
HART,TC 52  
HASHIMOTO,EM 63  
HAYASHI,ES 10  
HEINISH,R 29  
HENDERSON,BD 42  
JANZEN,M 10,18,20,21  
JEFFERY,S 6  
KATI,LM 60  
KAVAMURA,MI 59  
KHOURY,MJ 43  
KIM,CA 4,12,13,14  
KOCH,VH 12,14  
LARRANDABURU,M 39  
LEAL,MD 18  
LEDERMAN,HM 51,58  
LEWIS,E 13,20,21  
LIMA,FT 29  
LIMA,JRM 18  
LOHR JR,A 20  
LONGHITANO,SB 55,56  
LOPES,VLGS 32  
LOVATO,A 25  
LOW,A 21  
MACHADO,LA 35

## AUTORES

MALCOLM,S 9  
MARCOPITO,LF 8  
MARIE,SK 4,45  
MARQUES-DE-FARIA,AP 5,27  
MARQUES-DIAS,MJ 4,12,13  
MARMO,DB 26  
MARTINS,AM 58, 62  
MEDEIROS,ANC 34  
MELARAGNO,MISA 49  
MELLO,MFS 7  
MELONI,VFA 56  
MENDONÇA NETO,M 30,31  
MESSIAS,LRR 34  
MICHELETTI,C 58, 62  
MOLFETTA,GA 9  
MORAES,AC 63  
MOREIRA,ES 44,45  
MOREIRA,MB 15  
MORETTI-FERREIRA,D 30,31  
MORON,AF 63  
MOTA,MKF 62  
MUNIZ,MP 35  
MURRAY,J 44  
NASCIMENTO,ED 15,16  
NERI,JICF 5,26  
NETO,C 20  
NORATO,DYJ 2,26,28  
NUCCI,A 28  
OAKLEY JR,GP 43  
OLIVEIRA,GS 5,27,28  
OLIVEIRA,M 46  
OLIVEIRA-SOBRINHO,RP 2  
ORIOLI,IM 23  
OU,CY 43  
PALLOS,D 52  
PASSOS-BUENO,MR 4,44,45,53,54  
PATRÍCIO,FRS 50  
PAZ,JA 12  
PEREIRA,ET 6,17,29  
PEREIRA,L 19,36  
PEREIRA,LV 53,54  
PEREZ,ABA 53,54,59  
PERRONE,AMS 33  
PESSOTO,MA 7,25  
PETRILLI,AS 1  
PIAZZA,A 15,16  
PICCHI,GFA 10,21  
PINA NETO,JM 9  
PINHEIRO,HCF 46,47  
PIRES,RF 21  
QUEIROZ,C 29  
QUEIROZ,KVA 10  
QUEIROZ,LS 28  
QUIMBY,M 44

## AUTORES

RAMOS,ARL 38,41  
RAMOS.MAP 49,57  
RASKIN,S 10,15,16,17,18,19,20,21,29,36  
REBOUÇAS.MRGO 33  
REED.VC 4  
REIS,AMD 39  
RIBEIRO,EM 13,46,47  
RIBEIRO.MJFX 34  
RICCI JR.R 28  
RICHARDS,S 9  
RIEGEL,M 20,41  
RIESS,O 10  
ROCHA,DB 24,37  
RODRIGUES,VM 58  
SALOMÃO,MA 7,25,30,31  
SALOMÃO JR.JB 36  
SÃO PEDRO,S 19  
SCHETTINI,ST 1  
SCHULER,L 39  
SCHWARTZ,CE 43  
SCOLA,RH 19  
SERTIÉ.AL 44  
SILVA,A 37  
SILVA,CRM 33  
SILVA,MT 12  
SILVA,RCF 38,41  
SILVEIRA.EL 38,41,48  
SPECIAN,CM 62  
SOTOMAIOR,V 10,18,20,21  
STEINER,CE 5,27  
STEVENSON,RE 43  
SUGAYAMA,SMM 12,13,14  
TACKELS,DC 43  
TEIVE,H 10,15  
TOLEDO,SRC 1  
TREVISAN,MAB 28  
UTAGAWA,CY 12,14  
VAINZOF,M 45  
VERÇOSA,I 47  
VILANOVA,LCP 62  
WERNECK,LC 17,19  
YOSHIMORO,M 1  
ZAMBRINI,H 34  
ZATZ,M 4,44,45,53,54  
ZINGER,L 17

