

ASSOCIAÇÃO DE RETARDO NEUROMOTOR E CROMOSSOMO 1qh+

REGISTRO DE UM CASO

SALIN MOYSES JORGE *
VALERIANA MOURA RIBEIRO *
IRIS FERRARI **
LILIA M. A. MOREIRA ***

A presença do cromossomo 1qh+ tem sido demonstrada com freqüência, tanto em grupos populacionais normais como em retardados. Assim, Saner⁷ relatou, em 1970, o caso de um paciente com retardo psicomotor e anormalidades múltiplas menores, cujos pais apresentavam cariótipo normal; Lobtiz e col.⁵, em 1972, relataram o caso de um paciente com retardo mental moderado, e parentes com a mesma variação cromossômica, todos porém fenotipicamente normais; Howard e col.³ em 1975, estudaram a transmissão do cromossomo 1qh+ por 4 gerações, a partir de paciente dimorfo e retardado. Gardner e col.² em 1974, encontraram essa variação em 6 crianças, com manifestações clínicas diversas, porém, com vários parentes fenotipicamente normais.

Esses trabalhos não esclarecem se as anormalidades neurológicas e fenotípicas apresentadas pelos pacientes estariam relacionadas unicamente à variação cromossômica, ou se haveria algum outro fator interferindo associadamente no quadro clínico.

No presente trabalho estudamos o caso de um paciente com retardo neuromotor, cujo exame laboratorial evidenciou cromossomo 1qh+, presente também em três elementos da família que eram, contudo, fenotipicamente normais.

OBSERVAÇÃO

C.C.T. (Reg. HCRP 151.298), sexo masculino, nascido a termo de parto normal no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, em 5 de julho de 1973, pesando 3.120 g, com estatutra de 50 cm, perímetro craniano de 35 cm e torácico de 35 cm. Placenta normal e pesando 420 g. Apresentou uma circular de cordão no pescoço.

Departamento de Ginecologia Obstetrícia e Pediatria, setor de Pediatria (Prof. A.R. Martinez); Departamento de Neuropsiquiatria e Psicologia Médica (Prof. J. Armbrust-Figueiredo) e Departamento de Genética (Prof. I. Ferrari) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto: * Professor Assistente; ** Professor Adjunto; *** Mestre em Genética.

porém o choro foi imediato, sem cianose, sendo o Apgar aos 5 minutos, de valor 9. Com 8 meses, o peso da criança era de 6.300 g e a estatura de 67 cm, revelando, ao exame físico, desnutrição de grau II. Com 1 ano e 6 meses o peso era de 8.600 g, estatura de 77 cm, perímetro craniano de 47 cm e torácico de 44 cm. Aparelhos cardíaco e respiratório sem anormalidades semiológicas. *Antecedentes familiares* — A mãe, L.T. (Reg. HCRP 139.916) com 20 anos de idade, tipo sanguíneo A, Rh positivo e com reação de Wassermann negativa. Após menarca aos 12 anos, começou a apresentar crises convulsivas, sendo tratada regularmente com primidonas e barbitúricos. Durante a gestação do paciente apresentou duas crises convulsivas, mesmo fazendo uso diário das medicações. Apresentou novamente crise convulsiva, de tipo generalizado, 8 horas após o parto, e com boa resposta à medicação anticonvulsivante ministrada de urgência. Nessa ocasião o exame neurológico foi normal e o eletrencefalograma, realizado 9 dias após a crise, revelou foco convulsiógeno e sofrimento cerebral de projeção em áreas anteriores e média do lobo temporal direito. Nos dias subsequentes os exames neurológico e clínico foram sempre normais. *Exame neurológico evolutivo* — O paciente firmou a cabeça aos 6 meses de idade; sentou e começou a pegar objetos aos 9 meses. Com 12 meses começou a engatinhar e pronunciar as primeiras palavras, bem como entender ordens simples. Com 18 meses começou a mudar passos com apoio, porém com equilíbrio precário. Alegre e afetivo; entende ordens e expressa verbalmente 10 palavras com significado, sem, entretanto, construir frases. Sensibilidade e reflexos profundos normais. Equilíbrio em pé, com apoio, precário e com base de sustentação alargada. Não há alterações nos nervos cranianos; ausência de sinais meníngeos e exame da coluna vertebral sem anormalidade. Com 1 ano e 7 meses coopera no vestir e apresenta condutas intencionais motoras, esboçando sistemas de significação. Nessa época iniciou palavra-frase e preensão digital fina. O equilíbrio estático é precário; o dinâmico se faz com base de sustentação alargada, quando apoiado. Arrasta-se sentado no chão para se locomover espontaneamente. Não há alterações nos nervos cranianos, ausência de sinais meníngeos. Nunca apresentou crises convulsivas. Os padrões neuromotores do paciente correspondem ao nível de 12 meses, indicando maturação deficitária do sistema nervoso central.

Estudo cromossômico — Foram feitos em cultura de linfócitos pela técnica de Moorhead e col.⁸, modificada por Ferrari¹, com bandas cromossômicas obtidas pela técnica de tripsina⁸. A análise cromossômica do paciente e familiares revelou aumento do braço do cromossomo n.º 1 em 4 indivíduos: o paciente, mãe, tio e avô materno. No par n.º 1 observamos um cromossomo normal e outro maior, submetacêntrico, com proporções comparáveis às dos elementos do par n.º 2. Os demais cromossomos do complemento eram normais. O cariótipo do paciente foi interpretado como 46 XY, 1qh+ (portador de variação no material cromatínico da constricção secundária (h) do braço maior (q) do cromossomo n.º 1) (Fig. 1). O padrão de formação de bandas G mostrou que o aumento se deve à duplicação da banda cromossômica heterocromática 1q12 (Fig. 2).

COMENTARIOS

Entendemos que o retardo nos processos de amadurecimento cerebral observado em nosso paciente, poderia estar relacionado a diferentes fatores: 1) traumáticos e ambientais gestacionais, já que mães epilépticas que apresentam crises durante a gestação, podem determinar agressões ao feto por traumatismo direto, ou por anóxia mais ou menos prolongada, com redução da concentração adequada do oxigênio⁴; 2) nutricionais extra-uterinos, caracterizados pela desnutrição de grau II evidenciada aos 8 meses de idade; 3) teratogênico, devido ao uso de drogas anticonvulsivantes pela mãe. O

risco teratogênico dessas drogas pode ser decorrente, ou de alterações tóxicas diretas, ou do efeito do anticonvulsivante sobre enzimas essenciais⁴. Por outro lado, convém lembrar que é discutível o efeito teratogênico de alguns anticonvulsivantes para o feto humano. Particularmente os hidantoinatos são os que mais provocam esse efeito, fato já provado experimentalmente em camundongos. Janz⁴, em 1975, comenta que mães epiléticas em tratamento, apresentam um risco de 5,6% em ter algum descendente com anomalia congênita, quando comparada com mãe não epilética 4,5%.

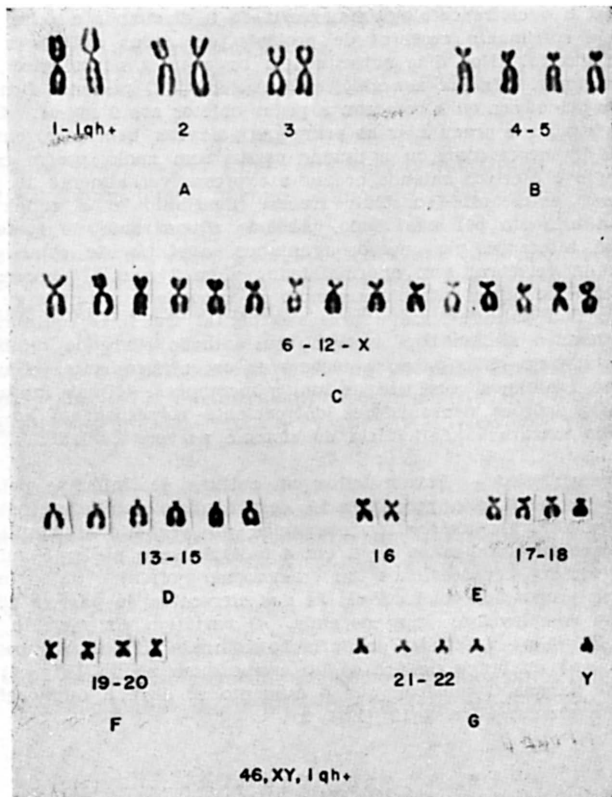


Fig. 1 — Caso C.C.T. — Fotomicrografia de metafase mostrando a constituição cromossômica do paciente (coloração pela orceína acética).

O aumento do braço longo do cromossomo n.º 1 é originado por duplicação da banda cromossômica heterocromática 1q12, na região de DNA redundante; mas convém ter em mente que, muito provavelmente, esses achados têm pouca expressão genética.

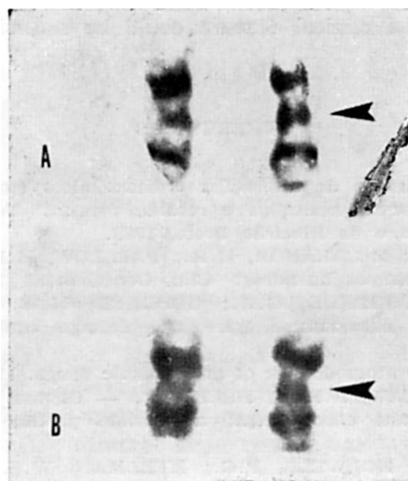


Fig. 2 — Caso C.C.T. — Par cromossômico n.º 1 do paciente mostrando duas células diferentes (A e B) com material heteromórfico indicado pela seta. Bandas G.

Como conclusão prática, nosso estudo demonstra que se trata, provavelmente, de um caso de alteração cromossômica sem conseqüências fenotípicas, e que o atraso neuromotor de nosso paciente decorre de outros fatores não genéticos.

RESUMO

Os autores registram um caso de retardo neuromotor em paciente com cromossomo 1qh+. A análise cromossômica do paciente e três familiares revelou igualmente em todos, aumento do braço longo do cromossomo n.º 1. Entretanto, é considerada a possibilidade de que o quadro clínico do paciente seja subordinado também a outros fatores, não genéticos.

SUMMARY

*Significance of neuromotor retardation in association with chromosome 1qh+:
a case report*

A case of neuromotor retardation in association with chromosome 1qh+ is reported. Chromosomes analysis of the patient and three relatives showed

increased long arm of the n.º 1 chromosome, in all of them. However it is emphasized that the clinical feature could be secondary to various non genetics factors, also.

REFERENCIAS

1. FERRARI, I. — Estudo de alterações cromossômicos em pacientes portadores de anormalidades físicas múltiplas e retardo mental. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 1968.
2. GARDNER, R.J.M.; McCREANOR, H.R.; PARSLAW, M.I. & VEALE, A.M.C. — Are 1q+ chromosomes harmless? Clin. Genet. 6:383, 1974.
3. HOWAD, P.N.; STODDARD, G.R.; GODDARD, M.W. & SEELY, J.R. — Giemsa banding of chromosome 1qh+ and linkage analysis. J. Med. Genet. 12:44, 1975.
4. JANZ, D. — The teratogenic risk of antiepileptic drugs. Epilepsia 16:159, 1975.
5. LOBITZ, J.R.; McCRAW, B.K. & HECHT, F. — Giemsa banding pattern of a heritable 1q+ variant chromosome: a possible partial duplication. J. Med. Genet. 9:276, 1972.
6. MOORHEAD, P.S.; NORWELL, P.C.; MELLMAN, W.J.; BATTIPS, D.M. & HUNGERFORD, D.A. — Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. Exptl. Cell. Res. 20:613, 1960.
7. SANER, B. — Elongated, submetacentric chromosome n.º 1. A very rare heterozygote variant in man. Hum. Genet. 10:58, 1970.
8. SEBRAIGHT, M. — Rapid banding technique for human chromosomes. Lancet II, 971, 1971.

Departamento de Neuropsiquiatria e Psicologia Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo — 14100 São Paulo, SP — Brasil.