

SÍNDROMES CROMOSSÔMICAS: UMA REVISÃO

CHROMOSOMAL SYNDROMES: A REVIEW

Jhulie Caroline Mirandola de Souza¹
Maria Marlene Solarewicz²
Raphaela Ynaê Mulhenhoff Mordaski¹
Cynthia R. de Matos Silva Passoni³
Lilian Pereira-Ferrari⁴
Liya Regina Mikami⁵

Resumo

Biografia

1-Graduanda do Curso de Biomedicina da Faculdades Integradas do Brasil.

2-Graduanda do Curso de Biologia da Faculdades Integradas do Brasil.

3-Doutora em Nutrição Clínica. Professora e Coordenadora do curso de Nutrição da Faculdades Integradas do Brasil.

4-Doutora em Genética. Professora e Coordenadora do curso de Biomedicina da Faculdades Integradas do Brasil.

5-Doutora em Genética. Professora da Escola de Saúde da Faculdades Integradas do Brasil.

e-mail: liyamikami@gmail.com

As aberrações cromossômicas fazem parte de uma das maiores categorias de patologias genéticas, responsáveis por inúmeras malformações congênitas e parte das falhas reprodutivas. Nos últimos anos, a citogenética tem se mostrado uma importante ferramenta para avaliação do diagnóstico de diversas síndromes cromossômicas tais como as síndromes de Down, Edwards, Patau, Turner, Klinefelter, Prader-Willi, Angelman, *Cri-du-Chat* e a do cromossomo X-frágil. Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica dos últimos 5 anos sobre as principais síndromes cromossômicas e suas incidências relatadas na população mundial. Este trabalho teve como finalidade fazer uma revisão de literatura sobre os novos achados e incidências estimadas para as principais síndromes cromossômicas e as técnicas utilizadas para seu estudo.

Palavras-chaves: citogenética; alterações cromossômicas, síndromes; cromossomos.

Abstract

Chromosomal aberrations make part of the largest categories of genetic disorders being responsible of many birth defects and part of the reproductive failure. In recent years cytogenetics has become an important tool of evaluation and diagnosis of several chromosomal syndromes such as Down syndrome, Edwards, Patau, Turner, Klinefelter, Prader-Willi, Angelman, *Cri du chat* and fragile X syndrome. The purpose of this study is to review the past 5 years about the major chromosomal syndromes and their incidences reported in population.

Key words: cytogenetics; chromosomal abnormalities; syndromes; chromosomes.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, grande avanço da genética, tem permitido uma melhor compreensão de muitas doenças e o conhecimento de muitas outras. Estudos genéticos têm sido utilizados para atender aos anseios de um número cada vez maior de especialidades e detectar, o quanto antes, as malformações congênitas, os desvios metabólicos, as doenças hereditárias, as displasias esqueléticas e os demais distúrbios genéticos passíveis de um diagnóstico pré ou pós natal⁽¹⁾.

As doenças genéticas mais frequentes classificam-se em Monogênicas (também conhecidas como mendelianas), causadas pelas mutações que ocorrem na sequência de bases de um único gene; Multifatoriais (chamadas também de complexas ou poligênicas), causadas por uma combinação de fatores ambientais e mutações em genes múltiplos e as doenças Cromossômicas que apresentam alterações numéricas e/ou estruturais no conjunto de cromossomos de um indivíduo⁽²⁾.

O avanço da genética clínica permitiu maiores esclarecimentos no diagnóstico de diversas anomalias⁽³⁾. O aconselhamento genético é um procedimento adotado para informar a ocorrência ou risco de recorrência de uma doença genética, fornecendo aos indivíduos afetados e a seus familiares informações sobre a origem hereditária da doença, possível tratamento, cuidados necessários e planejamento reprodutivo⁽⁴⁾.

Segundo Moraes *et al.* (2005) as alterações cromossômicas são responsáveis por mais de 60 síndromes identificáveis, afetando 0,7% dos nascidos vivos, 2% das gestações em mulheres acima dos 35 anos e 50% dos abortos espontâneos do primeiro trimestre⁽⁵⁾.

A maioria destes distúrbios está relacionada a não-disjunção meiótica e em humanos está associada principalmente a idade materna avançada. O risco aumenta proporcionalmente com a idade da mãe, devido a diminuição da qualidade dos ovócitos I na meiose^(6,7).

Para se tornar possível a identificação dessas alterações cromossômicas utiliza-se algumas técnicas, entre elas a citogenética, que é caracterizada como uma ciência que estuda a constituição genética da célula através dos cromossomos. Esta ciência vem se desenvolvendo ao longo dos últimos 45 anos como um método de diagnóstico de inúmeras doenças e também como um recurso na medicina preventiva⁽⁵⁾.

Além da citogenética clássica, uma outra área tem se destacado, a citogenética molecular. Com as descobertas e com as novas tecnologias da biologia molecular, a citogenética vem sendo associada a técnicas recentes dessa área, dentre as

quais as principais são a técnica de hibridização *in situ* fluorescente (FISH) e reação em cadeia da polimerase (PCR). Essas técnicas possibilitaram a elevação do nível de sensibilidade na detecção de aberrações cromossômicas, além de diminuir o tempo de espera pelo diagnóstico nos casos de aberrações cromossômicas numéricas e das doenças ligadas ao cromossomo X⁽⁵⁾. De acordo com Moraes *et al.* (2005) enquanto a análise citogenética clássica despendia de 20 dias em média para ser concluída, as técnicas de FISH e PCR, requerem 24 a 48 horas. É válido ressaltar que essas técnicas possuem algumas desvantagens como o alto custo, além de impossibilitarem a detecção de alterações cromossômicas estruturais ou mosaicismo. No entanto a biologia molecular, como citado anteriormente, vem para auxiliar a citogenética, não para desvalorizá-la, sendo a citogenética de fundamental importância nos estudos das alterações cromossômicas^(5,8).

Neste trabalho foi realizado uma revisão bibliográfica sobre as diversas síndromes cromossômicas, dando ênfase as incidências relatadas na literatura nos últimos cinco anos, confrontando os dados levantados, afim de se obter um maior esclarecimento não somente de suas incidências, mas também de suas características clínicas.

SÍNDROME DE DOWN

A Síndrome de Down também conhecida por trissomia do 21 foi descrita pela primeira vez por John Langdon Down em 1966, que observou através de cariótipo a presença de um cromossomo extra (21), no número de cromossomos total em uma célula, tendo essa síndrome cariótipo 47, XX, + 21 ou 47, XY, + 21^(9,10,11).

As principais características clínicas encontradas em seus portadores são: perfil achatado, orelhas pequenas e de implantação baixa, pescoço de aparência larga e grossa com pele redundante na nuca, mãos e pés tendem a ser pequenos e grossos, podendo ser observado muitas vezes encurvamento do quinto dígito, aumento da distância entre o primeiro e o segundo artelho e prega única nas palmas (prega simiesca), olhos com fendas palpebrais oblíquas, língua grande, abdômen saliente e com tecido adiposo abundante^(9,10,11).

Segundo Tobo *et al.* (2009) e Motta (2005), a incidência da Síndrome de Down é de 1: 700-900 nascidos vivos, sendo que essa proporção aumenta diretamente com o aumento da idade materna, podendo ser observado incidências

abaixo de 1:100 em gestantes com idade acima de 40 anos^(9,12).

SÍNDROME DE EDWARDS

A síndrome de Edwards (trissomia do 18), é a segunda alteração cromossômica mais freqüente nos seres humanos e sua incidência é de 1:5.000 nativos. O primeiro relato da síndrome foi feito por Edwards e colaboradores na Inglaterra em 1960. O cariótipo dessa síndrome é caracterizado como 47, XX, +18 ou 47, XY, +18⁽⁶⁾.

Na maioria dos casos de trissomia do cromossomo 18 é encontrado as seguintes características clínicas: baixo peso, crises de cianose (coloração azulada da pele ou das mucosas), tremores e convulsões, hipoplasia genital, hérnia diafragmática, fenda facial, onfalocele (hérnia umbilical), atresia esofágica, rins em ferradura e defeito do septo ventricular⁽¹³⁾.

Dentre os portadores da síndrome, indivíduos do sexo feminino apresentam uma ligeira predominância da doença. A idade materna avançada também é um fator importante para uma maior incidência da síndrome como ocorre na Síndrome de Down. Quanto à origem parental, estudos revelam que, em 85% dos casos, o cromossomo 18 extra é proveniente de erro da meiose materna e em 15% de meiose paterna^(12,14).

A trissomia do 18 apresenta um prognóstico bastante limitado, 95% dos conceptos morrem como embriões ou fetos e 5 a 10% vivem o primeiro ano após o nascimento. Segundo Chen (2009) para os recém-nascidos vivos com essa trissomia a probabilidade estimada de sobrevivência de um mês de idade é de 38,6% e de um ano de idade é de 8,4%⁽⁶⁾.

SÍNDROME DE PATAU

A síndrome de Patau também chamada de trissomia do 13 tem sua incidência estimada em 1:5.000 nascidos vivos^(6,15). Esta síndrome foi relatada em 1960 por Klaus Patau que identificou pela primeira vez um cromossomo autossômico extra do grupo D. É uma doença congênita e outras alterações desse cromossomo, como translocações, podem resultar em características que classificam a síndrome. O cariótipo dessa síndrome é definido como 47, XX, +13 ou 47, XY, + 13⁽¹⁵⁾.

A trissomia do 13 é clinicamente grave e letal em quase todos os casos, a média de sobrevivência para os portadores da síndrome é de 2 a 5 dias, sendo a trissomia autossômica menos freqüente devido a sua alta taxa de mortalidade intra uterina. Pacientes com esta síndrome podem apresentar características como microftalmia (globo ocular pequeno), fenda palato labial e polidactilia⁽¹⁶⁾. Todos os órgãos podem ser afetados, porém os derivados da ectoderme e da mesoderme são acometidos mais freqüentemente. Após o nascimento as complicações cardiorrespiratórias são a causa mais comum de morte, 45% dos portadores morrem já no primeiro mês após o nascimento e 70% morrem antes de 1 ano de idade. Raramente os portadores chegam à idade adulta⁽¹⁶⁾.

SÍNDROME DE TURNER

A Síndrome de Turner é uma alteração dos cromossomos sexuais, sendo definida atualmente como uma anomalia cromossômica, onde apenas um cromossomo X tem seu funcionamento normal, sendo que o outro cromossomo X pode estar perdido total ou parcialmente ou ser anormal, apresentando cariótipo 45, X. Essa síndrome foi descrita inicialmente por Henry Turner, em 1938^(5,17,18).

A síndrome possui como características clínicas, que originam seu fenótipo, baixa estatura, inteligência normal, disgenesia gonadal (malformação das gônadas), puberdade deficiente, infertilidade, pescoço alado, cardiopatias e rins com formato de ferradura^(8,12,19).

Sua incidência, de acordo com Barros *et al.* (2009) é de 1:2130 ou 0,47:1000 meninas nascidas vivas. Já Jung *et al.* (2009) relatam uma incidência de 1:2500 nativas. De acordo com Chvatal *et al.* (2008) a incidência dessa síndrome é de 1:2500 nativas, concordando com a relatada por Jung *et al.* Já Maranhão (2008) descreve que a Síndrome de Turner é a anomalia cromossômica mais frequente, mas, no entanto, apresenta uma incidência de apenas 1:2500 a 1:3000 nascidas vivas, devido ao alto número de abortos espontâneos. Conforme relatado por Rubin *et al.* (2006) a incidência de Turner é de 1:5000 nativas, corroborando com Griffiths *et al.* (2006)^(8,17,18,20,21,22).

SÍNDROME DE KLINEFELTER

A Síndrome de Klinefelter foi descrita por Harry Klinefelter em 1942. É caracterizada pela presença de um cromossomo X extranumérico, levando a insuficiência na produção de testosterona. Seu cariótipo mais comum é 47,XXY, mas pode-se encontrar variantes como 48,XXXXY; 48,XXYY; 49,XXXXXY, sendo estes de frequência mais rara^(23,24,25).

É comum encontrar em seus portadores hipogonadismo masculino primário (deficiência funcional dos testículos que acarreta insuficiência do desenvolvimento sexual), estatura aumentada, proporções corporais e distribuição de pêlos e de gordura no corpo apresentando um padrão feminino, massa muscular reduzida, níveis de testosterona baixos e características sexuais secundárias masculinas pouco desenvolvidas, ginecomastia (desenvolvimento das mamas masculinas), dificuldade de aprendizado e retardo mental leve^(23,24,25).

Segundo Vozzi *et al.* (2009) a incidência da Síndrome de Klinefelter é de 1-4:1000 nascidos vivos e 1: 600 recém-nascidos do sexo masculino⁽²⁴⁾.

SÍNDROME DO CROMOSSOMO X FRÁGIL

A Síndrome do X frágil é considerada a principal síndrome hereditária ligada ao cromossomo X, e a segunda causa genética de retardo mental^(26,27,28,29). É causada por uma amplificação de nucleotídeos (CGG) no gene *FMR-1* (Fragile Mental Retardation 1), que leva a falha ou a baixa produção da proteína FMRP (Fragile X Mental Retardation-Protein), que é expressa em uma variedade de tecidos, inclusive os neurônios. Nos indivíduos sadios pode-se verificar de 6 até 50 repetições, em indivíduos portadores encontra-se uma sequência de 60 a 200 repetições e em indivíduos afetados verifica-se a expansão de mais de 200 repetições de nucleotídeos CGG^(26,27,28,29,30).

As características clínicas encontradas nos afetados podem ser desde uma dificuldade de aprendizado a um retardo mental profundo, atraso na aquisição da fala, hiperatividade, fala contínua comprometida, problemas de articulação, movimentos estereotipados, mordidas no dorso das mãos, aumento do volume testicular (macrorquídia), face alongada, frontal alto e proeminente, cristas supra-orbitais salientes, hipoplasia da porção mediana da face, orelhas grandes e em abano, queixo proeminente, hiperextensibilidade das articulações e pele frouxa^(26,27,28,29).

Segundo Santos *et al.* (2008) e Reis (2006) a incidência estimada da Síndrome do X frágil é de 1:4000 homens e 1:6000 mulheres. Griffiths *et al.* (2006)

e Rubin *et al.* (2006), relatam uma incidência mais alta, de 1:1500 homens e 1:2500 mulheres^(21,22,30,31).

SÍNDROME DE *CRI DU CHAT*

A síndrome de *Cri du chat* ou síndrome do miado de gato, considerada uma das mais frequentes alterações estruturais, é uma desordem genética associada com vários tamanhos de deleções do braço curto do cromossomo 5 (cariótipo 46, XX/XY, 5p⁻). Esta síndrome recebeu este nome em virtude do choro típico dos portadores lembrar o miado dos gatos durante o cio. Descrita pela primeira vez por Jerome Lejeune e colaboradores em 1963 apresenta prevalência de 1:50.000 nascimentos, com ligeiro predomínio no sexo feminino⁽³²⁾.

Cerca de 85% dos casos são esporádicos e ocorrem na gametogênese, sendo que nessa condição o cromossomo deletado em 85% dos casos é de origem paterna. Em cerca de 15% dos afetados, a deleção é proveniente de pais portadores de translocação balanceada envolvendo o cromossomo 5⁽³³⁾.

Entre as características clínicas apresentadas pelos recém-nascidos estão tamanho reduzido da cabeça, hipertelorismo ocular (afastamento excessivo dos olhos), implantação baixa das orelhas, queixo pequeno, baixo peso, dificuldade no crescimento, hipotonia muscular e convulsões⁽³⁴⁾.

A cardiopatia congênita ocorre em 61% dos afetados pela síndrome, incluindo defeito septal, ventricular, estenose pulmonar periférica, coarctação da aorta (estreitamento da aorta que dificulta a irrigação das partes inferiores), atresia de tricúspide (obstrução do fluxo sanguíneo do átrio direito para o ventrículo direito). As anomalias esqueléticas também são bastante comuns, incluindo cifose e/ou escoliose, luxação congênita do quadril e outras⁽¹⁴⁾.

Algumas crianças afetadas por esta síndrome morrem na infância em decorrência de malformações congênitas, já outras ultrapassam esta etapa e vivem até a adolescência ou mesmo até a idade adulta, embora necessitem de cuidados e educação especiais⁽¹²⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste artigo foi realizado uma pesquisa bibliográfica das diversas síndromes cromossômicas, com relatos sobre suas principais características clínicas, a fim de tornar o diagnóstico genético mais esclarecido e a identificação da síndrome mais rápida, não somente pelo fenótipo, mas também pelas técnicas recentes, citadas nessa revisão. Foram destacadas as incidências encontradas em trabalhos descritos nos últimos cinco anos e foi possível constatar que atualmente existe uma certa divergência entre os dados levantados. Este fato pode ser elucidado pelo avanço nas pesquisas médicas, incluindo as técnicas moleculares, que possibilitam um diagnóstico mais preciso e menos dispendioso quanto ao tempo. O avanço na clínica médica, auxiliando em casos de princípios de aborto, possibilitou uma maior probabilidade das gestações chegarem a termo. Este fato poderia explicar o aumento de incidência em algumas síndromes relatadas nos últimos anos. Outra causa que pode estar relacionada com esse aumento é o fato de que atualmente muitas mulheres estão priorizando sua realização profissional e tendo filhos com idades mais avançadas, dessa forma, contribuindo para a elevação da probabilidade de ocorrência de alguma alteração cromossômica no feto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-ALBANO, L. M. J.. Importância da genética no serviço público: relato da instigação de um setor de genética no Município de São Paulo, Brasil. *Rev Panam Salud Publica*; 2000 7(1): 29-34.
- 2- FARAH,S. B. DNA: Segredos E Mistérios. 2ª ed. São Paulo (SP): Sarvier; 2007.
- 3- BERTOLA, D.R.; ALBANO,L.MLJ.; SANO.M.E.;YANO,L.M.;KIM.C.A. Perfil dos pacientes atendidos no ambulatório de genética em hospital universitário de assistência terciária. *Pediatria* 2006; 28(1): 13-7.
- 4- PEREIRA, T. M.. Freqüência das Anomalias Cromossômicas: Importância para o diagnóstico citogenético. *Arq. Ciên. Saúde. Bauru* 2009; 16(1):13-33.
- 5- MORAES, A. C. de; MORON, A. F.; HASHIMOTO, E. M.; SILVA, I. D. C. G. de; TORLONI, M. R.; SOUZA, M. M. de; PATRÍCIO, F. R. da S.. Abordagem citogenética e molecular em material de abortos espontâneos. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27(9): 554-60.
- 6- CHEN, H. Síndrome de Down. *Pediatria: Genética Humana e Doenças metabólicas*. Disponível em: <<http://translate.googleusercontent.com>>. Acessado em: out. 2009.
- 7- GHOSH, S. Etiologia da Síndrome de Down: Evidência de associação consistente entre a recombinação meiótica alteradas, nondisjunction, e idade materna entre as populações. *Am J Méd Genet A*. Disponível em: <<http://translate.googleusercontent.com>>. Acessado em: out. 2009.
- 8- JUNG, M. de P.; CARDOSO, M. H. C. de A.; VILLAR, M. A. M.; LLERENA JR, J. C.. Revisitando o desvendamento da etiologia da síndrome de Turner. *História, Ciência, Saúde* 2009; 16(2): 361-376.
- 9- TOBO, A.; KHOURI, M. E.; MOURÃO, M. A. Diagnóstico da instabilidade atlanto–axial na Síndrome de Down: revisão de literatura. *Acta Fisiatr* 2009; 16(3): 142-145.

- 10- LEITE, L. Síndrome de Down. Disponível em: <<http://www.ghente.org/ciencia/genetica/down.htm>>. Acessado em: 28 de mar 2010.
- 11- RODINI, E. S. O.; SOUZA, A. R. Síndrome de Down: Características e Etiologia. Disponível em: <<http://www.cerebromente.org.br/n04/doenca/down/down.htm>>. Acessado em: 28 de mar 2010.
- 12- MOTTA, Paulo A. Genética Humana Aplicada a Psicologia e Toda a Área Biomédica. 2ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2005.
- 13- SURÁNYI, A. História clínica incomum de um menino com síndrome de Edwards. Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Universidade de Szeged. Março.2009.
- 14- SUGAYAMA, S. M. M.; KIM, C.A. E. Anomalias Autossômicas. In. Carakushansky, G. Doenças Genéticas em Pediatria. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.120-132.
- 15- OTTO, P. G.; OTTO, P. A.; FROTA-PESSOA, O. Genética Humana e Clínica. 2ª ed. São Paulo (SP): Roca; 2004.
- 16- NANJIANI, A. Síndrome de Patau. Jornal de Neuropsiquiatria e Clínica Neurociência. Maio 2007. Disponível em: <<http://neuro.psychiatryonline.org>>. Acessado em: out. 2009.
- 17- BARROS, B. A.; MACIEL-GUERRA, A. T.; MELLO, M. P. de; COELI, F. B.; CARVALHO, A. B. de; VIGUETTI-CAMPOS, N.; ASSUMPTÃO, J. de G.; MARQUES-DE-FARIA, A. P.; LEMOS-MARINI, S. H. V. de; GUERRA-JUNIOR, G. A inclusão de novas técnicas de análise citogenética aperfeiçoou o diagnóstico cromossômico da síndrome de Turner. Arq Bras Endocrinol Metab 2009; 53(9):1137-1142.
- 18- MARANHÃO, M. V. M.. Síndrome de Turner e Anestesia. Rev Bras Anestesiologia 2008 58(1): 84-89.
- 19- READ, A.; DONNAI, D.. Genética Clínica: uma nova abordagem. Porto Alegre (RS): Artmed; 2008.

- 20- CHVATAL, V. L. S.; BÖTTCHER-LUIZ, F.; TURATO, E. R. Respostas ao adoecimento: mecanismos de defesa utilizados por mulheres com síndrome de Turner e variantes. Ver Psiq Clín 2009; 36(2): 43-7.
- 21- RUBIN, E.; GORSTEIN, F.; RUBIN, R.; SCHWARTING, R.; STRAYER, D.. Rubin, Patologia: Bases Clinicopatológicas da Medicina. 4ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2006.
- 22- GRIFFITHS, A. J. F. et al. Introdução à Genética. 8ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2006.
- 23- NETO, M.; CAMPOS, V. Síndrome de Klinefelter. Genética Humana - Faculdade de Farmácia - Universidade de Lisboa. Disponível em: <<http://www.ff.ul.pt>. Acessado em: 28 de mar 2010.
- 24- VOZZI, M. S. J.; CORRADO, M. P.; LAUREANO, L. A. F.; PEREIRA, C. S.; POLA, L.; TAVARES, A. C. T.; HUBER, J.; SANTOS, S. A.; MARTELLI, L. Correlação entre hipótese diagnóstica e diagnóstico citogenético da síndrome de Klinefelter. 55º Congresso Brasileiro de Genética; 2009; Águas de Lindóia (SP), Brasil.
- 25- LEITE, L. Síndrome de Klinefelter (47,XXY). Disponível em: <<http://www.ghente.org/ciencia/genetica/klinefelter.htm>>. Acessado em: 28 de mar 2010.
- 26- MORGANTE, A. M. V. A SÍNDROME DO CROMOSSOMO X-FRÁGIL. Disponível em: < <http://www.ib.usp.br/textos/xfragil/index.html> >. Acessado em: 28 de mar 2010.
- 27- APSXF- Associação Portuguesa da Síndrome do X Frágil. O que é a Síndrome do X-Frágil? Disponível em: < <http://www.apsxf.org/Patologia.html>>. Acessado em: 28 de mar 2010.
- 28- CHERUBINI, Z. A.; BOSA, C. A.; BANDEIRA, D. R. Estresse e Autoconceito em Pais e Mães de Crianças com a Síndrome do X-Frágil. Psicologia: Reflexão e Crítica 2008; 21(3): 409-417.
- 29- GÓMEZ, M. K. A.; ACOSTA, A. X. Aspectos gerais da Síndrome do X-Frágil: principal causa hereditária de retardo mental. R. Ci. méd. biol 2007; 6(2): 197-203.

- 30- SANTOS, P. A. C.; Reimer, A. G.; Longo, D.; Leistner-Segal, S.; Schüler-Faccini, L. Diagnóstico da Síndrome de X-frágil em uma amostra de pacientes com Autismo idiopático. 54º Congresso Brasileiro de Genética; 2008; Salvador (BA), Brasil.
- 31- REIS, A. H. O. Frequência da pré-mutação em FMR1 em pacientes com ataxia, tremor e/ou parkinsonismo. [Dissertação]. Belo Horizonte (MG): Departamento de Biologia Geral, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais; 2006.
- 32- MAINARDI, P. C. Cri du Chat syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases 2006; 1(33): 1-8.
- 33- MACHADO, N.C.S.; CECÍLIO, R. A. F.; TAKESHI, S.T.; LIMA, M. O.; LAZO-OSÓRIO, R. A. Principais características clínicas da síndrome de Cri-du-Chat: revisão de literatura. XI Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e VII Encontro Latino Americano de Pós-Graduação; 2007; São José dos Campos (SP), Brasil.
- 34- BEIGUELMAN, B. Citogenética Humana. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 1982.