

NEWTON FREIRE - MAIA

DISPLASIAS ECTODÉRMICAS

Aspectos embriológicos, clínicos, nosológicos,
moleculares e genéticos

CENTRO DE ESTUDOS DE DISPLASIAS ECTODÉRMICAS

Departamento de Genética

Setor de Ciências Biológicas

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Curitiba, PR, Brasil

2002

LIVROS DO AUTOR

1. Hereditariedade e vida. Belo Horizonte: Edição do autor, 1937.
2. Esboço histórico de Boa Esperança. Boa Esperança: Prefeitura Municipal de Boa Esperança (MG), 1942. 2ª edição (Três Pontas, MG): Haroldo de S. Figueiredo, 1999.
3. LANGE, W., BEURLEN, K., FREIRE-MAIA, N., MOURE, J. S. Evolução dos seres vivos. Curitiba: Centro de Estudos de História Natural, 1953.
4. FREIRE-MAIA, N. e FREIRE-MAIA, A. Genética médica. v. I. Teoria. São Paulo: DESA e EDUSP, 1966.
5. FREIRE-MAIA, N. Genética médica. v. II. Prática. São Paulo: DESA e EDUSP, 1966.
6. SALZANO, F. M. e FREIRE-MAIA, N. Populações brasileiras. Aspectos demográficos, genéticos e antropológicos. São Paulo: Cia Ed. Nacional e EDUSP, 1967.
7. SALZANO, F. M. e FREIRE-MAIA, N. Problems of Human Biology. A study of Brazilian populations. Detroit: Wayne State University Press, 1970.
8. Radiogenética humana. São Paulo: Edgard Blücher e EDUSP, 1972.
9. Brasil – laboratório racial. Petrópolis: Vozes, 1973; 2ª ed.: 1975; 3ª ed.: 1976; 4ª ed.: 1979; 5ª ed.: 1981; 6ª ed.: 1983; 7ª ed.: 1985; 8ª ed.: 1988; 9ª ed.: 1990.
10. Genética de populações humanas. São Paulo: HUCITEC e EDUSP, 1974.
11. Tópicos de genética humana. São Paulo: HUCITEC e EDUSP, 1976.
12. FREIRE-MAIA, A. e FREIRE-MAIA, N. Efeitos genéticos das radiações no homem. São Paulo: HUCITEC e UNESP, 1982.
13. FREIRE-MAIA, N. e PINHEIRO, M. Ectodermal dysplasias – a clinical and genetic study. Nova Iorque: Alan R. Liss, 1984.

- 14 FREIRE-MAIA, N. e PINHEIRO, M. Displasias ectodérmicas. Manual para profissionais da área de saúde. Curitiba: Centro de Estudos de Displasias Ectodérmicas, UFPR, 1984.
- 15 Criação e evolução – Deus, o acaso e a necessidade. Petrópolis: Vozes, 1986.
- 16 Teoria da evolução: de Darwin à teoria sintética. Belo Horizonte: Itatiaia e São Paulo: EDUSP, 1988.
- 17 A Ciência por dentro. Petrópolis: Vozes, 1991. 5ª ed.: 1999.
- 18 O que passou e permanece (autobiografia). Curitiba: Editora da UFPR, 1995.
- 19 Gregor Mendel. Vida e obra. São Paulo: T. A. Queiroz, 1995.
- 20 Displasias ectodérmicas. O que são. Suas causas. Como conviver com elas. Onde procurar aconselhamento genético. Curitiba: Centro de Estudos de Displasias Ectodérmicas (UFPR), 1998.

O professor Freire-Maia (doutor em Ciências Naturais pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1960) é ainda autor de capítulos de outros livros editados no Brasil, nos Estados Unidos, na França, na Inglaterra e na Holanda, assim como de mais de 500 artigos, notas e trabalhos científicos publicados em revistas da Alemanha, Argentina, Brasil, Canadá, Dinamarca, Estados Unidos, França, Inglaterra, Itália, Japão, Portugal e Suíça. É membro da Academia Brasileira de Ciências; ex-vice-presidente, ex-conselheiro e presidente de honra da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC) e ex-presidente da Sociedade Brasileira de Genética. Galardoado pela National Foundation for Ectodermal Dysplasias, pela Academia Nacional de Medicina, pelo CNPq, pelo Governo do Paraná, pelas Prefeituras de Boa Esperança, MG, e de Curitiba, PR, pelo jornal Indústria e Comércio (Curitiba), com o prêmio Heleno Fragoso pelos Direitos Humanos e o prêmio Bento Munhoz da Rocha Neto. Professor emérito sênior da Universidade Federal do Paraná. Cidadão honorário de Curitiba. Membro da Academia Dorense de Letras e conselheiro vitalício do Paraná Clube.

DEDICATÓRIA

Este pequeno volume representa uma das comemorações do 50º aniversário do nosso grupo de genética, criado em abril de 1951, dentro da cadeira de Biologia Geral da antiga Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Universidade Federal do Paraná, e que, com o tempo, se transformou no atual Departamento de Genética da UFPR. Ele é dedicado à memória do Prof. Dr. Homero de Mello Braga, então catedrático de Biologia Geral, que patrocinou a criação do antigo Laboratório de Genética. Este nasceu também sob o amparo do então reitor, Prof. Dr. Flávio Suplicy de Lacerda; do então Diretor da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras, Prof. Dr. Homero Batista de Barros; e dos Profs. Drs. Jesus Santiago Moure e José Loureiro Fernandes.

Este opúsculo é também dedicado ao atual reitor, Prof. Dr. Carlos Roberto Antunes dos Santos; ao vice-reitor, Prof. Dr. Romolo Sandrini; ao diretor superintendente da Fundação da UFPR, Prof. Mário Portugal Pederneiras; ao diretor do Setor de Ciências Biológicas, Prof. Dr. Oldemir Mangilli; e ao pró-reitor de pesquisa e pós-graduação Prof. Dr. Waldemiro Gremsky. Dedico-o ainda aos Profs. Drs. Ismael Fabrício Zanardini e Ademar Freire-Maia, meus dois primeiros companheiros naquela belíssima aventura de 50 anos atrás; aos mais de 50 amigos e colegas que comigo trabalharam ao longo dos últimos 50 anos, e a toda a presente e brilhante equipe do Departamento, assim como aos nossos queridos alunos de mestrado e doutorado, atuais e do passado.

Ele é igualmente dedicado a todos os displásicos do Brasil, especialmente aos que foram estudados pela nossa equipe e aos que constituíram motivo de consulta ao nosso Serviço de Aconselhamento Genético, assim como a suas famílias.

Dedico-o ainda aos especialistas brasileiros (geneticistas, médicos, odontólogos, veterinários e enfermeiros) que se ocupam com displasias ectodérmicas, assim procurando diminuir o sofrimento e o desconforto dos pacientes.

AGRADECIMENTOS

Sou muito grato aos que leram os originais deste opúsculo e, com suas críticas e sugestões, muito contribuíram para melhorar o seu texto: Prof^ª. Dr^ª. Eleidi Alice Chautard-Freire-Maia, Prof^ª. Dr^ª. Enilze M.S.F. Ribeiro, Prof^ª. Dr^ª. Nina A. B. Pagnan e Prof. Erasto

Villa-Branco-Junior.

Desejo lembrar, ainda, todas as instituições que, de alguma maneira, contribuíram financeiramente para o desenvolvimento dos meus programas de ensino e pesquisas desde 1946 até atualmente: a USP, a UFPR, o CNPq, a CAPES, a CNEN, a Fundação Rockefeller (EUA), o CONCITEC (PR), a Fundação Gulbenkian (Portugal), a Organização Mundial de Saúde (Suíça), a Fundação Wenner-Gren (EUA), o Colégio III Milênio (Curitiba) e a National Foundation for Ectodermal Dysplasias (EUA).

Sou muito grato à Srta. Juliana Cassolato, ao Biólogo Marcos Antonio Inacio Duarte e à Bióloga Neluca A. Soares por terem digitado este texto e ao Prof. Toni Lisboa-Costa, por me haver cedido alguns dados de sua dissertação de mestrado.

DISPLASIAS

Displasias são distúrbios do desenvolvimento de tecidos e, ao mesmo tempo, as patologias deles decorrentes. Como se vê, a mesma palavra designa o processo de formação e seus resultantes patológicos. Essa duplicidade semântica (processo-resultado) não é rara em Ciência. Em Genética, veja-se, por exemplo, a palavra “mutação”. O antigo termo “histodisplasia” é redundante e, por isto, deve ser evitado.

As displasias podem ser classificadas em maiores ou menores, localizadas ou generalizadas, únicas ou múltiplas, exogênicas (adquiridas) ou endogênicas, congênitas ou não, permanentes ou evanescentes, oriundas de uma ou mais de uma camada embrionária, isoladas ou formando complexos sindrômicos etc.

As displasias menores, tais como as manchas, as verrugas, os calos, as pintas da íris etc. são muito comuns e, em geral, não requerem cuidados médicos especiais.

Sob o ponto de vista da malignidade, as displasias podem ser classificadas em três grupos, de acordo com Freire-Maia e Ribeiro (2001):

1. Displasias não-malignas: a grande maioria delas. Inclui desde as mais simples (como os calos, as manchas e as verrugas) até as mais complexas (síndromes de displasia e malformação).

2. Displasias pré-malignas: conjuntos de células morfológicamente diferenciadas, que não são malignas, mas que estão predispostas a se malignizar. Por exemplo, os pólipos e os adenomas pré-cancerígenos. Cf. a polipose adenomatosa familiar, também conhecida por outros nomes, tais como polipose familiar do cólon, polipose adenomatosa do cólon etc. Esses últimos nomes, usados antigamente, foram postos de lado pelo fato de que os pólipos adenomatosos não ocorrem apenas no cólon. Outro exemplo: as lesões do colo do útero,

produzidas pelo vírus do papiloma humano (HPV).

3. Displasias malignas (todos os cânceres): o câncer, pelo menos em seu início, é uma displasia “monoclonal” por derivar sempre de alterações genéticas de uma única célula. É caracterizado por infiltração e metástase. Essas duas características, associadas à capacidade angiogênica, definem a malignidade (cf. Weinberg, 1998).

Puras são as displasias que ocorrem como simples ou como complexos de displasias apenas; sindrômicas ou sindromáticas, as que compõem o quadro clínico de síndromes (displasias + malformações). Adquiridas são as que resultam da ação de algum fator exógeno (pressões, radiações, esfregas etc.) e hereditárias as que seguem um padrão de herança (por exemplo, a polipose adenomatosa familiar).

A idade avançada normalmente se acompanha do aparecimento de displasias cutâneas (calos, manchas, verrugas etc.). Ela aumenta também a probabilidade do aparecimento de várias outras doenças (por exemplo, coréia de Huntington, mal de Parkinson, doença de Alzheimer) e o agravamento de situações patológicas anteriores (por exemplo, a hipertensão). O câncer é também mais comum nos idosos. Trata-se, como vimos, de uma displasia com características únicas de malignidade.

Não se confundam displasias com malformações. As primeiras são defeitos da histogênese, enquanto as outras representam defeitos da organogênese. A ausência, ao nascimento, de um globo ocular, de um pé ou de um braço; a presença de uma orelha defeituosa, de uma fissura labial, de um nariz em sela, de um sexto dedo em ambas as mãos, de ânus imperfurado etc. são malformações. Se, no entanto, o recém-nascido apresenta, por exemplo, um defeito nas unhas ou nos pêlos, trata-se de uma displasia. O fator que produz uma displasia é dito disistogênico; o que produz uma malformação é dismorfogênico.

DISPLASIAS ECTODÉRMICAS

O embrião humano, na sua terceira semana de vida, já é formado por três camadas de células de que derivarão todos os seus tecidos e órgãos: a ectoderme, a mesoderme e a endoderme. Do folheto externo, derivam a epiderme (e seus anexos, como os pêlos e as unhas), o sistema nervoso (central e periférico), os epitélios sensoriais dos órgãos dos sentidos (incluindo a retina), o esmalte dos dentes e várias glândulas, entre as quais as anexas à epiderme (sebáceas e sudoríparas).

Quando uma criança nasce com sinais em tecidos com origem ectodérmica, esse conjunto de sinais pode receber o nome de displasia ectodérmica (DE). Ele compor-se-á apenas de displasias ou, ao lado delas, também de malformações variadas. No primeiro caso,

uma DE pura e, no segundo, uma síndrome de displasia ectodérmica e malformação. Exemplo da primeira: displasia da pele seca e das aréolas extranumerárias; da segunda, síndrome odontotricomélica hipodrótica, ambas descritas pelo nosso grupo de pesquisadores do Centro de Estudos de Displasias Ectodérmicas (CEDE).

Como qualquer distúrbio de desenvolvimento tissular de origem ectodérmica é, por definição, uma displasia ectodérmica, a atribuição desse nome a uma variedade enorme de pequenas ocorrências patológicas (calos, manchas, verrugas, ausência de incisivos laterais etc.) fez com que ela deixasse de ser usada nesses casos e passasse a designar afecções compostas, cujo número, antes de 1971, pela ausência de uma definição clínica amplamente aceita, variava entre uma e oito, segundo cada autor (Freire-Maia, 1971, 1977). Sugeriu, então, que a expressão DE ficasse restrita às afecções que apresentassem pelo menos dois dos sinais clínicos ditos “clássicos”, por terem sido referidos nos primeiros trabalhos sobre o assunto: nos pêlos, nos dentes, nas unhas e na sudorese. Chamando-se esses traços de 1, 2, 3 e 4, as DEs estariam classificadas em onze subgrupos: 1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4, 1-2-3, 1-2-4, 1-3-4, 2-3-4 e 1-2-3-4. Cada um desses subgrupos se compõe de várias patologias, cada uma delas apresentando uma constelação característica de sinais. Freire-Maia (1999) sugeriu que, em português, poder-se-iam usar as iniciais P, D, U e S, para designar respectivamente os pêlos, os dentes, as unhas e a sudorese.

Outra maneira de designar os onze subgrupos de DEs será chamá-los pelas palavras de origem grega ou latina, que se refiram à localização dos quatro sinais básicos: trico ou pilo (para pêlos), odonto ou dento (para dentes), onico ou ungueal (para unhas) e disidrótico (para sudorese). Desta forma, alguns grupos poderão ser denominados de tricodôntico (1-2), odontoniquial (2-3), onicodisidrótico (3-4), tricodontonicodisidrótico (1-2-3-4) etc. Essas DEs compõem o grupo A; as demais DEs (com apenas um daqueles sinais clássicos mais um outro sinal qualquer de origem ectodérmica, simbolizado por “5”) compõem o grupo B. Desta forma, um distúrbio com hipotriquia e hipodontia seria classificado como DE do subgrupo 1-2 (ou PD) do grupo A, enquanto uma DE com apenas problemas dentários e mais qualquer outro sinal ectodérmico (por exemplo, surdez de origem neurológica, manchas etc.) seria uma DE do subgrupo 2-5 do grupo B.

Das 23 DEs descobertas, descritas e nomeadas pelo grupo de pesquisadores do Centro de Estudos de Displasias Ectodérmicas, do Departamento de Genética, da Universidade Federal do Paraná, 22 pertencem ao grupo A e apenas uma ao grupo B (tricodisplasia-xerodermia, devida a gene autossômico dominante; veja tabela 1).

O número das DEs conhecidas (isto é, descritas e nomeadas) tem crescido muitíssimo nos últimos 30 anos: 1971 – 32; 1977 – 57; 1984 – 117; 1985 – 131; 1987 – 145; 1996 – 146; 2001 – 192 (cf. bibliografia em Pinheiro e Freire-Maia, 1996). Os dados de 2001 foram relatados por Lisboa-Costa, 2001. Note-se que, antes de 1971, seu número variava entre 1 e 8 (cf. Freire-Maia, Lisboa-Costa e Pagnan, 2001).

Não há cura para as DEs. Os tratamentos corretivos ou encobridores de sinais podem dar bons resultados (cf. Freire-Maia e Pinheiro, 1984a, 1984b; Pinheiro e Freire-Maia, 1991; Freire-Maia, 1999). Por exemplo: perucas, próteses ou implantes dentários, cirurgias reparadoras, aparelhos ortopédicos, unhas artificiais, esmaltes, óculos, aparelhos para surdez, aparelhos de ar condicionado etc. Em tempo de calor e na ausência desses últimos, a febre dos pacientes fortemente hipodróticos deve ser combatida com o uso de banhos frios ou com a aplicação de toalhas molhadas em água fria.

NOTA: A palavra “hidrose” e seus derivados podem tanto se referir a suor (hidrose) como a água (hydropse). Tendo sido abolido o “y” em português, não é mais possível haver confusão entre nós, mas, nas línguas com escrita etimológica, como o Inglês, tem havido seguidos erros nessa área.

DISPLASIAS, MALFORMAÇÕES E DOENÇAS

Nosologia, comumente definida como o estudo da classificação das doenças, poderia ser aceita como tal dando-se à palavra “doença” uma significação muitíssimo mais ampla do que a que realmente possui. Atualmente, melhor seria defini-la como o estudo das classificações de todos os distúrbios constatados no ser humano, dos mais simples – capazes de ser arrolados como meras variantes do desenvolvimento normal ou como fruto de leves agressões ambientais – aos mais graves, que podem levar à morte ou requerer extensas cirurgias. Em termos gerais, Nosologia pode ser definida como o estudo da classificação dos múltiplos e variados tipos de anormalidades constatadas nos organismos. Há, obviamente, uma Nosologia Humana como há, para outras espécies animais, também nosologias especializadas. Desta forma, podemos falar de uma Nosologia dos vertebrados, dos mamíferos, do cão, do cavalo etc. Problema interessantíssimo da Nosologia comparada é a descoberta e o estudo de distúrbios semelhantes em diferentes espécies, com o fim de analisar as suas homologias clínicas, bioquímicas e etiológicas. As homologias inter-específicas não se limitam ao mero aspecto clínico, mas, no caso das hereditárias, atingem mesmo as bases moleculares do DNA.

A Nosologia engloba, portanto, as efélides decorrentes da ação solar sobre peles claras, os calos resultantes da fricção por sapatos mais ou menos apertados, as atriQUIAS localizadas devidas a infecções dentárias, os defeitos graves congênitos (cardiopatias, fissuras lábio-palatinas, amelias etc.), as doenças infecciosas das mais simples (gripe benigna, caxumba etc.) às mais graves (tuberculose, lepra etc.), as doenças constitucionais das menos

agressivas (como a doença de Gilbert-Lereboullet ou icterícia juvenil intermitente crônica) às letais na infância (como a doença de Jansen ou disostose metafiseal congênita), os diversos tipos de cânceres (dos sólidos às leucemias), etc.

As linhas abaixo visam delimitar, tanto quanto possível, duas classes principais de distúrbios, distinguindo-os de “doença” (veja abaixo):

DISPLASIA – Defeito de histogênese tal como foi analisado antes.

MALFORMAÇÃO – Defeito de organogênese, refere-se geralmente a distúrbio relativo ao número, ao tamanho, à forma, à posição de uma parte do organismo (órgão, membro, segmento de membro etc.), observado congenitamente e devido a uma causa interna de ordem pré-embriológica (antigas “malformações primárias”) ou embriológica (“malformações secundárias” ou disrupções). As substâncias teratogênicas, provocando malformações em embriões antes normais, produzem, na realidade, disrupções. A síndrome da talidomida é uma constelação de disrupções. Malformações congênitas há, caracterizadas por sinais gravíssimos, que não se acompanham de sintoma algum. Exemplos: as mais graves malformações dos membros – tetra-amelia e aquiropodia.

DOENÇA – Segundo o “Dictionnaire de Médecine Flammarion” (edição de 1975), doença é uma “perturbação das funções normais de um ou de vários órgãos, cujas causas são em geral conhecidas, e que se traduz por sinais e sintomas” (p. 454). Sinal é um fenômeno (objetivamente) verificável pelo médico e sintoma é algo sentido (subjetivamente) pelo paciente (cf. págs. 671 e 699). O médico constata os sinais; o paciente relata os sintomas. Sensação de calor acompanhada de mal-estar é sintoma; a febre, constatada e medida num termômetro, é sinal. O paciente pode relatar uma tonteira e um mal-estar, mas esses sintomas só se traduzem em sinais quando o paciente cai ou, pelo menos, troca as pernas.

Segundo o “Stedman’s Medical Dictionary” (1957), doença é “uma interrupção ou perversão da função de qualquer dos órgãos” ou “... um estado anormal do corpo como um todo, persistindo por um período mais (ou menos) longo” (pág. 415).

Uma doença tem, em geral, uma fase inicial e um agravamento a que se segue a cura ou a morte (com exceção das crônicas). Malformações e displasias não-malignas não têm fases e só permitem correção paliativa. Isto não significa que essas afecções não possam agravar-se (por exemplo, por meio de quedas, da ação de sol muito forte etc.). Uma característica específica de “doença” é que ela “evolui”, isto é, pode se agravar ou, em caso contrário, regredir em seus sinais e sintomas. Esse aspecto está claro em uma definição de Miguel Couto: “conjunto de fenômenos que evoluem sob influência da mesma causa” (apud Pinto, 1958; pág. 168).

Sinais e/ou sintomas podem ser classificados em várias categorias: acidentais, acessórios (ou concomitantes), característicos (ou patognomônicos). Em Sindromologia, a procura de sinais patognomônicos é da mais alta importância para diagnósticos. Sinais ou sintomas presentes em diferentes distúrbios de uma certa categoria nosológica podem se

mostrar com absoluta falta de importância diagnóstica.

MORFOGÊNESE NORMAL

Segundo Smith (1982; pág. 540), “o conhecimento da morfogênese normal pode ajudar, ou não a interpretação dos defeitos estruturais, da mesma forma que o estudo dos defeitos estruturais pode ajudar a compreensão da morfogênese normal”. Inspirado na afirmativa do grande mestre, apresento, a seguir, um curto resumo de alguns aspectos do desenvolvimento normal do embrião humano.

No fim da primeira semana depois da fecundação, já existem a ectoderme e a endoderme; a mesoderme só aparece na terceira semana, como resultado de células derivadas de uma invaginação da ectoderme (veja a seguir). O embrião humano tem, obviamente, ainda um longo caminho a percorrer, uma vez que, nessa época, a gravidez nem é notada (não há sinais externos). Lembre-se, no entanto, de que, após a fecundação, o zigoto já gerou duas, quatro, oito etc. células (blastômeros), que formaram um aglomerado indiferenciado chamado mórula, da qual derivou a blástula (com uma cavidade interna) e a gástrula (conseqüente a uma invaginação). Só depois de todos esses processos microscópicos é que o embrião toma o rumo dos três folhetos e continua o seu desenvolvimento, passando a ser perceptível.

Distúrbios com origem anterior a três semanas geralmente levam o concepto à morte, assim iniciando a complexa seqüência da perda de zigotos (Freire-Maia, 1982). A grande maioria das afecções conhecidas deve ter começado depois dessa época.

Durante a quinta semana de gestação, tem início, com os arcos branquiais, a formação das estruturas oro-faciais. O embrião tem apenas meio centímetro. Na semana seguinte, começa a formação do palato e, na sétima semana, quando o embrião tem pouco mais de um centímetro, inicia-se a estruturação dos dentes.

O primeiro sinal embrionário de um dente é dado pela lâmina dental, que deriva do epitélio bucal e gera os brotos dentários. Eles vão induzir a formação dos dentes, mas só o esmalte é derivado direto deles; o esmalte é, pois, o único componente dentário com origem ectodérmica, mas, sem o broto dentário, não haverá nem mesmo formação dentária. Isto significa que um defeito na ectoderme poderá levar tanto à ausência de dentes, como a defeitos variados neles. Os brotos introduzem-se no mesênquima subjacente e invaginam-se nas suas extremidades, formando capuzes que já lembram o aspecto de um dente. Assim se estruturam inicialmente tanto os dentes neonatais como os decíduos (com erupção entre os 6 meses e dois anos) e os permanentes (que começam a erupção em torno de 6-7 anos) (Langman, 1977; Jablonsky, 1982).

COMPLEXIDADE DAS DISPLASIAS ECTODÉRMICAS

Há seis pontos que chamam logo a atenção de quem estuda as DEs:

- seu elevado número (perto de 200 descritas e nomeadas; cf. Lisboa-Costa, 2001);
- a enorme complexidade clínica de muitas delas;
- sua diversidade etiológica;
- nenhuma mostra sinais em todos os tecidos com origem ectodérmica;
- além das displasias ectodérmicas individuais que as nomeiam, algumas afecções também apresentam displasias com outra origem embrionária (em ambos os casos, se não se acompanham de malformações, são chamadas de displasias puras);
- malformações podem ocorrer ao lado das displasias, assim formando “síndromes de displasia e malformação”.

Obviamente, não conhecemos as DEs de elevada extensão e gravidade pelo simples fato de que elas devem ser letais no período pré-natal. Longe de mim a intenção de dizer que conhecemos apenas a ponta de um iceberg; quero crer, pelo contrário, que o sobrenadante é que é imenso em relação ao que desaparece durante a gestação.

Sendo tão alto, como vimos (perto de 200), o número das entidades nosológicas a que se deve atribuir o nome de DE, vê-se que, apesar dessa diversidade, a sua caracterização, como foi dito antes, é relativamente muito simples: basta que a patologia apresente pelo menos dois dos sinais clássicos mencionados (nos pêlos, nos dentes, nas unhas e na sudorese) para que a ela deva ser corretamente atribuída a designação de DE. Mas não apenas a caracterização é simples; sua classificação em 11 subgrupos é também aparentemente muito simples.

FREQÜÊNCIAS DAS DISPLASIAS ECTODÉRMICAS

Não se conhecem as freqüências populacionais (ou as incidências) das diferentes afecções. A mais comum delas – a displasia hipodérmica ligada ao sexo (ou ao cromossomo X), também conhecida por vários nomes, incluindo o de Síndrome de Christ-Siemens-

Touraine (CST) – é a única para a qual há estimativas, se bem que pouco seguras: incidência - 1/100.000 nascimentos masculinos; taxa de mutação - 1-5 por milhão de gametas; aptidão reprodutiva – 0,6; frequência populacional bruta – 9 por milhão de pessoas do sexo masculino (Stevenson e Kerr, 1967). Como a frequência entre pessoas do sexo masculino deve refletir a frequência alélica, esta pode ser aceita como próxima de 0,00001 e a frequência das portadoras como cerca de 1/50.000; a frequência das portadoras que apresentam alguns sinais (em geral, muito leves; cf. Pinheiro e Freire-Maia, 1979; Freire-Maia e Pinheiro, 1982) dessa síndrome deve estar perto de 0,7/50.000. A mortalidade precoce desses displásicos é maior que a média dos não-displásicos. No Brasil, a análise de três heredogramas revelou 54% (13/24) para os afetados e 6% (8/124) para os seus consangüíneos normais (Freire-Maia e Pinheiro, 1990).

A National Foundation for Ectodermal Dysplasias (NFED), dos Estados Unidos, realizou um levantamento entre seus membros afetados, procurando saber o diagnóstico (seguro ou suspeito) da afecção de cada um (cf. *The Educator*, julho-agosto de 1999, pág. 6). Infelizmente, notaram-se alguns equívocos na lista e, por minha solicitação, a Sra. Mary Kaye Richter, diretora executiva da NFED, teve a gentileza de me enviar uma nova lista semelhante à publicada; é dessa lista que foram obtidos os dados da Tabela 2.

Como se vê, entre os displásicos inscritos na NFED, o diagnóstico seguro da displasia ectodérmica hipodróica ligada ao sexo representa pouco mais da metade (51%) das DEs mais comuns diagnosticadas ou com suspeita de um dado diagnóstico; pouco menos da metade (47%) entre todos os casos diagnosticados mais suspeitas, e cerca de 1/5 (22%) de todos os casos, incluindo os sem diagnóstico seguro e mesmo os sem suspeita de diagnóstico. Entre os casos diagnosticados e com suspeita de diagnóstico, a sua frequência chega a atingir cerca de 70% (47,43% + 22,49%) do total. Esse fato reflete a prevalência populacional relativamente alta dessa displasia. Note-se que o diagnóstico dessa displasia, usando-se apenas dados clínicos, é relativamente fácil, sendo seguro caso se disponha de uma família com vários afetados (introdução do aspecto genético), isto é, o diagnóstico se torna seguro caso a família apresente vários afetados, permitindo avaliar o mecanismo de ação genética.

Finalmente, uma observação que altera uma certa frequência calculada na base dos dados americanos. É que, para nós (Freire-Maia e Pinheiro, 1984a, 1984b), a expressão “síndrome de Clouston” (que preferimos substituir por “síndrome de Fischer-Jacobsen-Clouston”) é sinônima de “displasia ectodérmica hidróica”. Essa sinonímia faz com que se eleve para cerca de 5% (entre as mais comuns), de 4% (entre os diagnosticados e suspeitos de um certo diagnóstico) e de 2% (no total) a frequência dessa afecção.

NOTA: Algumas definições: **incidência** é a frequência ao nascimento; **taxa de mutação** é a frequência com que ocorrem mutações (no caso, é dada por milhão de gametas); **aptidão reprodutiva (ou darwiniana)** é a taxa com que se reproduzem os afetados em comparação

aos normais (no caso, 0,6 significa que os afetados têm, em média, apenas 60% do número de filhos dos normais); **freqüência populacional bruta** significa a freqüência populacional constatada.

ASPECTOS ODONTOLÓGICOS, PEDIÁTRICOS E DERMATOLÓGICOS

Todas as DEs dos subgrupos em cuja denominação aparecem o algarismo 2 ou as palavras “odonto”, “odôntico” ou “dento”, caracterizam-se por distúrbios dentários ao lado de outras formas de anomalias. Esses subgrupos representam cerca de 78% do total (isto é, 120 em 154), o que significa que, entre os clientes dos odontólogos, não raramente devem aparecer afetados por DEs. Os números das DEs dos vários subgrupos estão mostrados na Tabela 3. Anomalias em pêlos são as mais freqüentes ($141/154 = 0,92$); a presença de distúrbios dentários vem logo em seguida ($120/154 = 0,78$), seguindo-se as anomalias ungueais ($109/154 = 0,72$) e, finalmente, disidrose ($56/154 = 0,36$). Creio, diante desses dados, que, em relação à presença de DE, o pediatra seja talvez o mais procurado dos profissionais de saúde, vindo, em segundo lugar, os dermatologistas e dentistas. A menos rara das DEs (CST ou displasia hipoidrótica ligada ao X) tem alguns sinais característicos desde o nascimento, o mais sério deles sendo a hipoidrose, capaz de levar a febre alta com o calor. Esse motivo talvez seja o primeiro a chamar a atenção da mãe e do pediatra que, sem o diagnóstico, acabará dando pouca importância ao caso. Chamo a atenção do pediatra para que, em casos de febre alta sem diagnóstico, sendo o paciente do sexo masculino, verifique se a criança não tem uma “face diferente” e, neste caso, suspeite de uma DE bem característica. Grande parte dos casos de CST não apresenta defeitos ungueais e, por isto, não se perca o pediatra caso o menino sob seus cuidados tiver unhas normais. Como os dentes ainda não eruptaram, o pediatra deve focalizar sua atenção sobre a face do paciente (lábios proeminentes, ponte nasal deprimida (nariz em sela), hipoplasia maxilar, região periorbital mais pigmentada etc.) (Freire-Maia e Pinheiro, 1984a, 1984b).

Os problemas dentários mais citados são os seguintes (aqui referidos a “dentes” ou “dentição”): coniformes; serrilhados; quebradiços; esfoliados; hipocrômicos; extranumerários; neonatais; malposição; maloclusão; diastema; microdontia; estrias transversais; bordos irregulares; cáries extensas e precoces; incisivos e caninos quadrangulares; taurodontia molar; hipoplasia da coroa; câmaras pulpares pequenas ou ausentes; protrusão dos incisivos; raízes curtas; periodontose; erosão até a gengiva; displasia da dentina; manchas marrons que coalescem com o tempo; molares piramidais ou com raízes fusionadas; anodontia ou hipodontia (branda, moderada ou grave) primária ou secundária; pseudoanodontia (com

presença dos germes dentários da primeira e da segunda dentição); persistência de decíduos; erupção precoce ou tardia de decíduos; fusão de decíduos; perda precoce ou tardia de decíduos; esmalte hipoplásico (Segundo Freire-Maia e Pinheiro, 1984b).

DISPLASIAS ECTODÉRMICAS EM CLÍNICA VETERINÁRIA (CÃES)

As displasias ectodérmicas parecem ser relativamente raras e pouco complexas entre os animais não-humanos, tal como acontecia com as humanas antes de 1971. Em cães, elas têm sido assinaladas e investigadas por vários autores (cf. Moura, 2000). De acordo com esse autor, em sua excelente dissertação de mestrado, nesse animal as DEs foram classificadas em sete grupos pela Dra C. S. Foil: 1 – defeitos nos pêlos (excluindo 1a e 1a*), 1a – defeitos nos pêlos ligados à cor, 1a* - defeitos nos pêlos associados a grânulos anormais de pigmento, 1-2-4 – defeitos nos pêlos, nos dentes e nas glândulas anexas, 1-2-4-5 – defeitos nos pêlos, nos dentes, nas glândulas anexas e em outras estruturas ectodérmicas, 1-4 – defeitos nos pêlos e glândulas anexas, 1-4-5 – defeitos nos pêlos, glândulas anexas e outras estruturas ectodérmicas. A elaboração desse sistema de grupos foi inspirada em meu trabalho de definição e classificação dos casos humanos (Freire-Maia, 1971, 1977). O grupo 1, segundo a magnífica revisão de Moura (2000), inclui 5 DEs e os demais subgrupos respectivamente 1, 4, 3, 1, 1, e 1. Nenhuma displasia com defeitos nas unhas (grupo 3) foi constatada, se bem que criadores da raça Chinese Crested Dog afirmam que certos indivíduos da variedade sem pêlos nascem também sem algumas unhas.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O aconselhamento genético depende, antes de tudo, do preciso conhecimento do mecanismo de herança da afecção em causa. Essa regra geral pode ser exemplificada com as displasias ectodérmicas. Todas as conhecidas até 1994 e com etiologia determinada (101/154 = 66%), têm causas genéticas simples (autossômica dominante, autossômica recessiva e ligada ao X), respectivamente com as frequências de 41%, 51% e 8%. Incluindo todas as DEs (mesmo as que têm etiologias apenas suspeitadas e as com etiologias totalmente desconhecidas), as diferentes frequências são as seguintes: 27%, 34% e 5%, sendo as restantes 34% com etiologia desconhecida. Como se vê, pouco mais de ¼ tem mecanismo autossômico

dominante, cerca de 1/3 autossômico recessivo e desconhecido, e apenas 5% ligado ao X. Lisboa-Costa (2001), em sua excelente dissertação de mestrado, arrolou um total de 192 DEs, sendo 27,6% devidas a gene autossômico dominante, 38,0% a gene autossômico recessivo, 5,7% a gene recessivo do cromossoma X e 28,7% com etiologia desconhecida.

O aconselhamento genético deve ser sempre não-diretivo, isto é, o consulente recebe a devida orientação, com toda a clareza e franqueza, mas cabe a ele – ou, na melhor das hipóteses, ao casal – a decisão sobre qual o rumo a ser tomado.

Não se confunda, jamais, aconselhamento com mera informação. Esta é impessoal, distante, puramente didática. O aconselhamento, pelo contrário, é algo pessoal, portanto, capaz de envolver emoções e, em alguns casos, mesmo lágrimas. Ao aconselhador pede-se não apenas especialização na área e elevada capacidade didática, mas, acima de tudo, uma sensível habilidade para lidar com o sofrimento humano. Muitas vezes, deverá consolar.

O aconselhamento pode ter hora fixa para iniciar-se mas nunca para terminar. Muitas vezes, o consulente alonga a entrevista em função de suas necessidades emocionais, muito mais do que do simples conhecimento do problema. Lembre-se o aconselhador de que não está tratando apenas de vagos problemas genéticos e que a estimativa de um risco refere-se a um caso pessoal. (Cf. Freire-Maia, 1980).

O exemplo clássico de “informação”, no meio escolar, é a aula. O aluno que pergunta sobre o risco de nascimento de um segundo albino numa irmandade filha de união consangüínea quer receber uma mera informação. Se, no entanto, ele procura o professor em particular e, acompanhado de seus pais, repete a mesma pergunta, salientando que o albino é seu irmão e que sua mãe está grávida, a situação já é a de um aconselhamento. Trata-se de casos diferentes.

Merece referência aqui um antigo problema: Quem deve dar o aconselhamento? Obviamente, a base do aconselhamento deve ter sido estudada por geneticistas competentes na área; entre eles é, muitas vezes, necessária a presença de médicos especialistas. Não é preciso, no entanto, que o graduado em medicina seja quem transmite o aconselhamento ao consulente. Para dar aconselhamento genético, convém distinguir, portanto, dois passos fundamentais:

1. diagnóstico e o estudo do risco genético correspondente.
2. A transmissão das informações e a orientação específica (a conversa com o consulente, isto é, o aconselhamento *sensu stricto*).

Um médico especialista pode ser necessário no primeiro passo, mas não é requerido no segundo, quando se exige apenas que a pessoa entenda o problema e saiba, com os conhecimentos em mãos, orientar o consulente.

Muitas vezes, não será necessário que se realize um diagnóstico. Por exemplo, nos casos de casamentos consangüíneos, de anomalias bem conhecidas (como a do albinismo, acima referida), de incompatibilidade materno-fetal por Rh etc. Muitas vezes, o consulente já

surge com um diagnóstico firmado por médico. (Para maiores informações, veja Freire-Maia, 1980).

As regras gerais, abaixo mencionadas, visam apenas servir de lembretes para que o aconselhamento possa ser dado com eficiência:

1. Gene autossômico dominante. Cerca de 40% das displasias ectodérmicas com etiologia conhecida parecem seguir esses padrão. Cada afetado ou afetada tem a probabilidade de $\frac{1}{2}$ 1 em 2 ou 50%, de ter filho ou filha igualmente afetado(a) por gestação. É importante chamar a atenção para o detalhe: o risco de 1 em 2 (50%) vale para cada gestação, seja qual for o número de afetados tidos anteriormente. Aplica-se tanto à primeira como à última gestação. Chamando-se de D o gene desencadeador da displasia e de d o seu alelo causador da normalidade, os afetados e afetadas têm sempre o gene produtor da displasia (são Dd) e, por isto, trazem a marca da sua constituição genética.

2. Gene autossômico recessivo. Cerca de metade das displasias ectodérmicas com etiologia conhecida parece seguir esse padrão de herança. Os afetados e afetadas são, muitas vezes, filhos de uniões consangüíneas (primos, por exemplo); a união de um afetado com um primo normal aumenta substancialmente a probabilidade de nascerem filhos igualmente afetados. Havendo pelo menos um afetado, filho de pais normais, a probabilidade para os demais filhos é igual a $\frac{1}{4}$, 1 em 4 ou 25% por gestação (cf. o que foi dito pouco acima). Chamando-se de D o gene produtor da normalidade e de d o causador da displasia, sendo D dominante sobre d, não se sabe, pelo simples exame clínico dos consulentes normais se, mesmo pertencendo a uma família com afetados, poderão ter ou não filhos e filhas afetados, isto é, se eles são Dd (e, como tal, podendo ter filhos e/ou filhas dd) ou DD (só com filhos normais). Muitas vezes, o gene D não é absolutamente dominante sobre o d e, por isto, o indivíduo Dd, portador do d, pode manifestar algum efeito.

3. Gene recessivo do cromossoma X (ligado ao sexo) (cerca de 10%). É bem conhecido o fenômeno da manifestação ocasional de uma característica devida a gene autossômico recessivo em pessoa heterozigota (cf., por exemplo, Freire-Maia, 1975). Em relação a genes recessivos do cromossoma X acontece o mesmo, isto é, as mulheres portadoras (obviamente, neste caso, todas as pessoas heterozigotas são mulheres) podem manifestar, numa certa frequência, um ou mais sinais de que portam o alelo. Relativamente à displasia ectodérmica hipodérmica do X (síndrome de Christ-Siemens-Touraine), cerca de 30% das heterozigotas são normais, enquanto cerca de 70% manifestam, em geral de forma muito leve, um ou mais sinais da síndrome (Pinheiro e Freire-Maia, 1979). Desta forma, podem ser reconhecidas e fica-se sabendo que têm, mesmo se casando com homens normais, uma probabilidade de $\frac{1}{2}$ (50%) de ter filho afetado e de 0% de ter filha afetada, o que dá um risco de $\frac{1}{4}$ de ter criança afetada ($\frac{1}{2}$ para o sexo masculino e $\frac{1}{2}$ para a afeção), por gestação. O número de meninos gravemente afetados é substancialmente menor do que o das meninas levemente afetadas. O sexo masculino tem apenas um cromossoma X por célula. Ele tem a

constituição XY – isto é: tem um Y proveniente do pai e um X, que pode conter o gene da displasia, proveniente da mãe. Esta, tendo um X com o gene normal (XD) e um X com o alelo desencadeador da displasia (Xd), produzirá óvulos XD na metade dos casos e óvulos Xd, na outra metade. Em suma, ela produzirá 50% de seus óvulos com o gene D (normal) e 50% com o gene d (produtor da displasia). Se ela se unir a homem normal (que é a situação mais comum), ele será XD Y; o casal poderá ter filhas XD XD e XD Xd (todas normais, mas as últimas podendo ter filhos com displasia) e filhos XD Y e Xd Y (os primeiros sendo normais e os outros displásicos). Os homens afetados Xd Y nunca terão filhos igualmente afetados, uma vez que, além de seus autossomas, o pai só contribui com um espermatozóide contendo Xd (que ajudará a formar as filhas) ou Y (que não participa do sistema de herança dessa displasia), que ajudará a formar os filhos. As filhas “normais”, XD Xd, manifestam, em cerca de 70% dos casos, sinais em geral benignos da displasia; assim, podem ser reconhecidas como portadoras de d e, como tal, possíveis geradoras de filhos afetados.

Em suma: os homens afetados não terão filhos afetados mas suas filhas, mesmo que não apresentem sinal algum, tendo o Xd, poderão ter filhos afetados. Por isto, o risco para o afetado é de que venha a ter netos igualmente afetados.

Como o leitor viu nas linhas acima, a Genética lida com probabilidades de ocorrência de distúrbios nos filhos e nas filhas. Para gene autossômico dominante, o risco é de 50% (1 em 2) quando um dos pais é afetado (Dd). Para gene autossômico recessivo, o risco é de 25% (1 em 4) para casais normais portadores (Dd x Dd), indistinguíveis clinicamente dos normais do tipo DD x DD ou DD x Dd, que não terão filhos ou filhas afetados. Só se conhece o risco de 1 em 4 (25%) depois que nasceu o primeiro afetado. Desaconselha-se a união consanguínea nas famílias com essas displasias ou quaisquer outras afeções autossômicas recessivas. Para genes recessivos do cromossoma X, o risco para os afetados é, como já foi dito, ter netos igualmente afetados, nascidos de suas filhas.

O consulente estará, em geral, diante de riscos probabilísticos e, por isto, ele (ou o casal) poderá resolver arriscar. Trata-se de coisa semelhante a uma loteria, a uma rifa ou a um bingo. É verdade: mas o casal deve estar ciente de que estará arriscando a sorte de um ou mais filhos – o que é bem diferente de arriscar em qualquer jogo de azar.

Finalizando e rememorando: todos os riscos genéticos aplicam-se a cada gestação. Desta forma, quando se disser que um dado casal tem o risco de $\frac{1}{2}$ (50%) ou de $\frac{1}{4}$ (25%) de ter um filho afetado, esse risco se aplicará cada vez que a esposa ficar grávida. Esse risco não se altera, de forma alguma, ao longo das gestações, mesmo que as gestações passadas apresentem um quadro que pareça diferir do que foi esperado sob o ponto de vista estatístico. Desta forma, por exemplo, um casal que tenha tido, por gestação, o risco de $\frac{1}{4}$, pode ter gerado afetados os quatro primeiros, mas o risco de surgimento da afecção, na quinta gestação, continua a ser $\frac{1}{4}$. O Dr. Ademar Freire-Maia relata, em um de seus trabalhos sobre o assunto, o caso de um “especialista” que tendo verificado, entre os filhos de um casal, uma

alternância entre “normais” e “afetados”, deu, baseado nessa alternância, um risco igual a 0 (zero!) para a gestação seguinte, quando, na realidade, o risco era idêntico ao de cada uma das gestações passadas. Suponhamos que a seqüência dos filhos tenha sido: afetado-normal-afetado-normal-afetado... Nesse ponto é que entrou o “especialista” dando, para a gestação seguinte, o risco de zero!...

ASPECTOS MOLECULARES

A história da Genética pode ser dividida em duas épocas bem delimitadas: a Genética Clássica (de 1900 a 1953) e a Genética Molecular (de 1953 até atualmente). Na primeira, o gene era um conceito abstrato, desenvolvido por Mendel (1865), previsto por Bateson em 1894, redescoberto independentemente por De Vries, Correns e Tschermak em 1900, localizado nos cromossomas por Sutton (1903), nomeado por Johannsen, em 1909, e mapeado, em 1911, como um ponto ao longo de uma linha por Sturtevant, membro do grupo liderado por Morgan. Em 1918, Fisher iniciou a síntese entre o mendelismo e o darwinismo, gigantesca tarefa de que participaram, ao longo das décadas seguintes, principalmente Tchetverikov, Fisher, Dobzhansky, Haldane, Wright, Mayr, Huxley, Simpson e Dubinin. A situação mudou por completo quando Watson e Crick, em 1953, determinaram que o gene é um segmento da cadeia macromolecular do ácido desoxirribonucleico (DNA); Benzer mostrou que o gene pode ser subdividido (1955); Nirenberg e Matthei começaram, em 1961, a decifrar o código genético (UUU = fenilalanina) e quando todo o código foi decifrado (1965). A obra de seqüenciar o DNA humano tem sido gigantesca: muitas centenas de cientistas têm trabalhado nela, em vários países.

Os genes, parte essencial (genética) dos cromossomas, são chamados de “receitas de proteínas” (Ridley, 2000) porque dirigem a síntese de todas as proteínas de cada ser vivo, por condicionarem as sínteses das cadeias polipeptídicas. Representam, por isto, verdadeiros algoritmos biológicos.

GENÔMICA designa uma nova seção (ramo, parte, setor, subdisciplina) da Genética, desenvolvida a partir da última década do século XX e que visa ao seqüenciamento total de genomas. Pode ser subdividida em alguns setores: estrutural (determinação da estrutura molecular), funcional (estudo das funções de cada segmento) e evolutiva ou comparativa (que visa à comparação entre genomas de espécies diferentes).

A Genômica ainda está em sua primeira infância e, por isto, o que se sabe na área depende muito da orientação dada às incipientes pesquisas, largamente dependentes das verbas disponíveis. Algumas espécies têm sido preferidas nas investigações genômicas, de

acordo com o interesse: homem, camundongo, mosca, vírus, bactérias.

No estudo da nossa espécie, entende-se perfeitamente que o maior interesse esteja nos distúrbios de maior importância médica, que é determinada por prevalência e gravidade.

O seqüenciamento do genoma humano, quase terminado, significa apenas a determinação da seriação das bases nitrogenadas, sem significar, por exemplo, o conhecimento, a estrutura e a função das dezenas de milhares de genes (talvez de 30 mil a 50 mil) que possuímos. O seqüenciamento é, pois, o primeiro passo. Os passos seguintes já foram dados para alguns genes, mas estamos apenas no início da história.

O DNA foi descoberto por Miescher em 1869. Esse cientista suíço escreveu uma carta a um tio em 1892, sugerindo que aquela substância deveria ser o suporte da hereditariedade. Esta idéia só teve comprovação em 1943, com os trabalhos de Avery, MacLeod e McCarty.

O DNA constitui-se de um duplo fio helicoidal formado por uma sucessão alternada de um açúcar (desoxirribose) e de um grupo fosfato. Os dois fios helicoidais são ligados entre si por bases nitrogenadas: adenina (A), guanina (G), timina (T) e citosina (C). Cada unidade açúcar-fosfato-base chama-se nucleotídeo. Uma célula somática humana possui cerca de 6 bilhões de nucleotídeos em duas cadeias complementares, uma vez que A sempre se une a T e G a C, formando os pares de base. Desta forma, se numa encontramos AATCCCTG..., na outra haverá certamente TTAGGGAC.... Um gene tem, em geral, cerca de 20 mil pares de nucleotídeos, o que significa que é imenso. Nem todo o DNA forma genes; sua maior parte, parece não ter função genética alguma. Além disto, os genes compõem-se de partes sem função genética conhecida (íntrons) aliadas a outras com nítida função genética (éxons). Estes segmentos recebem estes nomes pelo fato de que a transcrição dos íntrons nem sai do núcleo, sendo portanto apenas a transcrição dos éxons, que, saindo do núcleo, forma as respectivas proteínas.

O DNA transcreve-se no RNA (ácido ribonucleico), cuja molécula é complementar à primeira, com a diferença que, em vez de timina, ela possui a uracila (U). Desta forma, uma cadeia GCAATTTACAT... do DNA transcreve-se em CGUUAAAUGUA.... O RNA resultante é que vai orientar a formação das proteínas.

O DNA carrega, como vimos, uma mensagem escrita numa linguagem de 4 letras (G,A,T e C), que se transcreve no RNA em outra linguagem igualmente com 4 letras (G,A,U e C). Uma seqüência de 3 delas forma um códon, a maioria dos quais especifica um dado ácido aminado a ser introduzido na molécula de proteína que está sendo sintetizada. Como os aminoácidos são 20 e as combinações de 4 letras chegam a 64, as combinações que sobram são utilizadas como sinônimas e como sinais de “início” e “fim” das mensagens. A significação dos códons em termos de aminoácidos é o que se chama código genético.

O código genético é algo como um dicionário no qual, num certo ponto, por exemplo, se lê a palavra “book” e, em seguida, “livro”. Assim, em termos de RNA, o códon UUU significa fenilalanina, o CCU significa prolina, o GAA significa glutamina, o CAG também

significa glutamina etc.

O código genético é dito tríplice, sem vírgulas, polarizado (há uma direção na “leitura”), universal (é o mesmo em quase todos os seres vivos) e degenerado (comporta sinônimos) (cf. Cavalcanti, 1973).

Não se confunda código genético com patrimônio hereditário ou com carga genética. O primeiro é a correspondência entre códons e aminoácidos; o segundo é a dotação genética que cada ser vivo recebe de seus pais e passa a seus filhos; a terceira refere-se a malefícios adaptativos provocados pelos genes, podendo ser referidos de várias maneiras (cf. Freire-Maia, 1975).

Uma definição clássica de genoma diz que ele representa uma coleção formada de um cromossoma de cada tipo. Desta forma, o genoma humano seria composto por 22 autossomas mais os cromossomas X e Y e pelo cromossoma mitocondrial (total: 25). O seqüenciamento de um genoma constitui-se apenas no primeiro passo para a plena compreensão de sua estrutura genética. Representa apenas o conhecimento da seriação das bases nitrogenadas (por exemplo, GCTAACGAACCC).

Com a descoberta do mecanismo DNA-RNA e de seus códons, as novas técnicas moleculares foram empregadas no caso das displasias ectodérmicas e, desta forma, foi possível, em alguns casos, o descobrimento do gene, sua constituição, sua localização e a proteína, ou proteínas, que sintetiza.

Muitas DEs já têm o seu gene localizado. Por exemplo, um dos genes determinantes da CST está em Xq12-q13.1 (leia-se X-quê-um-dois a quê-um-tres-ponto-um); o da síndrome de Zlotogora-Ogur em 11q23-q24; o da síndrome de Clouston em 13q12; o da síndrome de Ellis-van Creveld em 4p16; etc. Primeiro, há a indicação do cromossoma, em seguida do braço (p para o curto e q para o longo) e finalmente a banda e sub-banda. Desta forma, Xq12-q13.1 significa que o gene se encontra na região 1, entre a banda 2 e a sub-banda 1 da banda 3, do braço longo do cromossoma X; 11q23-24 significa que o gene está entre as bandas 3 e 4 da região 2 do braço longo do cromossoma 11; 4p16 significa a banda 6 da região 1 do braço curto do cromossoma 4 etc.

Em muitos casos, sabe-se já a respectiva proteína. Por exemplo, a ectodisplasina A é do gene de CST que se encontra em Xq12-q13; a disceratina é do gene da disceratose congênita ligada ao X, que se encontra em Xq28 etc.

BIBLIOGRAFIA CITADA

AVISE, J.C., 2000. *Os deuses genéticos: evolução e crença nas questões humanas*. Trad. de Isabel Mafra. Rev de André Cardoso.

CAVALCANTI, A.G., 1973. *Genética Molecular*. Cap. 2 de *Genética Médica*. Org. por W.

Beçak e O. Frota-Pessoa. São Paulo: Sarvier; Brasília: INL.

FREIRE-MAIA, N., 1971. Ectodermal dysplasias. *Hum. Hered.*, 21:309-312.

FREIRE-MAIA, N., 1975. A heterozygote expression of a recessive gene. *Hum. Hered.*, 25: 302-304.

FREIRE-MAIA, N., 1975. Adaptation and genetic load. In F. M. Salzano (ed.) *The role of natural selection in human evolution*. Amsterdam: North Holland Publ.

FREIRE-MAIA, N., 1977. Ectodermal dysplasias revisited. *Acta Genet. Med. Gemell.*, 26:121-131.

FREIRE-MAIA, N., 1980 Aconselhamento genético. IV Congr. Brasil. Prevenç. da Cegueira, págs. 113-130.

FREIRE-MAIA, N., 1982. Zygote losses and mutational load. *Human Genetics*, part A, Allan R. Liss, N. Y., págs. 299-306.

FREIRE-MAIA, N., 1999. *Displasias ectodérmicas: o que são, suas causas, como conviver com elas, onde procurar aconselhamento genético*. CEDE, UFPR, Curitiba.

FREIRE-MAIA, N., LISBOA-COSTA, T. e PAGNAN, N.A.B., 2001. Ectodermal dysplasias: how many? *Amer. J. Med. Genet.*, 104:84.

FREIRE-MAIA, N. e PINHEIRO, M. 1982. Carrier detection in Christ-Siemens-Touraine syndrome (X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia). *Amer. J. Med. Genet.*, 34: 672-674.

FREIRE-MAIA, N. e PINHEIRO, M. 1984a. *Ectodermal dysplasias: a clinical and genetic study*. Alan R. Liss, Nova Iorque.

FREIRE-MAIA, N. e PINHEIRO, M. 1984b. *Displasias ectodérmicas: manual para profissionais da área de saúde*. CEDE, UFPR, Curitiba.

FREIRE-MAIA, N. e PINHEIRO, M. 1990. Precocious mortality in Christ-Siemens-Touraine syndrome. *Amer. J. Med. Genet.*, 37: 299-302.

FREIRE-MAIA, N. e RIBEIRO, E. M. S. F. 2002. Dysplasias and malignancies. *Amer. J.*

Med. Genet., 113: 390.

JABLONSKY, S., 1982. *Illustrated Dictionary of Dentistry*. W. B. Saunders Co., Philadelphia.

LANGMAN, J. 1977. *Embriologia médica. Desenvolvimento humano normal e anormal*. 3a. ed. Trad. por Orlando J. Aidar. Atheneu Ed, S. P.

LISBOA-COSTA, T., 2001. *Displasias ectodérmicas do grupo A: elaboração de um banco de dados informatizado para auxílio ao diagnóstico clínico-genético*. Dissertação de mestrado, Departamento de Genética, UFPR.

MOURA, E. 2000. *Displasias ectodérmicas caninas: aspectos clínicos e genéticos*. Dissertação de mestrado, Departamento de Genética, UFPR.

PINHEIRO, M. e FREIRE-MAIA, N. 1979. Christ-Siemens-Touraine syndrome – a clinical and genetic analysis of a large Brazilian kindred. I. Affected females. *Amer. J. Med. Genet.*, 4: 113-122.

PINHEIRO, M. e FREIRE-MAIA, N. 1991. Displasias ectodérmicas. *Ciência Hoje*, 13 (73):56-62.

PINHEIRO, M. e FREIRE-MAIA, N. 1994. Ectodermal dysplasias: A clinical classification and causal review. *Amer. J. Med. Genet.*, 53:153-162.

PINHEIRO, M. e FREIRE-MAIA, N. 1996. Ectodermal dysplasias. Capítulo 8 do livro *Inherited skin disorders – The genodermatoses*. Org. por John Harper. Butterworth-Heinemann, Oxford.

PINTO, P.A., 1958. *Dicionário de termos médicos*. 7^a ed. Editora Científica, Rio.

RIDLEY, M., 2000. *Genome: the autobiography of a species in 23 chapters*. Nova Iorque: Perennial (Harper-Collins).

SMITH, D. W., 1982. *Recognizable patterns of human malformation*. 3rd ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia.

STEVENSON, A.C. e KERR, C.B. 1967. On the distribution of frequencies of mutation to

genes determining harmful traits in man. *Mutation Res.*, 4:339-352.

WEINBERG, R.A., 1998. *One renegade cell. How cancer begins*. Nova Iorque: Basic Books (Perseus Books Co.).

***. 1975. *Dictionnaire de Médecine Flammarion*, Flammarion, Paris.

***. 1957. *Stedman's Medical Dictionary*, org. por N. B. Taylor e A. E. Taylor. William and Wilkins Co., Baltimore.

Endereço do autor: Departamento de Genética
Universidade Federal do Paraná (UFPR)
Caixa Postal 19071
81.531-990 Curitiba, PR

Tabela 1. Lista das displasias ectodérmicas descobertas, descritas e nomeadas pelo grupo de pesquisadores do CEDE da UFPR.

Grupo A	Subgrupos	Etiologias	Datas
----------------	------------------	-------------------	--------------

1. Síndrome odonto-tricomélica hipoidrótica	PDS	AR	1969, 1970, 1972, 1980, 1990
2. Tricodisplasia, onicogripose, hipoidrose e catarata	PUS	?	1973, 1975
3. Alopecia, onicodisplasia, hipoidrose e surdez	PUS	?	1976, 1977, 1981
4. Síndrome trico-odonto-onico-dermal	PDU	?	1980, 1981, 1990
5. Artrogripose e displasia ectodérmica	PDU	AR	1980, 1981
6. Odonto-onicodisplasia com alopecia	PDU	AR	1981, 1984, 1990
7. Displasia trico-odonto-oniquial	PDU	AR?	1981, 1983
8. Dermo-odontodisplasia	PDU	AD	1982, 1983, 1990
9. Trico-onicodisplasia com xerodermia	PU	AR	1982, 1984, 1990
10. AREDYLD	PDUS	AR	1982, 1983
11. Pele seca e aréolas extranumerárias	PS	AD	1984, 1990
12. Lábio/palato fendido, oligodontia, sindactilia e alterações nos cabelos	PD	AR	1984, 1987, 1990
13. Displasia pilo-dento-ungular com microcefalia	PDU	AR	1986, 1987, 1990
14. Trico-dermo displasia com alterações dentais	PDU	AD?; XD?	1985, 1986, 1990
15. Agenesia das pálpebras, macrostomia, retardo psicomotor, hipertricose da testa e dente natal	PD	?	1988
16. Óculo-tricodisplasia (OTD)	PDU	AR	1986, 1988
17. Displasia pêlo-unha	PU	AD	1991, 1992
18. Lábio/palato fendido, displasia ectodérmica e anomalias acrais	PDS	AR	1992
19. Displasia ectodérmica, tipo Caratinga	PDUS	AD?; XD?	1996
20. Displasia odonto-onico hiperidrótica	DUS	AD?; XD?	1996
21. Displasia odonto-microniquial	DU	AR	1996
22. Displasia odonto-ungueal	DU	AD	1996
Grupo B			
23. Tricodisplasia e xerodermia	P5	AD	1986, 1987, 1990

NOTA – Esta lista, compilada pelo Prof. Toni Lisboa-Costa, substitui a anterior (Freire-Maia, 1998), que estava incompleta (cf. Lisboa-Costa, 2001).

Tabela 2. Números de casos com diagnóstico firmado, com suspeitas de diagnóstico e com diagnóstico desconhecido entre os afetados inscritos na NFED. Dados fornecidos pela Sra. Mary Kaye Richter, diretora dessa fundação norte-americana. As displasias referidas como

“desconhecidas” incluem as correspondentes às cartas que não foram respondidas. Dados obtidos em agosto de 1999.

Afecção	n	Porcentagens		
Displasia ectodérmica hipodérmica do X (CST)	525	51,02	47,43	21,76
Idem, suspeita	249	24,20	22,49	10,32
Idem, suspeita (portadoras)	32	3,11	2,89	1,32
Ectrodactilia-displasia ectodérmica-palato fendido (EEC)	50	4,86	4,52	2,07
Hay-Wells (Anquilobléfaro-defeitos ectodérmicos-lábio e palato fendidos; AEC)	28	2,72	2,53	1,16
Clouston	21	2,04	1,90	0,87
Incontinentia pigmenti	19	1,85	1,72	0,79
Trico-rino-falangeal I (TRP I)	16	1,55	1,45	0,66
Hipoplasia foco-dermal (Goltz)	15	1,46	1,36	0,62
Rapp-Hodgkin	14	1,36	1,26	0,58
Displasia ectodérmica hidrótica	13	1,26	1,17	0,54
Idem, suspeita	13	1,26	1,17	0,54
Trico-rino-falangeal II (Langer-Giedion)	12	1,17	1,08	0,50
Clouston, suspeita	11	1,07	0,99	0,46
Dente e unha (Witkop)	11	1,07	0,99	0,46
Total	1.029	100,00		
Outras	78		7,05	3,23
Total das diagnosticadas + suspeitas	1.107		100,00	
Diagnósticos desconhecidos	1.306			54,12
TOTAL	2.413			100,00

NFED – National Foundation for Ectodermal Dysplasias

Tabela 3. Números e frequências (%) de DEs com anomalias em pêlos, dentes, unhas e glândulas sudoríparas entre as 154 DEs referidas por Pinheiro e Freire-Maia (1994).

Subgrupos	N	%	Pêlos	Dentes	Unhas	Sudorese
1-2	28	18,18	28	28	0	0
1-3	19	12,34	19	0	19	0
1-4	5	3,25	5	0	0	5
2-3	8	5,20	0	8	8	0
2-4	2	1,30	0	2	0	2
3-4	2	1,30	0	0	2	2
1-2-3	43	27,92	43	43	43	0
1-2-4	8	5,19	8	8	0	8
1-3-4	8	5,19	8	0	8	8
2-3-4	1	0,65	0	1	1	1
1-2-3-4	30	19,48	30	30	30	30
Total	154	100,00	141	120	111	56
Porcentagens	---	---	91,56	77,92	72,08	36,36
Proporções	---	---	2,52	2,14	1,95	1,00

Tabela 4. Subgrupos das displasias ectodérmicas com referência às etiologias. (Seg. Pinheiro e Freire-Maia, 1994).

Subgrupos	Número de patologias	Etiologias conhecidas				Desconhecidas	
		AD	AR	LX	Total	N	%
1-2	28	8	10	1	19	9	32
1-3	19	3	9	0	12	7	37
1-4	5	2	1	0	3	2	40
2-3	8	4	1	0	5	3	38
2-4	2	0	1	0	1	1	50
3-4	2	1	1	0	2	0	0
1-2-3	43	8	19	1	28	15	35
1-2-4	8	2	2	1	5	3	38
1-3-4	8	1	0	1	2	6	75
2-3-4	1	1	0	0	1	0	0
1-2-3-4	30	11	8	4	23	7	23
Total	154	41	52	8	101	53	34
% (n=154)	---	27	34	5	66	---	---
% (n=101)	---	41	51	8	100	---	---

Tabela 5. Relação das 154 DEs citadas em Pinheiro e Freire-Maia (1994), com as respectivas causas genéticas (AD, AR, XD e XR; veja o texto) e etiologias desconhecidas. S = síndrome.

Sub-grupos	Etiologias
Sub-grupo 1-2	
1 S. orofaciodigital (OFD), tipo 1	XD
2 S. oculodentodigital (ODD)	AD
3 Displasia oculodentoóssea (ODOD)	AR
4 S. de Hallermann-Streiff	?
5 S. de Gorlin-Chaudhry-Moss	?
6 DE com surdez sensorineural	AR
7 Fibromatose gengival-cabelos esparsos-malposição dos dentes	AR
8 Hipertricose e defeitos dentários	AD
9 Fibromatose gengival-hipertricose	AD
10 Cabelos entrelaçados-hipoplasia do esmalte	AD
11 S. de Walbaum-Dehaene-Schlemmer	AR
12 Braquimetapodia-anodontia-hipotricose-albinoidismo	?
13 S. de Johanson-Blizzard	AR
14 Displasia tricodental	AD
15 Ectrodactilia com DE sem fissura lábio-palatal	AD
16 DE-ectrodactilia-distrofia macular (EEM)	AR
17 Fissura lábio-palatal-oligodontia-sindactilia-defeitos nos cabelos	?
18 S. neuroectodérmica de Zurich	?
19 Displasia pilodental com erros de refração	?
20 Cabelo não-penteável-distrofia pigmentar retinal-catarata juvenil-braquimetacarpia	AD
21 Fissuras-ectrópio-anomalias dentárias	AD
22 Ictiose-cabelo frágil-inteligência diminuída-fertilidade decrescida-estatura baixa	AR
23 S. de Dubowitz	AR
24 S. do retardo de crescimento-anormalidades oculares-microcefalia-braquidactilia-oligofrenia (GOMBO)	?
25 Hipoplasia de cartilagem-cabelos (CHH)	AR
26 S. de catarata, hipertricose e retardo mental (CAHMR)	AR
27 Tricodisplasia e amelogênese imperfeita	?
28 Oligodontia, taurodontia e crescimento esparsos de cabelo	?
Totais – 28. AD – 8; AR- 10; XD – 1; XR – 0; ? - 9	

Sub-grupo 1-3	
1 Cotovelos peludos	AR
2 Hiperqueratose palmo-plantar e alopecia	AD
3 S. de cabelo encaracolado, anquilobléfaro e displasia ungueal (HANDS)	AR
4 Onicotricodisplasia e neutropenia	AR
5 Pili torti e oncodisplasia	AD
6 Trico-onico displasia-xerodermia	AR
7 Síndrome de cabelo frágil e deficiência mental, de Sabinas	AR
8 S. da maturação esquelética acelerada, incapacidade para o desenvolvimento e face peculiar	?
9 S. de linfedema e hipoparatiroidismo	?
10 S. de Bartsocas-Papas	AR
11 S. digitorrenocerebral (DRC)	AR
12 Onicodistrofia e aplasia/hipoplasia das falanges distais	AD
13 Tricomegalia-retardamento mental-nanismo-degeneração pigmentar da retina	?
14 Ictiose-alopécia-eclábrio-ectrópio-retardamento mental	?
15 DE com anomalias da pele e retardamento mental	AR
16 Sinéquia alveolar-anquilobléfaro-DE	AR
17 Polipose-pigmentação da pele-alopécia-defeitos das unhas	?
18 S. de Pollitt	?
19 Neuroictiose-hipogonadismo	?
Totais – 19. AD – 3; AR – 9; XD – 0; XR – 0; ? – 7	
Sub-grupo 2-3	
1 Surdez-onicoosteodistrofia-retardamento mental (DOOR)	AR
2 Surdez e onicodistrofia	AD
3 Defeito ectodérmico com anomalias esqueléticas	?
4 Odontoonicodisplasia	AD
5 Dermato-osteólise de Kirghizian	?
6 S. corneodermatoósseo (CDO)	AD
7 S. lácrimo-aurículo-dento-digital (LADD)	AD
8 Perda de audição (sensorineural) com hipoplasia do esmalte e defeitos das unhas	?
Totais – 8. AD – 4; AR – 1; XD – 0; XR – 0; ? - 3	
Sub-grupo 2-4	
1 S. amelo-cérebro-hipoidrótico	AR
2 DE hipoidrótica com midríase, atrofia da íris e retardamento mental	?
Totais – 2. AD – 0; AR – 1; XD – 0; XR – 0; ? - 1	
Sub-grupo 3-4	
1 Ausência de padrões de sulcos dermais, onicodistrofia e anidrose palmoplantar	AD
2 Paquioníquia congênita, tipo AR	AR
Totais – 2. AD – 1; AR – 1; XD – 0; XR – 0; ? - 0	
Sub-grupo 1-2-3	
1 S. de Rothmund-Thomson	AR
2 S. de Fischer-Jacobsen-Clouston	AD
3 S. de Coffin-Siris	?
4 S. odontotricomélica (hipoidrótica)	AR
5 S. tricodentoósseo (TOD)	AD
6 Incontinentia pigmenti	XD
7 Displasia cranioectodérmica	?
8 S. dente e unha de Fried	AR
9 Hipodontia e disgênese das unhas	AD

10 S. dentooculocutâneo	AR
11 S. tricorrinofalangeal (TRP) (tipo Murdoch-Gorling)	AD
12 S. tricorrinofalangeal (TRP) (tipo Giedion)	AR
13 S. de Ellis-van Creveld	AR
14 Cistos das pálpebras-queratose palmoplantar-hipodontia-hipotricose	AR
15 S. de Salamon-Milicedic	AR
16 S. trico-óculo-dermo-vertebral	AR
17 S. oculodentodigital (ODD)	?
18 Artrogripose e DE	?
19 S. trico-odonto-onico-dérmica	?
20 Displasia trico-odonto-oniquial	?
21 Odontoonicodisplasia e alopecia	AR
22 S. de Shinzel-Giedion	AR
23 Retardamento de crescimento-alopécia-pseudoanodontia-atrofia ótica (GAPO)	AR
24 DE com anomalia pilosa e sindactilia	AR
25 Osteosclerose e DE	AR
26 Dermodontodisplasia	AD
27 Trico-odonto-onicodisplasia com pili torti	?
28 Nanismo mesomélico-anormalidades esqueléticas-DE	?
29 S. de DE e deficiências tetramélicas	?
30 Displasia pilo-dento-ungular com microcefalia	AR
31 Trico-dermodisplasia-defeitos dentários	?
32 Oculotricodisplasia (OTD)	AR
33 S. de cabelo frágil, perturbação intelectual, fertilidade diminuída e pequena estatura (BIDS)	AR
34 Dolicocefalia, defeitos dentários e tricodisplasia	AD
35 Hipoplasia das unhas, malformações das mãos e dos pés, cabelo encaracolado, microdontia, convulsões	?
36 Cabelo esparsobaixa estatura-polegares hipoplásticos-hipodontia-anomalia da pele	?
37 Hipotricose com pili bifurcati	?
38 DE-alterações faciais-polidactilia	?
39 DE com amastia e atelia	AD
40 S. cárdio-fácio-cutâneo (CFC)	?
41 S. ADULT	AD
42 Alopecia-contraturas-nanismo (ACD)-retardamento mental	AR
43 DE, tipo Margarita	AR
Totais – 43. AD – 8; AR – 19; XD – 1; XR – 0; ? – 15	
Sub-grupo 1-2-4	
1 DE regional com fissura bilateral total	?
2 Leucomelanoderma-infantilismo-retardamento mental-hipodontia-hipotricose	AR
3 Aplasia premolar-hiperidrose-canities prematura	AD
4 Displasia de Lenz-Passarge	XD
5 DE de Wesser-Vistnes com paralisia palatal	?
6 Alopecia-anosmia-surdez-hipogonadismo (AADH)	AD
7 DE hipoidrótica com sudação focal	?
8 Fissura lábio-palatal, DE e anomalias acrais	AR
Totais – 8. AD – 2; AR – 2; XD – 1; XR – 0; ? – 3	
Sub-grupo 1-3-4	
1 S. de Fischer-Volauser	AD
2 Tricodisplasia-onicogripose-hipoidrose-catarata	?
3 Alopecia-onicodisplasia-hipoidrose-surdez	?

4	Alopécia-distrofia ungueal-complicações oftálmicas-disfunção da tireóide-hipoidrose-efélides-enteropatia-infecções do aparelho respiratório (ANOTHER)	?
5	DE com retardamento mental grave	?
6	S. dermatrécica	XR
7	Alopécia-atrofia da pele-anoníquia-defeitos da língua	?
8	DE com anomalias digitais e oculares	?
Totais – 8. AD – 1; AR – 0; XD – 0; XR – 1; ? – 6		
Sub-grupo 2-3-4		
	Displasia amelo-onico-hipoidrótica	AD
Totais – 1. AD – 1; AR – 0; XD – 0; XR – 0; ? – 0		
Sub-grupo 1-2-3-4		
1	DE hipoidrótica ligada ao X ou S. de Christ-Siemens-Touraine (CST)	XR
2	DE hipoidrótica AR	AR
3	Hipoplasia foco-dermal	XD
4	Xeroderma-talipes-defeito do esmalte (XTE)	AR
5	S. de Rosselli-Gulienetti	AR
6	Disqueratose congênita, tipo Scoggins	AD
7	Disqueratose congênita, tipo AR	AR
8	Disqueratose congênita, tipo Zinsser-Cole-Engman	XR
9	Paquioníquia congênita, tipo Jadassohn-Lewandowsky	AD
10	Paquioníquia congênita, tipo Jackson-Lawler	AD
11	S. de Rapp-Hodgkin	AD
12	S. de ectrodactilia-DE-fissura lábio-palatal (EEC)	AD
13	Anquilobléfaro-DE-fissura lábio-palatal (AEC)	AD
14	S. de Zanier-Roubicek	AD
15	Displasia trico-onico-dental	AD
16	DE com hipotricose, hipoidrose, dentes defeituosos e dermatogrfos incomuns	?
17	S. de Carey	?
18	S. de Camarena	?
19	Queratite-ictiose-surdez (KID)	AR
20	Anoníquia com pigmentação flexural	?
21	DE hipoidrótica com papilomas e acanthosis nigricans	?
22	Displasia odonto-onico-hipoidrótica com defeito na linha mediana do escalpo	AD
23	Displasia odonto-onico-dermal	AR
24	Displasia trico-odonto-onico-hipoidrótica com catarata	?
25	S. de Papillon-Lefèvre	AR
26	Hipomelanose de Ito, tipo AD	AD
27	Hipomelanose de Ito, tipo XD	XD
28	DE com anomalias cardíacas e esqueléticas	?
29	S. de Zlotogora-Ogur	AR
30	S. de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn	AD
Totais – 30. AD – 11; AR – 8; XD – 2; XR – 2; ? – 7		