

- SAENGER, P. 2000 Metabolic Consequences of Growth Hormone Treatment in Paediatric Practice *Hormone Research*, 53 (suppl 1):60-69.
- SAENGER, P; ALBERTSSON WIKLAND, K.; CONWAY, G. S.; DAVENPORT, M.; GRAVHOLT, C. H.; HINTZ, O.; HOVATTA, M.; HULTCRANTZ, M.; LANDIN-WILHELMSEN, K.; LIN, A; LIPPE, B.; PASQUINO, A. M.; RANKE, M. B.; ROSENFELD, R. & SILBERBACH, M. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome . 2001 *Journal Clinical Endocrinology & Metabolism* Jul, 86 (7): 3061-9.
- SALZANO, F. M. 2002 Saúde pública no Primeiro e Terceiro Mundos: desafios e perspectivas. *Ciências & Saúde Coletiva*, 7(1): 7-16
- SAAS, T. C J; DE MUINCK KEISER-CHRAMA, S. M. P. F; STIJNEN, T; AANSTOOT, H. J.; DROP, S. T. S.; DUTCH ADVISORY GROUP ON GROWTH HORMONE , 2000a Carbohydrate Metabolism during long-term Growth Hormone(GH) Treatment and after discontinuation of GH treatment in Girls with Turner Syndrome participating in randomized dose-response study.* *Journal Clinical Endocrinology & Metabolism* 85,141(2):769-775
- SAAS ,T. C J; DE MUINCK KEISER-CHRAMA, S M. P. F; AANSTOOT, H. J; STIJNEN, T; DROP, S T S; DUTCH ADVISORY GROUP ON GROWTH HORMONE, 2000b Carbohydrate Metabolism during Growth Hormone Treatment and after discontinuation of Growth Hormone treatment in Girls with Turner Syndrome treated with once or twice daily growth hormone injections. *Clinical Endocrinology*, 52: 741-747
- SAAS ,T C J; DE MUINCK KEISER-CHRAMA, S M P F; STIJNEN, T; ASARFI, A; VAN EEUWEN, W J; TEUNENBROEK, A; RIJN, R R; DROP, S T S; DUTCH ADVISORY GROUP ON GROWTH HORMONE 2000c. A Longitudinal study on bone mineral density until adulthood in girls with Turner's syndrome participating in a growth hormone injection frequency-response trial. *Clinical Endocrinology*, 52 (5): 531-36.

- S ,T. C. J; DE MUINCK KEISER-CHRAMA, S. M. P. F; STIJNEN, T; Van UNENBROEK, A; Van LEEUWEN, W. J; ASARFI, A; Van RIJN, R. R; DROP,S. T. S; IJCH ADVISORY GROUP ON GROWTH HORMONE. 2001 Bone mineral density assessed by phalangeal radiographic absorptiometry before and during long-term Growth hormone treatment in girls with Turner's syndrome participating in a randomized dose-response study. *Pediatric Research* 50 (3): 417-22.
- SAVENDÄHL, L. & DAVENPORT, M. L. 2000 Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr*, 137: 455-459.
- SAVENDÄHL, L. & DAVENPORT, M. L., 2002. Screening for Turner's syndrome by chromosome analysis of all girls with short stature *Journal Pediatrics* Jan; 140 (1): 141-142.
- SILVEIRA, C A M, REMÍGIO, M I & BRANDÃO, S.- 2001 In: FILGUEIRA, N A; COSTA Jr , J. I; LEITÃO, C. C. S.; LUCENA, V.G.; MELO, H. R. L& BRITO, C. A A 2001 *Condutas em Clínica Médica* 2ª ed, p. 314, Rio de Janeiro: Medsi.
- SOARES, S R; VIDAL, F; BOSCH, M; MARTÍNEZ-PASARELL; NOGUÉS, C; EGOZCUE, J & TEMPLADO, C. 2001 Acrocentric chromosome disomy is increased in spermatozoa from fathers of Turner syndrome patients.. *Human Genetics* 108 (6):499-503
- STENGERS, I., 1997. Is there a women's science? In: *Power and Invention* (Isabelle Stengers), pp. 123-130, Minneapolis: The University of Minneapolis Press.
- SWERDLOW, A. J.; HERMON, C.; JACOBS, P. A.; ALBERMAN, E; BERAL, V; DAKER,M; FORDYCE, A & YOUNGS, S. 2001 Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. *Ann Hum Genet*, v.65: 177-188.
- SYBERT, V. P. 1995 The adult patient with Turner syndrome In: *Turner Syndrome in a Life-span Perspective. Research and Clinical Aspects* (K. Albertsson-Wickland e M. Ranke, eds.): 205-218, Amsterdam: Elsevier.

- TANNER, J. M. 1990. *Fetus Into Man. Physical growth from Conception to maturity*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- TANRIVERDI, T. A.; HENDRIK, H. J.; ERTAN, A. K.; AXT, R. & SCHMIDT, W; 2001 Hygroma colli cysticum: prenatal diagnosis and prognosis. *American Journal of Perinatology*, 18(8): 415-420
- TESCH, L. G. & ROSENFELD, R. G.,. 1995. Morgagni, Ullrich and Turner: the discovery of gonadal dysgenesis. *Endocrinologist*, vol 5: 327-328.
- TESCH, L. G. 2000, Turner Syndrome in the USA. Workshop report *Clin Pediatr Endocrinol*, 9 n°1:47-51
- THERMAN, E. & SUSMAN, M., 1993. *Human Chromosomes: Structure, Behavior and Effects*. New York: Springer Verlag.
- THOMPSON, M. W.; McINNES, R. R. & WILLARD, H. F., 1993. *Thompson & Thompson. Genética Médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- TJIO, J. H & LEVAN, A 1956 The chromosome number in man. *Hereditas* ,42(46):1-6.
- TROUNSON, A; SHAW, J, &WOOD, C,-1995 In: *Turner Syndrome in a Life-span Perspective. Research and Clinical Aspects* (K. Albertsson-Wickland e M. Ranke, eds.):p 229 , Amsterdam: Elsevier
- TURNER, H. H. 1938 A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus *Endocrinology* 23:566-74.
- UDLER, Y; KAUSCHANSKY, A; YESHAYA, J; FREEDMAN, J; BARKAI, U; TOBAR, A; OKON, E; HALPNER, G J; SHOLHAT, M; LEGUN, C. 2001. Phenotypic expression of tissue mosaicism in a 45,X/ 46,X,dicY(q11.2) female. *American Journal of Medical Genetics*. Sep 102 (4): 318-23.

van PAREREN, Y.; de MUINCK KEISER-SCHRAMA, S. M. P. F; STIJEN, T.; SAS, T. C. M.; DROG, S. L. S. & THE DUTCH ADVISORY GROUP ON GROWTH HORMONE, 2002. Effect of discontinuation of long-term growth hormone treatment on carbohydrate metabolism and risk factors for cardiovascular disease in girls with Turner syndrome. *Journal Clinical Endocrinology & Metabolism*, Dec ,87 (12):5442-48.

PERP, M. S & SIMPSON, J. L 1987 Abnormal sexual differentiation and neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet*.25:191-218

WEISS, L. 1971 Additional evidence of gradual loss of germ cells in the pathogenesis of streak ovaries in Turner's syndrome. *Journal of Medical Genetics* 8: 540-544.

WILHELM JOHANNSEN CENTRE FOR FUNCTIONAL GENOME RESEARCH., 2003. www.sund.ku.dk, Out. 2003.

WILKINS, L. 1965 The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence 3^a ed. Springfield: Charles C. Thomas.

WRIGHT, P., 2001. JOE HIN TJIO: The man who cracked the chromosome count. *The Guardian*.11 December 2001, www.tccusa.org-www.eicaa.org, 10/06/2003.

YINN, A 2001 The X Chromosome and the Ovary *J Soc. Gynecol Invest* 8, S34-S36.

Anexo 1

Entrevista com Dr. José Carlos Cabral de Almeida

Monica Jung (M J). - Estou começando a entrevista com o Dr. José Carlos Cabral de Almeida. Hoje é dia cinco de junho de 2003.

Eu gostaria de conversar com você sobre o artigo que foi publicado no *Lancet*, em 1959. Mas, para começar queria que você me falasse sobre sua ida para Londres.

José Carlos (J.C.) - Eu fui pelo *British Council*. A minha intenção inicial era trabalhar com o Raymond Greene. Tive a oportunidade de receber um convite para jantar na casa do Dr. Oliveira Coutinho. Lá encontrei o professor Lawson Wilkins, o grande professor Wilkins, o autor do livro "*The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*".

M. J. – Sim, conheço o livro do Wilkins. Você foi para estudar endocrinologia?

J.C. – Sim, fui para estudar endocrinologia.

Foi um jantar muito agradável. E foi após esse jantar que tive a oportunidade de conversar, em particular, com o Wilkins. Foi quando ele me disse: "José Carlos, você não vai trabalhar com o Raymond Greene. Você vai trabalhar com Peter M. F. Bishop, no Guy's Hospital, que tem um excelente nível de qualidade e de pesquisa. Ele é meu amigo pessoal e eu tenho o maior prazer em recomendá-lo". Então, eu resolvi não mais trabalhar com o Raymond Greene. Aliás, o que mais me entusiasmava em relação ao Greene é que ele era irmão do Graham Greene, um escritor que eu adoro.

M. J. – É mesmo? Eu não sabia.

J.C. - O Wilkins, então, indicou-me para o P M F Bishop, que era o endocrinologista mais renomado da Inglaterra. E para o Guy's Hospital, um hospital extraordinário, tradicional, com uma estupenda Escola de Medicina.

Fui para lá e logo que cheguei comecei a trabalhar em endocrinologia. Fui com uma bolsa em endocrinologia.

Um dia uma pessoa extraordinária, por quem tenho uma admiração enorme, Paul Polani chegou no serviço e perguntou: "Quem foi que fez a observação dessa paciente com síndrome de Turner?". Alguém lhe respondeu: "Foi o Dr. José Carlos Cabral de Almeida, um bolsista que está trabalhando conosco". Então ele disse: "Eu quero conversar com ele". E veio conversar comigo. Eu tinha uma admiração enorme por ele, porque é realmente um gênio. Ele me perguntou: "Olha, José Carlos, você quer trabalhar comigo?". Eu respondi: "Claro que eu quero trabalhar com o senhor." Foi assim que comecei a trabalhar com o Polani.

Fiquei encarregado de rever todas as fichas de pacientes com síndrome de Turner; de estudar os dermatóglifos destas pacientes; de contar e analisar a distribuição dos *nevus*, sua localização nas mãos, nos dedos, no corpo.

Tive que fazer uma prova com o Polani sobre duzentos núcleos de cromatina de Barr, na qual teria que acertar todos. Uma vez, adquirida essa experiência, começamos a trabalhar juntos. Nessa ocasião, eu já sabia que o trabalho com cromossomos, na síndrome de Turner, era

fundamental, pioneiro. Não só por estar relacionado à endocrinologia, mas, especialmente, a um novo campo da medicina e da genética clínica: a citogenética.

A cabeça de tudo, obviamente, foi o Polani. O professor Charles Ford era o chefe do Medical Research Council, pertencente a Radiobiological Research Unit, que trabalhava com radiobiologia.

M. J. – O professor Ford?

J.C. - O Ford, que era famosíssimo, pesquisava no Atomic Energy Research Establishment, em Harwell. Era ele quem fazia as culturas de tecido. Apesar de todo o trabalho ter sido criado pelo Polani foi, contudo, executado por ele em parceria com Kenneth W. Jones, uma pessoa encantadora, um *real gentleman*. Eu e o meu amigo Briggs trabalhávamos com a parte clínica. Foi assim que tudo começou.

M.J. - O Polani era endocrinologista? E qual eram as especialidades dos outros?

J. C. - O Polani era neurologista, cardiologista, pediatra, geneticista... Era um dos mais importantes nomes a trabalhar com o quê, naquela época, se chamava *cerebral palsy* – paralisia cerebral. Ele preenchia todas essas especialidades.

M. J. - E Jones ?

J. C. - O Jones trabalhava junto com o Ford. Repara bem: o Ford e Jones são Phd; os outros são todos Md, médicos. Briggs era o meu *senior*. A hierarquia era: o Bishop, chefe do serviço de endocrinologia, o Briggs e depois eu.

M.J. - O Briggs era pediatra?

J. C. - Não. Ele fazia clínica.

M. J. - Clínica Médica?

J. C. - Clínica, mas estava trabalhando em endocrinologia. Era o meu *senior*.

Quando eu tinha completado cerca de quatro meses serviço... Isso é o que eu acho extraordinário na Inglaterra ! Por estar participando há uns cinco meses de um trabalho – no qual trabalhei ativamente como pesquisador clínico, que sempre fui –, eles me consideraram como colaborador num artigo dessa importância. Eu acho que só aconteceria na Inglaterra. Não conheço nenhum outro lugar, no qual isso pudesse ocorrer.

M. J. – O reconhecimento do trabalho de uma pessoa?.

J. C. – Positivamente. Nunca na França, nem nunca na Itália. Nunca. Jamais!

M. J. – E nos Estados Unidos, como seria?

J. C. – Nos Estados Unidos, talvez, até um pouco mais. Num certo sentido, lá é até melhor. Mas, num trabalho dessa relevância, acho que só na Inglaterra. Afinal, tratava-se de um trabalho pioneiro.

E tem mais. Uns quatro meses após a minha chegada, o P M F Bishop teve que se ausentar e Briggs estava de férias. Então, eles quiseram que eu chefiasse o serviço de endocrinologia. Tive que fazer umas provas e um seguro. Chefeei, portanto, o serviço de endocrinologia durante o mês de férias do Briggs. Foi uma época riquíssima de informação. Aprendi muito com o Polani.

Na realidade, eu sempre gostei muito de genética, mas eu ainda não havia me aprofundado nela, aliás como quase ninguém nessa época. Foi com o Polani que aprendi praticamente tudo.

M. J. - De genética?

J. C. - De genética, de raciocínio clínico, de método de raciocínio médico, de discernimento, de rigor em termos de investigação, de rigor em termos de interpretação dos resultados. Tudo isso, eu acho, aprendi a desenvolver com ele.

Lá comecei como endocrinologista. Estive, naquela ocasião, fazendo metabolismo basal e iniciei a captação de iodoradioativo no serviço. Propus que se começasse a usar a captação como método de investigação tireoidiana.

M. J. - Você trabalhava na endocrinologia e fazia pesquisa também?

J. C. - Na endocrinologia, mas fazendo pesquisa no departamento do Polani.

Foi na mesma ocasião, mais precisamente em abril, que fui trabalhar com a extraordinária Deborah Doniach, quem descobriu junto com Ian Roitt a etiologia imunológica da tireoidite de Hashimoto.

Foi uma época muito fértil! E eu tive a oportunidade de trabalhar com duas pessoas gênias: Polani na genética e Doniach na tireoide.

M. C. - Eu sou endocrinologista. Essa relação entre endocrinologia e genética é algo que acho interessante. Eu até pensava que a maioria dos autores do artigo fossem endocrinologistas.

J. C. - O P M F Bishop era. O Briggs trabalhava em endocrinologia também, mas depois passou a se dedicar à clínica médica.

M. J. - Você acha que a endocrinologia, naquela época e naquele serviço, foi importante para o desenvolvimento da citogenética ?

J. C. - Claro. Só aconteceu porque havia um endocrinologista tão bom como o Bishop. Eu pessoalmente não gostava dele, mas era um extraordinário endocrinologista clínico. Ele me ensinou muita coisa. Era pomposo. Acho que seu sonho era ser *sir*, mas não conseguiu. Tinha uma experiência clínica! Nunca vi ninguém com uma experiência clínica, de endocrinologia, como a que ele tinha, talvez só o Shermann. Ele me disse coisas muito importantes e uma delas foi: "José Carlos, você sempre tem que tomar cuidado com o cliente antigo. O cliente antigo com diagnóstico de uma doença endócrina, você considera que o diagnóstico está estabelecido, pronto. Não esqueça que esse cliente, contudo, pode vir a apresentar uma nova endocrinopatia em cima daquela ou uma nova patologia. Então, o cliente antigo, com quem você tem uma relação mais íntima, mais próxima e com um diagnóstico já realizado, é aquele que você tem que estar sempre mais alerta".

M. J. - Tem sempre que estar revendo, não é?

J. C. - Revendo sempre. Porque nossa tendência é ficar fechando o diagnóstico, não pensar na possibilidade de um outro que venha ficar associado, não necessariamente como uma consequência daquele diagnóstico inicial, mas que esteja a ele associado. Agradeço muito ao Bishop pelo conselho que me deu, apesar de achá-lo muito *pompous*, muito chato.

M. J. - Isso é superatual. Mas, o que estava acontecendo na época? O que estava sendo publicado? O que você considera que foi importante?

J. C. - A grande revolução foi exatamente o início da citogenética. Lejeune, por exemplo, havia descrito a etiologia da síndrome de Down que, na realidade, não era uma endocrinopatia, mas que, naquele tempo, alguns consideravam como pseudo-endocrinopatia.

M. J. - Era considerada uma pseudo-endocrinopatia?!

J. C. - Chamava-se "pseudo-endocrinopatia", "falsa endocrinopatia". Claro que se sabia da associação da síndrome de Down com hipotireoidismo. Mas era associação, não etiologia. Então, o Lejeune descreveu a etiologia da síndrome de Down e a Patricia Jacobs descreveu a de Klinefelter. Se você ler os três trabalhos, verá, na realidade – e digo isso com a profunda admiração que tenho por eles - que o trabalho da Patricia nada mais é do que a constatação da correlação entre o cariótipo XXY e Klinefelter e o de Lejeune, a trissomia do 21 e a síndrome de Down que era chamada de mongolismo, ou idiotia mongol.

Agora, se você vir, o trabalho do Polani é inteiramente diferente. Não é só a constatação do XO na síndrome de Turner. Tem toda uma evolução extraordinária, atualíssima em tudo, quase profética em relação ao que estamos vendo hoje. Os outros dois trabalhos são só uma constatação.

Mas, voltando ao P M F Bishop, tenho que enfatizar que era o melhor endocrinologista da Inglaterra. Assim como o Wilkins, que me recomendou a ele, foi o maior endocrinologista infante juvenil que já houve até hoje. Foi o mestre de todos os grandes endocrinologistas pediátricos da segunda metade do século XX.

M. J. – Tem razão. Ele foi o mestre de todos eles.

J. C. - Seu livro era considerado a Bíblia da endocrinologia infante juvenil. Acho que se intitula *Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*. Ele era a maior sumidade.

Quando fui indicado para o Bishop o que eu não sabia é que encontraria o Polani. Essa foi a grande dádiva, o grande presente que eu recebi!

Porém tem uma outra coisa muito importante, que de certa forma se relaciona muito ao Brasil. Eu não sou muito ufanista, você sabe. Mas, veja: o primeiro trabalho sobre o que se chamava *nuclear sexing* em Turner, foi do Décourt, realizado em São Paulo.

M. J. – Você está se referindo ao Luciano Décourt?

J. C. - Que era um endocrinologista e uma pessoa muito chique, muito elegante. Eu gostava muito dele. Seu trabalho, em 1954, foi o primeiro sobre esse assunto, junto ao de Polani, Hunter e Lennox. Todos foram publicados na mesma época.

M. J. - E aí deram o nome de *nuclear sexing*?

J. C. - É. O Polani foi o primeiro a propor a troca dessa denominação para *chromatin*. E foi, justamente, no nosso artigo. É um grande homem. Anteriormente o que havia acontecido de extraordinário, de grande importância, foi a descoberta, por Barr e Bertram, nos gatos, da diferença da cromatina nuclear nos sexos.

M. J. – Foi nos gatos?

J. C. - Foi nos gatos: a diferença entre as células do sexo feminino e do sexo masculino. A feminina tinha uma cromatina na periferia, que não existia no sexo masculino.

M. J. – Quando foi isso?

J. C. – Barr ? Acho que foi em 1949.

M. J. - O Polani tinha publicado, em 1956, um trabalho muito importante. Me fale um pouco desse trabalho.

J. C. - O grande interesse do Polani sempre foi malformações congênitas, retardo mental e determinação sexual. O que, aliás, eu herdei dele, porque toda a minha carreira de pesquisador clínico foi baseada também nisso. E o Polani tinha observado, com aquela perspicácia extraordinária e profunda experiência clínica, que a coarctação da aorta, por exemplo, em indivíduos sexualmente normais, era mais comum no sexo masculino e nas pacientes com síndrome de Turner. Ele começou a suspeitar que as mulheres com Turner, talvez, não fossem nem XY, nem XX, mas, provavelmente, XO. Depois ele foi estudar daltonismo. Este estudo demonstrou que a frequência de daltonismo na síndrome de Turner era semelhante ao da população masculina. Ele observou que as meninas, com síndrome de Turner daltônicas, tinham pais que não eram daltônicos. Consequentemente, concluiu que as mães eram as portadoras do daltonismo. Eu, até, trabalhei muito com daltonismo na síndrome de Turner. Eu fazia as prova de daltonismo usando as placas de Ishihara. Tem até um quadro de Ishihara lá no IEDE que nós usávamos muito.

M. J. - Eu nunca vi.

J. C. - Há muito tempo que não se usa. Mas, naquela época nós usávamos muito. É aquele que era utilizado no exame do DETRAN, para a obtenção da carteira de motorista. Todo mundo tinha que ver aqueles números camuflados.

M. J. - Eu sei.

J. C. - Então, ele constatou que o daltonismo era mais frequente na síndrome de Turner e como os pais não eram daltônicos, obviamente, as mães eram as portadoras. Isso era uma indicação também que as meninas, provavelmente, poderiam ser XO. E isto está muito bem escrito no trabalho. Logo no terceiro parágrafo, ele propõe: “Dois *approaches* ao problema da identificação dos cromossomos sexuais na síndrome Turner se sugeriram: observação citológica direta e estudo de daltonismo que é um caracter ligado ao sexo, recessivo, e um marcador do cromossomo X”.

Os resultados mostraram: primeiro, na citologia que elas eram cromatina negativa - o *nuclear sexing* daquela época, que depois ele propõe seja mudado - e, em segundo, a frequência do daltonismo, reforçando a possibilidade que elas fossem XO.

E, naqueles tempos, o diagnóstico citogenético era em células obtidas por punção de medula óssea.

M. J. - Era medula, eu li no artigo.

J. C. - Fazia-se a cromatina em biopsia de pele.

M. J. - Era tudo mais difícil, não é?

J. C. - Ah, muito mais, pelo amor de Deus!

Mas, tudo isso foi graças ao trabalho do Tjio e Levan que conseguiram mostrar que o número dos cromossomos humanos era 46 e não 48, como até então se acreditava. As preparações das culturas celulares eram obtidas usando colchicina, solução hipotônica e *squash*. Pegava-se duas lâminas e apertava-se uma contra a outra, espalhando, assim, os cromossomos. Você visualizava e fazia a contagem.

M. J. - O trabalho deles foi publicado em 1956, não foi?

J. C. - Foi. Foi em 1956 que se caracterizou o número de cromossomos humanos.

Na realidade, o que aconteceu de muito importante, nessa ocasião, foi a citogenética: Tjio e Levan, Lejeune, Jacobs. Polani, Mary Lyon, Ohno. Esses foram os pesquisadores mais importantes: Mary Lyon com sua teoria de inativação e, antes, pouco antes dela, o Ohno com o estudo do cromossomo X. Esses foram os grandes trabalhos revolucionários.

M. J. - O do Ohno foi sobre o quê?

J. C. - Foi sobre o cromossomo X. Ele demonstrou que a conservação filogenética dos genes do cromossomo X está presente em todas as espécies.

M. J. - Eu conheço o trabalho da Mary Lyon, mas não o do Ohno.

J. C. - Mas, voltando ao nosso artigo. Essa menina do caso que relatamos, examinei-a pessoalmente, assim como sua família. Eu pegava um trem, porque eles moravam numa cidadezinha distante uma hora e meia de Londres. Tanto ela como seus pais eram muito simpáticos e cooperaram muitíssimo. Quem ficou encarregado da parte clínica dela fui eu.

Esse tipo de trabalho eu fazia aos sábados, pela manhã, de forma alternada. Ou seja: num sábado eu visitava os pacientes em suas casas e no sábado seguinte ia, geralmente, para o hospital às oito e meia, nove horas e ficava lá analisando os dermatóglifos, contando as cristas dérmicas.

M. J. - Ela era uma paciente diferente?

J. C. - Não. Era uma Turner. Era uma Turner e, ao mesmo tempo, era muito querida por todos nós. Na realidade, era uma menina adolescente. Ela tinha 14 anos. E nós queríamos logo realizar o estudo e ela, como já falei, colaborou muitíssimo.

M. J. - José Carlos, eu gostaria de que você falasse daquela parte da discussão do artigo que trata dos espermátocitos primários, considerados ambivalentes.

J. C. - Essas alterações eram ainda mais difíceis. Você vê, nas referências, que o trabalho é do Ford com o Hamerton. Os dois trabalharam juntos, mas depois o Hamerton foi para o Canadá. E sabe para se dedicar a quê? Um de seus trabalhos mais importantes foi sobre a cabra mocha.

M. J. - Ah, é? Que coincidência.

J. C. - Nada é coincidência. Nada. A gente sabe disso. O que é legal foi a revolução que os trabalhos provocaram no que diz respeito à drosófila. Aquilo que se esperava como modelo da drosófila era exatamente o oposto. A drosófila XO e a drosófila XXY. A drosófila XO que resulta de uma relação entre um autossomo e X, é um macho estéril. E a drosófila XXY é a fêmea fértil.

M. J. - Eu achei interessante o fato do artigo propor uma mudança de nomenclatura no que tange à síndrome de Turner, especificamente, parar de chamar *nuclear sexing*, cromossomicamente masculina ou geneticamente masculina.

J. C. - Essa era uma grande preocupação do Polani, porque além de ser um cientista extraordinário, um clínico magnífico, ele era um humanista. Era um homem de uma cultura fantástica! Ele se preocupava muito com suas pacientes, sem paternalismo. Nunca paternalizando, mas sempre cuidando delas. Então ele achava que o termo *nuclear sexing* não só era cientificamente errado, porque, na realidade, não se podia deduzir daí qual era o sexo, qual o padrão de cromossomo sexual que as pacientes com Turner tinham...

M. J. - Não ajudava a resolver a questão, não é?

J. C. - Não. Primeiro, cientificamente, estava furado, porque *nuclear sexing* não permitia saber se era XO ou XY; se era XXY ou XX. Não se podia saber. E além disso tinha uma conotação séria, pois as pacientes ao lerem *nuclear sexing* positivo ou negativo poderiam se melindrar. Isso iria confundir mais ainda a cabeça daquelas meninas.

M. J. - Acho importante essa preocupação com os pacientes. Então, você é um geneticista clínico...

J. C. - E endocrinologista.

M. J. - Mas, o que você acha que é ser um geneticista clínico? Como é ser um geneticista clínico?

J. C. - Eu penso que, antes de mais nada, para ser geneticista e endocrinologista, para ser ambos, eu tenho que ser médico. E é isso que eu sou.

Eu acho que, por exemplo, um pianista pode preferir tocar Brahms, mas tem que saber tocar Tchaikovsky, Chopin, Berlioz..., entende? Considero isso uma lição: antes de ser endocrinologista e geneticista, eu sou médico. E gosto sempre de me colocar como médico. Genética e endocrinologia são as coisas que eu prefiro fazer. Mas o meu raciocínio, a minha identidade, sempre será a de médico.

M. P. - Os médicos atualmente deparam-se com trabalhos que falam de citogenética molecular, biologia molecular e etc. E eles ficam se perguntando: "Para que serve isso?". O que você pensa a esse respeito?

J. C. - Não se pode fazer nenhuma especialidade, hoje em dia, sem conhecer genética, seja ela qual for. Especialmente a endocrinologia. E mesmo dentro da endocrinologia, o campo da biologia molecular é tão imenso que você tem que se dedicar a certos tópicos. Por exemplo há pesquisadores brasileiros extraordinários, trabalhando com endocrinologia e diferenciação sexual, como aquela excelente endocrinologista de São Paulo, a Ana Cláudia Latrônico, que faz um trabalho lindíssimo com receptores de LH, FSH e etc...

M. J. - Receptor de androgênios?

J. C. - Como testitoxicose. Tem outro grupo em São Paulo que trabalha muito com genética de tumor de tireóide. Agora, para se fazer qualquer especialidade, hoje em dia, sem conhecer biologia molecular, é impossível. Eu acho que especialmente em endocrinologia.

Eu penso que as pessoas estão perdendo o medo. O problema fundamental é que as pessoas sempre têm muito medo da genética. Elas consideram, em primeiro lugar, que em genética, você não pode fazer nada para o paciente, o que já corta o barato de poder ajudar ou curar. Isso é uma simplificação e uma ingenuidade. Ao mesmo tempo, na minha opinião, esse argumento é uma desculpa para a inércia intelectual que não aceita desafios. Em segundo, o glossário, os termos usados, é algo que intimida as pessoas. Elas não têm intimidade com aqueles termos, aí preferem passar por cima. Então, o que se quer? Ler o caso clínico, ler o *abstract*, mas o desenvolvimento do raciocínio e porque foram executadas aquelas técnicas moleculares não interessa. Mas, também existe o contrário. Pessoas que só se interessam pela parte molecular e, o que é mais grave, baseiam seus trabalhos nos diagnósticos feitos por clínicos. A inter-relação entre o clínico e o geneticista, ou entre o clínico e o biólogo molecular, tem que ser estreita, extremamente estreita. Porque, se você vai trabalhar com uma doença para detectar o gene deve ter a certeza de que o paciente tem aquela doença. E se é dismorfologia, então! Você pega um grupo: 70% tem essa mutação. E o que tem os outros 30%? Será que o gene estudado é realmente o gene promotor? Será que o diagnóstico clínico não foi correto? Eu gosto sempre de frisar isso.

Agora, saiu uma carta no *Nature Genetics*, assinada pela J. Hall, clamando ser indispensável a colocação do resumo clínico dos pacientes em todos esses novos trabalhos, caracterizando *locus* ou clonando e sintetizado os genes.

E eu me lembro de um episódio muito curioso. Foi em 1991, num congresso mundial de genética, em Washington, no qual você também estava. Fui conversar com um grande biólogo molecular, *expert* em determinação sexual, e perguntei-lhe o que achava sobre a cabra mocha como modelo. Ele não tinha noção do que se tratava. Noção. Aí fui falar com uma pessoa que gosto muito, respeito muitíssimo e disse: "Fiquei tão espantado! Afinal de contas, ele só conhece biologia molecular?". Ela me respondeu: " 'Só molecular' ”.

M. J. - Essa correlação que você falou do geneticista clínico com a biologia molecular, eu acho que pode ser levada também para a endocrinologia.

J. C. - Isso é medicina. O importante é o seguinte: não se atemorizar com os novos conhecimentos. Pelo contrário, deve-se cada vez mais tentar integra-los ao que você já conhece. Eu sempre digo algo que em endocrinologia clínica, então, é muito comum. Eu sempre me debato contra isso. Na endocrinologia clínica, em termos de tratamento, em termos de conduta diagnóstica, há muito tempo confunde-se a palavra atualização. O que eu chamo de atualização é uma coisa e modismo é outra. Então: " Punção de biopsia, PAAF de um nódulo tireoidiano é esclarecedora". Não: uma punção de agulha da tireóide é indicadora, não esclarecedora. E freqüentemente é pseudo tranquilizadora, como em vários exemplos que eu tenho, nos quais a punção foi ótima, "ausência de malignidade" e tal... e, na realidade, depois da minha teimosa indicação de cirurgia confirmou-se a malignidade. Existem esses dogmas recentes: "Isso serve para isso". Não é não. Isso é mais novo, mas não serve para isso ou não substitui isso. Isso tem que ser mais isso e mais aquilo. É óbvio que eu estou comentando, mas em endocrinologia, repito, isto é muito comum.

M. J. - Muito comum. Mas, talvez porque você conviva mais com a endocrinologia. E também porque a endocrinologia é muito ampla.

J. C. - Endocrinologia é o mundo. Mais ampla que a endocrinologia só tem a genética.

M. J. - O que você acha da importância da citogenética e da citogenética molecular?

J. C. - Até hoje acho que a citogenética é um campo extraordinário para a medicina, para o diagnóstico e para a orientação. É óbvio que passou por diversas fases. A primeira fase, aquele *boom* incrível, com os trabalhos iniciais, quando se começou a descrever todas as síndromes: Patau, Edwards, XXX, enfim, as anomalias estruturais. Aí o grupo do De Grouchy foi formidável com sua descrição clínica soberba. É um prazer ler os quadros clínicos descritos por De Grouchy! Ele, realmente, é o único autor, trabalhando com dismorfologia, que não precisa lançar mão de fotografias, tamanha é a nuance, a minúcia, a capacidade de exposição de cada detalhe e a qualidade literária da redação.

Logo após esse *boom* aconteceu a aplicação da citogenética em vários campos tais como: radiobiologia, malformações congênitas, câncer, aberração sexual... Muito bem. Depois surgiu a biologia molecular. A biologia molecular foi um avanço além da citogenética, é claro. Ela corresponde a uma nova fase de revolução, o que não permite desvalorizar ou desprezar a citogenética. Pelo contrário, inclusive, há a aplicação da própria biologia molecular dentro da citogenética. A utilização da citogenética molecular nada mais é do que um avanço na citogenética. Como, primeiro, a citogenética era coloração convencional e só depois, na década de 70, é que apareceram as bandas: banda Q, banda G, banda R, fluorescências... A citogenética foi progredindo cada vez mais, de tal forma que houveram diversas reuniões para propor um sistema de nomenclatura dos cromossomos humanos, tendo sido a primeira realizada em Denver, sob a orientação do prof. Charles Ford, em 1960. Em 1976, no Congresso Mundial de Genética, no México, propôs-se um comitê de pesquisadores eleitos pela comunidade científica internacional e, em 1977, em Estocolmo, criou-se o *International System for Human*

Cytogenetics Nomenclature (ISCN). Participei como membro deste comitê de 1986 a 1996. No ano de 1994, na cidade de Memphis, com Felix Mitelman na função de *chairman*, elaborou-se a nomenclatura atual que abrange todos os resultados das reuniões anteriores e as recentes técnicas como a da hibridização *in situ* fluorescente (*Fish*).

Atualmente, pode-se afirmar que a biologia molecular veio agregar mais recursos à citogenética e não acabar com ela. Você vê a aplicação em tudo, em fertilização *in vitro*, em câncer... Como é que você vai fazer pesquisa de câncer sem a citogenética molecular?

Há também que lembrar o grande número de aberrações cromossômicas cujos genes foram localizados e/ou posteriormente clonados, graças ao que Tommerup, um grande pesquisador, chamou de “citogenética mendeliana”. Na realidade, foram as aberrações cromossômicas que indicaram que determinados genes, provavelmente, estariam em certas regiões. Dessa forma foi possível mapear quebras, translocações e etc. Foi também Tommerup quem usou a denominação de “mosaicismo dinâmico”, para responder perguntas, tais como: por que um anel de 13 resulta em retinoblastoma? E por que um anel de 22 pode resultar em meningioma? Isso acontece porque aquele anel, nas suas divisões, rompe-se de repente, perdendo genes, por exemplo, um gene de supressão tumoral resultando na perda da heterozigose, permitindo a instalação do processo neoplásico.

M. J. - E sobre o artigo há mais alguma coisa que você gostaria de dizer?

J. C. - Não. Eu fui rever outro dia o artigo.

M. J. - O artigo é muito bonito.

J. C. - É lindo, lindo. Porque é bem escrito e tem toda uma seqüência. E eu acho que vale a pena compará-lo com os outros dois artigos, o do Lejeune e o da Jacobs. É claro que o artigo do Lejeune foi fundamental, mas foi somente uma observação. Não desvalorizo, de jeito nenhum. Para mim foi fundamental, mas foi uma observação. Não tinha a riqueza de elaboração que tem o do Polani.

M. J. - E essa seqüência que você fala não é algo comum de se achar nos artigos daquela época. Me parece mais algo de hoje. Essa seqüência que é expor o raciocínio, não é?

J. C. - Raciocínio é a coisa mais importante. A coisa mais importante que podemos fazer para continuar é raciocinar.

M. J. - É o que nós não podemos perder.

J. C. - O que temos que fazer é isso. Eu não sei, por exemplo, o que chamam de “medicina baseada em evidências”. Eu acho isso *bullshit*. Para mim é raciocínio. É evidência e raciocínio. Isso aqui leva àquilo, e aquilo a outra coisa e assim por diante... Quer dizer, a história. Sempre digo que o ato médico não começa na anamnese; o ato médico começa na identificação do paciente: nome, idade, onde nasceu, profissão, profissão dos pais... Aí começa o ato médico. Após a anamnese vem o exame físico. E depois do exame físico, vamos ver os exames complementares a serem solicitados.

M. J. - Isso é uma coisa, dentre tantas outras, que aprendi com você. Eu lembro que você sempre falou: “Eu sempre faço a identificação dos meus pacientes”.

J. C. - Sempre.

M. J. - Porque, muitas vezes, você atende pacientes que já vêm com a ficha pronta. E eu sempre faço isso também.

J. C. – Faço por duas razões: primeiro, porque acho que a identidade é a coisa mais importante que se tem. Eu não vou deixar que a identificação com o meu paciente, seja estabelecida através de outra pessoa. Não quero *corner*. E segundo, porque, durante o processo de identificação, você já colhe elementos com os quais vai começar a trabalhar: como o cliente responde, hesita e tudo mais. Isso faz parte. E, em medicina, para mim, a condição mais importante é ouvir. Ouvir e perguntar.

Amarino Oliveira, meu mestre querido em radiologia, porque eu fiz um curso de radiologia quando me formei tem uma história que gosto de lembrar. Nosso contato sempre foi muito estreito, porque eu ia muito com Shermann fazer conferências sobre radiologia nas pseudo endocrinopatias. Em realidade, as pseudo endocrinopatias já eram uma indicação do que eu queria: todas as coisas que não eram endócrinas, mas pareciam endócrinas. Tínhamos síndrome de Down, acondroplasia, mucopolissacaridoses...

M. J. - Tudo por causa da baixa estatura?

J. C. - Claro. E o que mais? Tínhamos formas de retardo mental. Tudo dentro de um grupo que a chamávamos de pseudo endocrinopatias. Malformações congênitas, entendeu?

O Amarino, que considero uma pessoa fantástica, foi, para mim, um dos grandes nomes dessa fase. Ele, atualmente, é o chefe do serviço de radiologia do Hospital Samaritano. É uma pessoa dotada de uma cultura vastíssima. E essa história dele eu considero exemplar. Uma vez um grande empresário, um empresário muito legal, conversando com ele, disse: “Professor Amarino, eu vou fazer uma coisa com senhor, quase como se fosse uma caricatura. Com todos esses aparelhos novos que existem, imagine se o senhor só tivesse dinheiro para comprar um. Em qual o senhor investiria?”. O Amarino respondeu assim: “Eu iria colher a história do paciente para depois escolher qual o aparelho”.

M. J. - A história é fundamental.

J. C. - E tem uma outra coisa que queria frisar. Papai me ensinou muitas, várias coisas. E uma das coisas mais importantes que me ensinou foi: “Oh, filho, em medicina: afeto, cultura e rigor. E não fazeres uma concessão, porque na segunda não serás mais um terapeuta: serás um cúmplice. Não serás mais um terapeuta; passarás a ser um cúmplice. Não te incomodes em perder o cliente. O doente que se vá, mas a medicina cá fica”¹. Eu me lembro muito bem.

E outra coisa que também me ensinou foi: “Faz o teu trabalho. Não te preocupes com o que teus colegas estão a pensar. Enquanto eles estão a pensar em ti, tu estais a estudar”.

Em vista disso, as minhas relações sempre foram pessoais. Nunca foram relações, praticamente, institucionais.

M. J. - Isso é importantíssimo.

J. C. - Tem um preço enorme que você paga, mas é uma escolha. E as pessoas que vieram trabalhar comigo também pagaram o mesmo preço. Mas, aí já é outra coisa que não tem nada a ver com o nosso assunto.

M. J. - Tem sim. Eu acho que tudo tem a ver, até o fato de eu estar aqui hoje.

J. C. – É. A nossa tradição, a nossa linha de pesquisa, nos nossos serviços, tanto no IEDE, no Fernandes Figueira, como no Instituto de Biofísica, foi sempre a mesma. Nós trabalhamos com genética clínica. Eu sempre friso que eu sou um pesquisador clínico. A nossa linha sempre foi estudar determinação sexual, diferenciação sexual, malformações congênitas e retardo mental. Eu criei o serviço de genética no Fernandes Figueira, por volta de 1960, e a ele foram-se agregando pessoas. No Moncorvo Filho fazíamos a punção de medula com o Mauro Jardim, um

¹ Toda as vezes que o dr. José Carlos Cabral de Almeida referiu-se a palavras ditas por seu usou o sotaque característico do português de Portugal.

hematologista muito engraçado que me ajudava. Era ele quem punçionava, porque eu não sabia punçionar e se o fizesse, acho que cairia duro no chão.

M. J. - Punção para fazer citogenética?

J. C. - Como eu já disse, fazia-se por medula. Depois é que surgiu a técnica, com Moorhead, permitindo a cultura com linfócitos de sangue periférico.

M. J. - Qual a importância para os médicos de hoje que vão ler esse depoimento, por exemplo, os residentes do IEDE, dessa discussão que estamos tendo?

J. C. - Eu acho que as pessoas têm uma tendência muito grande a se acomodar, no sentido do diagnóstico já pré estabelecido. Isso é muito frequente em genética, especialmente, em dismorfologia. Abre-se a porta, o paciente entra e já se faz o diagnóstico.

M. J. - Na endocrinologia também tem isso.

J. C. - O que é muito ruim. Porque, na realidade, para começar, está se desrespeitando o paciente, pois deixa-se de estabelecer a relação entre você e ele. É como se você estivesse fazendo uma coleção de casos bizarros ou estranhos. E não é essa a finalidade.

O método médico implica no que? No diagnóstico, e existe uma enorme diferença entre diagnóstico e rótulo. Diagnóstico implica em *commitment*, em envolvimento no processo. As crianças que tratamos vão precisar de *follow-up*. E elas têm pais. É aquilo que o Castilla falou. Eu até falava isso anteriormente, mas não tão bonito como ele falou em Porto Alegre: "O geneticista atende a quem? O paciente do geneticista é a família".

Então vejamos: você atende um paciente com doença Hirschsprung, ok? Na anamnese é muito importante perguntar se ele tem parente que tenha sido operado de tireóide. Por que? Pode acontecer o quê? É raro, mas podemos ter Hirschsprung associado a MEN2A, com tumor medular de tireóide. É preciso estar alerta e com a cabeça sempre funcionando. Por isso é importante não fazer pré-julgamento. Não pré diagnosticar e não pré julgar. O paciente abre a porta, entra e então já se pensa: "Esse é um caso de síndrome de Laron, porque tem um rostinho redondinho, é muito pequenininho...". Isso é um equívoco.

Outra coisa que me incomoda muito também é o seguinte: deve-se ir para OMIN, BARAITSER, mas após se exercer ao máximo a capacidade de raciocínio e o conhecimento já adquirido. Aí cruza-se as informações. Agora, acho um ato de covardia intelectual você olhar para o paciente que entrou e estabelecer: "Lábio leporino com polidactilia é...". Considero esse tipo de postura uma "facilitação". Para mim há que se esgotar o conhecimento que se possui, para depois ir buscar a resposta nos bancos de dados *on line*. As pessoas dizem: "Ah, mas é muito mais prático!". Claro que é muito mais prático; sempre foi mais prático colar do que estudar. E daí? É muito mais fácil ler Hamlet em história em quadrinhos.

M. J. - É como seguir um *guideline*?

J. C. - Eu acho *guideline* muito importante, inclusive, para checar a tua onipotência. Mas, seguir o *guideline* porque é um *guideline*, não. Ele serve para orientar, depois que se pensou no que se faria. Acho que sempre houve a tendência de buscar a forma mais fácil de resolver as coisas. E eu sou um *Some Like it Hot*: quanto mais quente, mais complicado, melhor. Minha vida inteira foi assim.

Agora, para mim, o mundo das Turners, cuja riqueza não acaba nunca, ainda continua em formação. Quer dizer, é óbvio que não chega ao acervo de informações eternas que a síndrome de Down nos dá. Eu não conheço nenhuma doença que seja mais generosa, durante tantos anos, em termos de informações, como a síndrome de Down. E, no entanto, você escuta: "Ah, é um Down" e pronto.

M. J. - Você tem toda razão.

J. C. - O que síndrome de Down dá de informações em termos de clínica, oncologia, comportamento, pesquisa histórica, e tudo mais, não pode ser menosprezado. Eu estudo síndrome de Down cada vez mais. Não pode ser, como muitos pensam: "Ah, mas é só um caso de Down".

Outro dia tive a oportunidade de ver uma paciente com síndrome de Down. Era uma menina e a sua responsável a trouxe para mim porque havia a suposição de que tinha tireotoxicose. A menina, realmente, estava com uma grave tireotoxicose: Porém, uma médica que a atendeu tinha dito: "Não se justifica tratar porque ela tem síndrome Down". Bom, porém isso nada tem a ver com trabalho que estávamos discutindo.

M. J. - Você gostaria de acrescentar mais alguma coisa?

J. C. - Repare no último parágrafo do artigo, onde se lê: "Em conclusão deveria ser enfatizado que a paciente XO não pode ser referida como um exemplo de 'reversão sexual', como um 'macho cromossômico' ou como um 'macho genético': ela é uma mulher, com um genótipo anormal." Que economia de palavras! Uma economia que é o anti politicamente correto. Hoje em dia, se faria essa afirmação sob um aspecto totalmente demagógico, tão exuberantemente demagógico, em nome do politicamente correto que, por favor, *include me out*.

M. J. - Esse final é brilhante! Eu li para uma amiga, também endocrinologista, e ela ficou impressionadíssima. "Isso é tão importante!", ela falou.

J. C. - E isso foi em 1959!

M. J. - E é tão importante hoje.

J. C. - Mas tem que ser profético, meu amor. Da mesma forma que o Castilla foi profético ao criar o ECLAMC. Que admiração tenho por ele!

Há uma observação do Vogel que eu gosto muito. Ele, com toda sua elegância e integridade, um dia, me disse: "Olha, José Carlos, eu queria dizer que uso muito uma frase da Gertrude Stein, que você citou em um de seus trabalhos". A frase era: "Uma pessoa chega e faz primeiro, depois os outros vêm e fazem bonito". E, para mim, ela resume bem o significado de trabalhos como os de Polani e Castilla.

Por sinal, antes que eu me esqueça, Harwell era um lugar lindíssimo. Lindo, lindo! O interior da Inglaterra é a paisagem mais bela que conheço. *Pas de Provence*. Eu acho que o interior da Inglaterra é muito mais bonito do que a *Provence*.

Agora o Guy's Hospital e o Middlesex Hospital eram, dentre os hospitais que eu freqüentava, os mais impressionantes. Era no Middlesex Hospital que a Doniach trabalhava com imunologia. A junção da imunologia com a endocrinologia começou em 1954.

M. J. - Foi quando se conheceu os anticorpos antitiroídianos.

J. C. - Foram Roitt e Doniach quem os descreveram. Eu tive a oportunidade de ser amigo pessoal dos meus dois queridos: Polani, com Turner e Doniach com Hashimoto. E a paciente com Turner, freqüentemente, tem Hashimoto.

M. J. - É incrível. Sempre a endocrinologia e a genética. Você disse que primeiramente é médico, mas, sem dúvidas, a endocrinologia e a genética moldaram sua vida profissional.

A SEX-CHROMOSOME ANOMALY IN A CASE OF GONADAL DYSGENESIS (TURNER'S SYNDROME)

C. E. FORD
Ph.D. Lond.

K. W. JONES
Ph.D. Wales

OF THE MEDICAL RESEARCH COUNCIL RADIOBIOLOGICAL RESEARCH UNIT,
ATOMIC ENERGY RESEARCH ESTABLISHMENT, HARWELL, BERKS

P. E. POLANI
M.D. Pisa, M.R.C.P., D.C.H.

J. C. DE ALMEIDA
M.D. Brazil

J. H. BRIGGS
M.B. Lond., M.R.C.P.

OF GUY'S HOSPITAL, LONDON, S.E.1

GONADAL dysgenesis (ovarian agenesis, gonadal dysplasia) is a clinical syndrome usually presenting as a failure of secondary sex characteristics at puberty in girls whose gonads are absent or rudimentary. It is often associated with other congenital malformations such as small stature, digital anomalies, and, more rarely, webbed neck, congenital heart-disease, renal anomalies, intellectual subnormality, and other developmental errors. The more extreme expressions are often referred to as Turner's syndrome.

A considerable proportion of patients with gonadal dysgenesis are chromatin-negative (Décourt, Sasso, Chiorboli, and Fernandes 1954, Polani, Hunter, and Lennox 1954, Wilkins, Grumbach, and Van Wyck 1954), although chromatin-negativity (Barr and Bertram 1949) is an invariable feature of normal males. One possible explanation is that gonadal dysgenesis in man is due to castration while an embryo, since the experimental castration of embryonic rabbits results in the production of animals of female phenotype irrespective of the genetic sex-constitution of the embryo (Jost 1947). However, in abnormal individuals chromatin negativity or positivity ("nuclear sexing") may not necessarily indicate true chromosomal sex (*Lancet* 1956, Polani, Lessof, and Bishop 1956). An alternative explanation for the findings in gonadal dysgenesis might be abnormal sex differentiation following anomalous sex determination in the zygote.

Two approaches to the problem of certainly identifying the sex chromosomes present in Turner's syndrome suggested themselves: direct cytological observation, and the study of colour-blindness, which is a sex-linked recessive character and an X-chromosome marker. The results obtained by the second method agreed with the simple interpretation of the "nuclear sexing" results: chromatin-negative patients with gonadal dysgenesis seemed to have only one X chromosome (Polani et al. 1956). The presence or absence of the Y chromosome could not be determined and it was thought likely that the patients had an XY sex-chromosome constitution, although the possibility that they might be XO was also considered. Danon and Sachs (1957) also suggested that some patients with gonadal dysgenesis might have an XO sex-chromosome constitution; but that other patients might be examples of somatic mosaicism in respect of their sex-chromosome constitution. A study of the blood-groups of three patients with gonadal dysgenesis (Platt and Stratton 1956) supplied evidence that these individuals were not haploid—i.e., were not XO merely because all their chromosomes were unpaired.

Technical developments have recently made it possible to obtain accurate information regarding the somatic chromosomes of human patients, either in bone-marrow cells briefly incubated in vitro (Ford, Jacobs, and Lajtha

1958) or in cells from tissue cultures (Tjio and Puck 1958). In consequence the normal number of human chromosomes and their normal morphology are now reasonably well known. The subject of this report is a chromatin-negative case of Turner's syndrome whose bone-marrow cells proved to contain 45 chromosomes only, instead of the normal number of 46, and whose sex-chromosomal constitution is determined to be XO.

Case-report

The patient presented at the age of 14 with a short stature, primary amenorrhœa, and absence of secondary sex characteristics. In addition she was backward at school.

Family history.—Parents healthy. Father 5 ft. 4 in., mother 5 ft. 2 in. A maternal aunt, who died at the age of 21, was dwarfed and had had only two scanty periods; she was known to have pernicious anaemia. Two brothers 6 and 10 years old and one sister aged 9 were all healthy.

Personal history.—Maternal health good during pregnancy, and delivery normal. Birth weight 5 lb. 4 oz. Early development normal.

On examination; height 51 in., lower segment 25 in., arm-span 50 in. Weight 4 st. 13 lb.

There was slight facial asymmetry, low implantation of the ears, and a small chin. There was a high arched palate, a short broad neck without webbing, slight funnel deformity of the chest, cubitus valgus, pes cavus, and digital deformities. Cardiovascular system normal. Blood-pressure 110/70. Normal femoral pulses. There was no evidence of puberty.

Investigations

Examination of skin biopsy and blood smear showed a chromatin-negative pattern.

Follicle-stimulating hormone positive to 32 mouse units 17-ketosteroids 10.8 mg. per day.

Radiographically chest, heart, intravenous pyelography normal. Radiological assessment of bone age corresponded to the chronological age.

No defect in colour-vision (Ishihara) in patient or parents.

The marrow cells, obtained by a routine marrow puncture, were suspended in a mixture of glucose-saline and serum from the patient herself, and were sent to Harwell for cytological processing. After incubation the cells were exposed to colchicine for one hour, then fixed and stained by the Feulgen procedure. Squash preparations were made and the chromosomes were studied in cells arrested in the metaphase of mitosis by the action of the colchicine.

The chromosomes were counted in 102 cells of which 99 cells were found to have 45 chromosomes only. The remaining 3 cells contained fewer than 45 chromosomes and previous experience suggests that the deficiency is likely to be a consequence of damage to the cells during the making of the preparations. 14 cells were selected for detailed study. In every one of them 4 small acrocentric chromosomes were present, as in a normal female: in a normal male there are 5 of these chromosomes, one being the Y chromosome. All the selected cells also contained 15 medium-length metacentric chromosomes, as in a normal male—a normal female having 16 which include the two X chromosomes (Ford et al. 1958). These observations of themselves strongly suggest that the chromosome constitution is XO.

The individual recognition of the X and Y chromosomes may be a matter of some difficulty. However Tjio and Puck (1958) assert that X and Y chromosomes

the occurrence of non-disjunction in man is thereby strengthened. Non-disjunction has so far been considered as occurring during oogenesis only. Family colour-vision studies in cases of gonadal dysgenesis suggest that it may also occur during spermatogenesis. If an O ovum is fertilised by an X sperm and the resultant individual has a major red-green colour-vision defect, the father should also show the colour-vision defect. But in four families where patients with gonadal dysgenesis (chromatin-negative) have a major red-green colour-vision defect this was not the case (Lenz 1957, Stewart 1958 personal communication; and two of our families, see Bishop et al. 1959). It would appear that in these patients the X-chromosome with the anomalous colour-vision gene was not of paternal origin but was derived from a heterozygous (carrier) mother. These patients have not been examined cytologically, but, if they are XO, it will follow that they developed from zygotes arising from the fertilisation of normal X-bearing ova by sperm carrying neither X nor Y. Such sperm would arise as a result of non-disjunction during spermatogenesis. Evidence that this is by no means unlikely is provided by the observation that X and Y chromosomes are sometimes unpaired at metaphase in first spermatocytes (Ford and Hamerton 1956). Both chromosomes would then be expected to migrate to

the same pole in approximately 50% of the ensuing anaphases.

In conclusion it should be emphasised that the XO patient should not be referred to as an instance of "sex-reversal", as a "chromosomal male", or as a "genetic male": she is a female, with an abnormal genotype.

We wish to thank Dr. P. M. F. Bishop for permission to study a patient under his care. We acknowledge the skilful technical assistance of Mr. G. D. Breckon, Miss P. A. Moore, and Miss S. R. Wakefield.

REFERENCES

Barr, M. L., Bertram, E. G. (1949) *Nature, Lond.* 163, 676.
 Bishop, P. M. F., Lessof, M. H., Polani, P. E. (1959) Memoir no. 7. Society for Endocrinology, London. Ed.: C. R. Austin (in the press).
 Danon, M., Sachs, L. (1957) *Lancet*, ii, 20.
 Décourt, L., Sasso, W. da S., Chiorboli, E., Fernandes, J. M. (1954) *Rev. Assoc. med. Brazil*, 1, 203.
 Ford, C. E., Hamerton, J. L. (1956) *Nature, Lond.* 178, 1020.
 — Jacobs, P. A., Laita, L. G. (1958) *ibid.* 181, 1565.
 — Polani, P. E., Briggs, J. H., Bishop, P. M. F. (1959) *ibid.* (in the press).
 Jacobs, P. A., Strong, J. A. (1959) *ibid.* 183, 302.
 Jost, A. (1947) *C.R. Soc. Biol., Paris*, 141, 126.
Lancet (1956) 2, 127.
 Lenz, W. (1957) *Acta Genetica Medica et Gemellologica*, 6, 231.
 Morgan, T. H., Bridges, C. B., Sturtevant, A. H. (1925) *Bibliog. Genetica*, 2, 1.
 Platt, R., Stratton, F. (1956) *Lancet*, ii, 120.
 Polani, P. E., Hunter, W. F., Lennox, B. (1954) *ibid.* ii, 120.
 — Lessof, M. H., Bishop, P. M. F. (1956) *ibid.* ii, 118.
 Stewart, J. S. S. (1958) Personal communication.
 Swanson, C. P. (1957) *Cytology and Cytogenetics*. (Prentice Hall, Englewood Cliffs, N.J.).
 Tjio, J. H., Puck, T. T. (1958) *Proc. Nat. Acad. Sci.* 12, 1229.
 Wilkins, L., Grumbach, M. M., Van Wyck, J. J. (1954) *J. clin. Endocrin.* 14, 1270.

New Inventions

A PERISCOPIC VIEWER

DURING the study of a postmortem series of bladders, an instrument was constructed to allow the bladder outlet to be seen and photographed from above under measured internal pressures of water.

I thought that, in a modified form (fig. 1), this instrument might be of help to control the degree of tightening during certain retropubic operations on the bladder neck in cases of enuresis and incontinence of urine. The modification has now been completed and used in several anaesthetised patients. It takes the form of a simple periscope of metal tubing with a glass window at each end. Each limb of the periscope is about



Fig. 1—The periscope.

2 in. long and of 1 1/4 in. diameter. The fundus of the bladder is opened and sutured round a grooved flange in the instrument to make a watertight joint. The periscope mirror reflects the image of the bladder-base region vertically. Illumination is by a small electric bulb (fig. 2).

Two tubes are led into the bladder through the instrument. One is used for filling the bladder and the other for manometry. The wires for the electric bulb are contained in a tube with plug-in electrodes as in a stan-

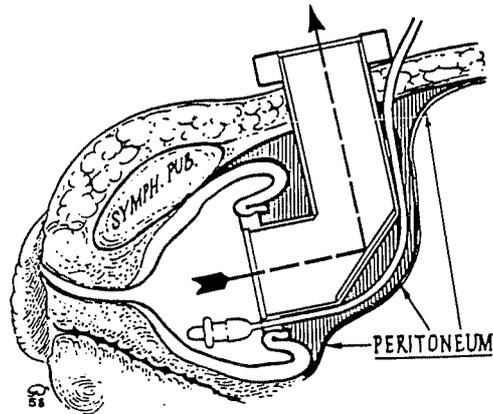


Fig. 2—The periscope in situ.

dard cystoscope of modern type.

With this instrument a view of the bladder outlet can be obtained, and cinéphotography of the bladder neck under measured internal pressures is possible. It can be left in situ, in an attempt to show the correct degree of tightening, while the operation is in progress. If it gets in the way it can easily be removed and reinserted later if necessary. A tied-in cystoscope is not nearly so easy to use, and photography is impossible except with expensive and specialised instruments. With this viewer one can see a wide area of the bladder-neck region as the operation proceeds. The electric bulb can be grossly overloaded for a short time for photography.

It must be emphasised that both the viewer and some of the operations for which it has been designed are still in the experimental stage.

Because of the view obtained, often well down the urethra, it has been modified to contain a movable diathermy electrode for use at the bladder neck and in the posterior urethra.

I am indebted to Mr. George Smyth, the artist at the Royal Victoria Hospital, Belfast, for the diagram.

The instrument was made for me by the Genito-Urinary Manufacturing Company.

S. A. VINCENT
F.R.C.S.

Belfast City Hospital

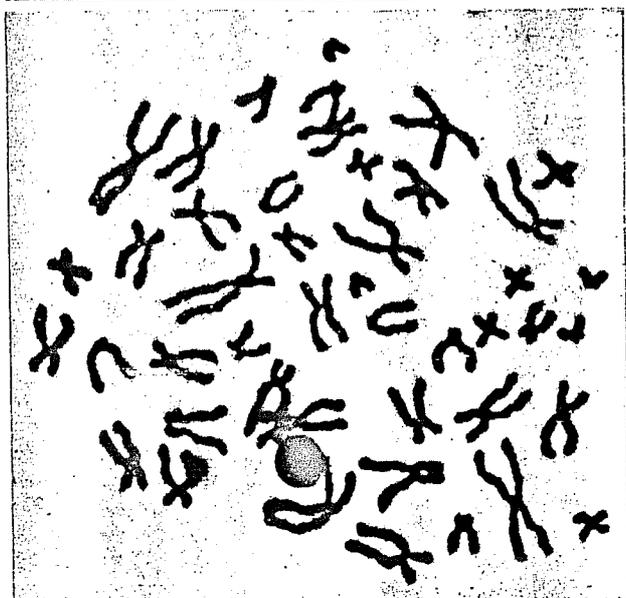


Fig. 1—Chromosomes (45) of the patient with Turner's syndrome discussed in the text. Colchicine-arrested metaphase in a bone-marrow cell. Feulgen squash preparation ($\times 2200$). The round black body is probably an oil droplet.

can be recognised individually in their preparations made from tissue cultures. We agree that the Y chromosome can be distinguished in favourable cells of normal males, but we have not yet been able to identify the X chromosome (or chromosomes) unequivocally in bone-marrow preparations. Nevertheless in many of the selected cells of the present patient it was possible to make a reasonably satisfactory classification of the chromosomes into 22 pairs and one odd chromosome. A photograph of one of these cells is reproduced in fig. 1. In fig. 2 the chromosomes from the same cell are shown arranged in pairs. Suspicion that the odd chromosome is the X is inevitable, but this chromosome and the two members of pair 6 are very similar in length and arm-ratio and their true

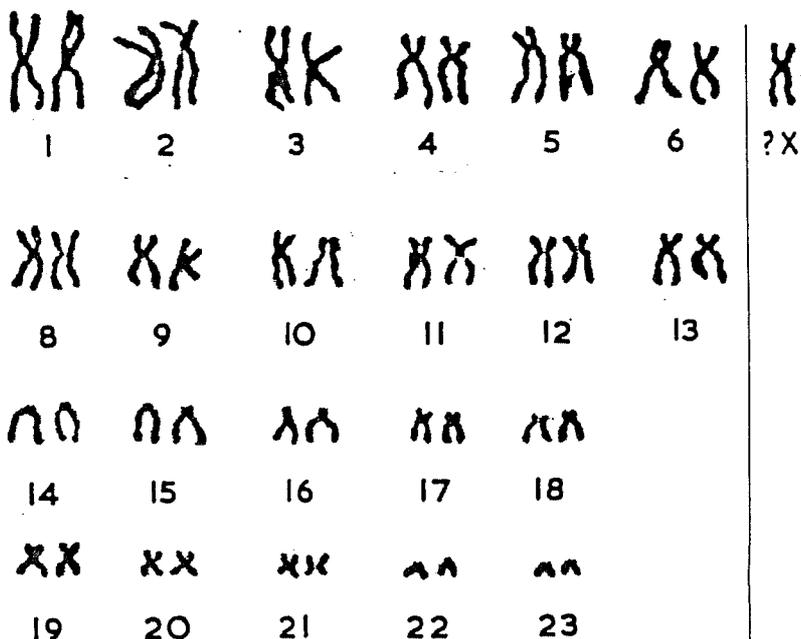


Fig. 2—Chromosomes from the cell shown in fig. 1 arranged in pairs ($\times 2200$).

relationships remain uncertain. The probability that one of the three is X is strengthened by the good agreement of their proportions with those of undoubted X-chromosomes in X-Y bivalents at metaphase in primary spermatocytes (Ford and Hamerton 1956). Experience of numerical chromosomal abnormalities in animals and plants (Swanson 1957) suggests that it is very improbable that a human individual who has only 45 chromosomes as the result of the loss of a large or medium-sized autosome would be viable, but that an XO zygote might well develop to maturity. We therefore conclude that the sex-chromosome constitution of the patient is XO.

Discussion

These observations are of interest not only with reference to Turner's syndrome. Here is an individual who is female anatomically and psychologically, whose cells are "male" as judged by nuclear sexing, and whose chromosomes are neither normally male nor normally female. However, as judged by her chromosomes she has no male component, but half a normal female component, and there seems no justification for considering her to be really male in any sense. It must therefore be accepted that chromatin negativity does not necessarily imply maleness and it would probably be best if the phrase "nuclear sexing" were dropped from the vocabulary and the more accurate if less striking terms, chromatin negativity or positivity, were always used instead. The very real clinical reasons for doing this have already been stressed.

An explanation of the origin of the sex chromosome anomaly in gonadal dysgenesis can be sought in the process of non-disjunction, best known as an abnormality of oogenesis in *Drosophila melanogaster* (Morgan, Bridges, and Sturtevant 1925). Non-disjunction of the sex-chromosomes in the female fly implies the migration of two X chromosomes to one pole of the spindle during one of the two meiotic anaphases. Thus the ovum comes to contain either the haploid number of autosomes plus two X chromosomes, or only the haploid number of autosomes without X chromosomes. Fertilisation of an ovum of the latter type by a Y-bearing sperm results in a non-viable YO zygote; fertilisation by an X-bearing sperm yields an XO zygote which develops into a sterile male. Our findings suggest that in man an XO zygote develops into a sterile "agonadal" individual whose phenotype is female.

Fertilisation of the other type of abnormal ovum (XX) by an X-bearing sperm gives, in drosophila, an XXX zygote with poor viability, but which occasionally survives pupation and then emerges as a fly with accentuated female secondary sexual characteristics, technically called a "super-female"; fertilisation by a Y-bearing sperm yields an XXY zygote which develops into a fertile female. In man the XXX state is as yet unknown, but evidence that the XXY individual appears as a chromatin-positive case of Klinefelter's syndrome has been presented (Ford, Polani, Briggs, and Bishop 1959, Jacobs and Strong 1959.) The evidence in favour of