

Deficiência Intelectual

RCG441 Genética Médica

2016

Epidemiologia do ADNPM/DI

- 2 a 3% da população nos países desenvolvidos
 - IBGE 2000: 1,2% da população brasileira
- 60 a 70% da clientela de serviços de genética médica
- 30 a 50 % dos casos sem diagnóstico etiológico



Limits: with Clinical Synopsis

Display Titles Show 20 Send to

All: 923

Items 1 - 20 of 923

Page 1 of 47 Next

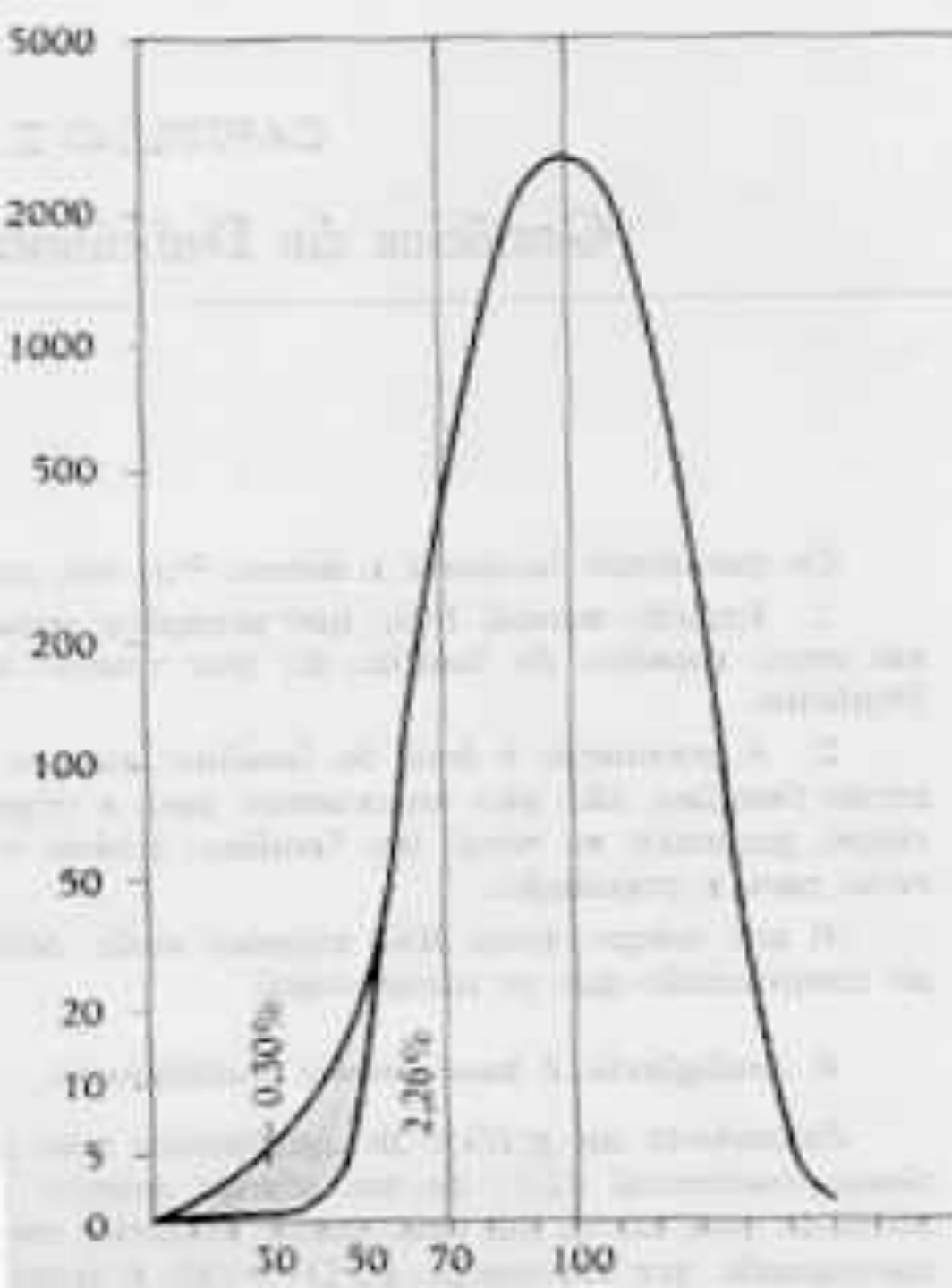
- 1: [#309500](#)
RENPENNING SYNDROME 1; RENS1
Gene map locus [Xp11.23](#) GeneTests, Links
- 2: [+309550](#)
FRAGILE SITE MENTAL RETARDATION 1 GENE; FMR1
FRAGILE X SYNDROME, INCLUDED
Gene map locus [Xq27.3](#) GeneTests, Links
- 3: [#303350](#)
MASA SYNDROME
Gene map locus [Xq28](#) GeneTests, Links
- 4: [%300238](#)
MENTAL RETARDATION, X-LINKED, SYNDROMIC 11; MRXS11
Gene map locus [Xq26-q27](#) Links
- 5: [%309585](#)
WILSON-TURNER X-LINKED MENTAL RETARDATION SYNDROME; WTS
Gene map locus [Xp21.1-q22](#) Links

Deficiência Intelectual: O que é?

- **American Association on Mental Retardation:**

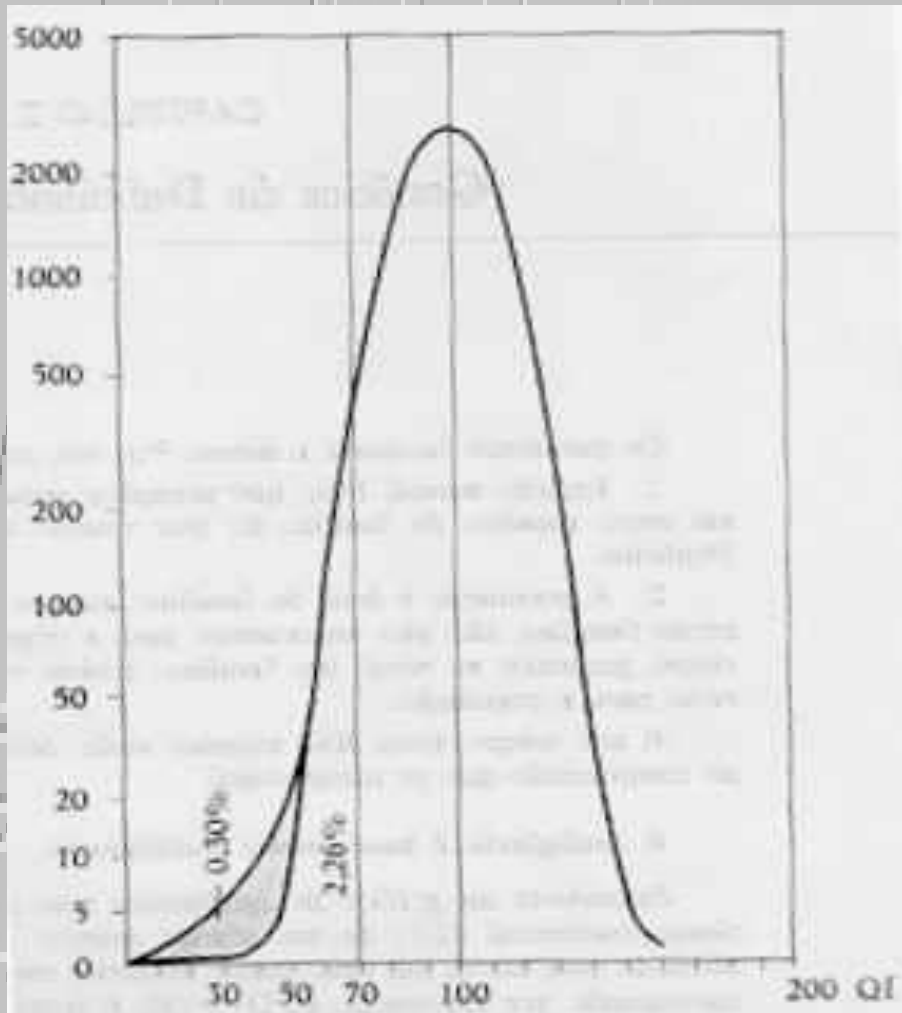
“prejuízo significativo das funções cognitivas e adaptativas, com aparecimento antes dos 18 anos de idade”

- Critério intelectual geralmente expresso através da escala de QI (menor que 70)



- **Galton, 1869:**
Inteligência tem distribuição em curva de Gauss contínua
- **Penrose, 1914:**
confirmação
- **Pearson, 1931:**
protótipo das curvas de QI

Abordagem em “2 grupos”



- **Interessante:**
 - **DI esperada :2,27%**
 - **DI observada: 2,6% a 3%**
 - **Diferentes causas!**
- **2 Grupos:**
 - **DI Normal/Multifatorial**
 - **DI Patológico**

Abordagem em “2 grupos”

Característica	Grupo “Normal”	Grupo “Patológico”
Incidência	20-30 por 1000 (90% das DI)	3 por 1000 (10% das DI)
QI mais frequente	50-70	Menor que 50
Idade do diagnóstico	Durante idade escolar	Pré-escola
Anormalidade cerebral	Não	Sim
Anomalias associadas	Infrequente	Frequente
Síndromes	Raras (46,XXX, 47XXY)	Frequentes
Casos Familiais	Comuns (4/5)	Raros
Relação sócio-econômica	Mais comum entre privados sócio-econômicamente ou em disrupções familiares	Não ou leve

Deficiência Intelectual Leve

- **Atendimento**

- Qto menor a DI mais tardio o diagnóstico

- Detecção precoce:

- teste precoce de desenvolvimento

- marcos neurológicos

- Triagem para Erros Inatos do Metabolismo ao nascimento

- Exame citogenético/biologia molecular quando necessário

- Lembrar:

- Maioria dos DI leves tem crescimento e desenvolvimento físicos normais

- Na detecção:

- Observar ocorrência familiar

- Observar fatores ambientais

Aconselhamento Genético em DI Leve

Tipo de União	Risco para Prole
Normal, com DI na irmandade, X DI	23,8%
Normal, com DI na irmandade, X Normal	2,5%
Normal, sem DI na irmandade, X Normal	0,53%

Tipo de União (já com uma criança com DI)	Risco para o Segundo Filho
DI X DI	42,1%
DM X Normal ou QI desconhecido	19,9%
Normal X Normal	
1. Cônjuge com um ou mais DI na irmandade	12,9%
2. Nenhum DI na irmandade dos cônjuges	5,7%

Deficiência Intelectual Grave

- **Prevalência**

- 2,8 a 5,4/1000 pessoas
- ~2% dos RNs são potenciais casos de DI Grave
 - QI potencial <25 - mortalidade de 90% nos primeiros 5 anos
 - QI entre 25 e 30 - mortalidade de 50% nos primeiros 5 anos
- 0,37% da população adulta
 - Anóxia, teratógenos (químicos, físicos e biológicos), doenças genéticas e multifatoriais
 - Síndrome de Down – causa genética mais frequente
 - Sem distinção relevante entre classes sociais
 - Prevalência masculina é maior - DILX

Deficiência Intelectual Grave

- Atendimento
 - Estudo eficiente quanto à causa e patogenia
 - **Avaliação (rotina):**
 - **História /Antecedentes/Hereditograma**
 - **Análise do crescimento**
 - **Exame Físico (dismorfológico!)/Exame Neurológico**
 - **EEG /Neuroimagem (RX, US, CT e RMN)/Eletromiografia**
 - **Audiometria/Oftalmologia**
 - **Laboratório para Erros Inatos do Metabolismo**
 - **Citogenética (convencional/alta resolução/FISH)**
 - DI + Malformações
 - Cromossomopatias/Síndromes de microdeleção
 - X-frágil
 - **Biologia Molecular:**
 - PCR para X-frágil (homens com DI)
 - Indicação seletiva, frente a suspeita clínica

DI + anomalia de SNC

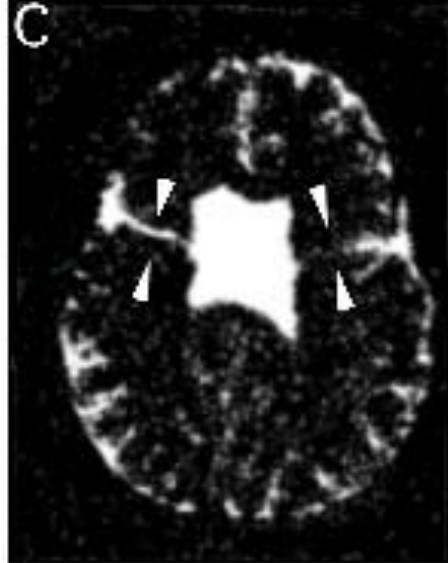
- Causas ambientais (infecciosas, vasculares) e genéticas
- Microcefalias, Hidrocefalia, Porencefalias, Esquinzencefalias, Holoprosencefalia, defeitos de migração neuronal (complexo agiria-polimicrogiria, lissencefalia)

DI + anomalias múltiplas

- Síndromes cromossômicas, gênicas, sem etiologia definida
- Efeitos teratógenos
- Sequências e associações

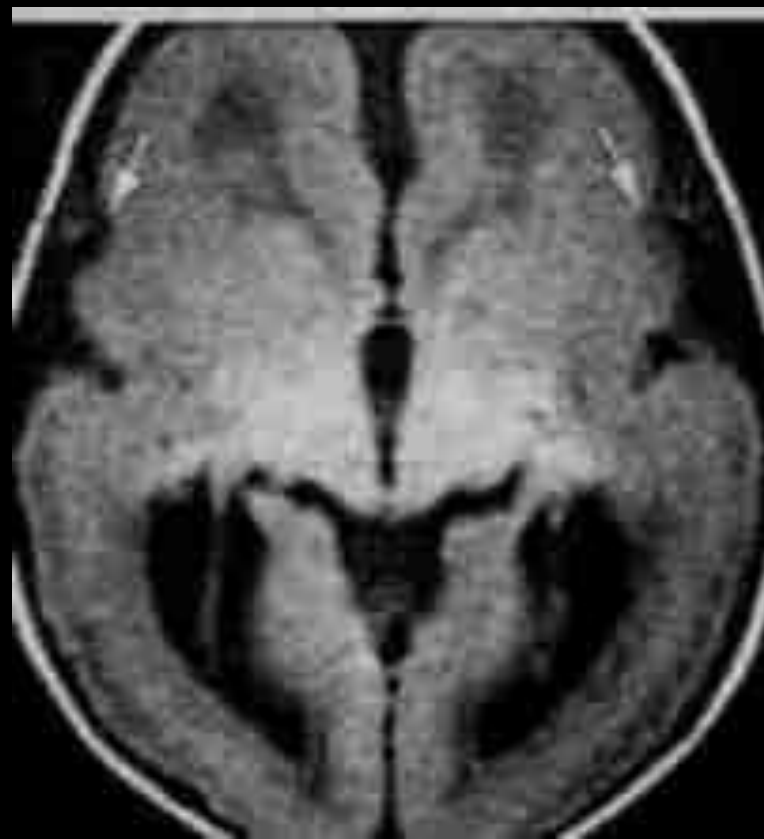
DI sem malformações

- Dano cerebral ambiental, PC, convulsões de difícil controle, hipotonias congênitas graves
- DI “puro”: autismo, Rett, esquizofrenia da infância, Asperger, X-Frágil
- Surdez profunda
- EIM



Lissencephalia

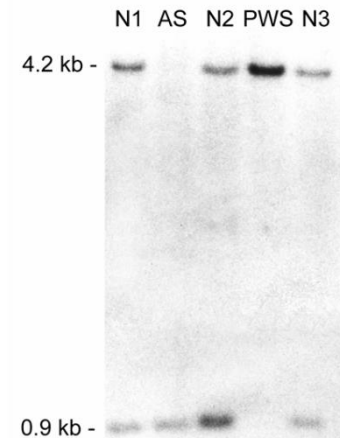
Esquizencephalia



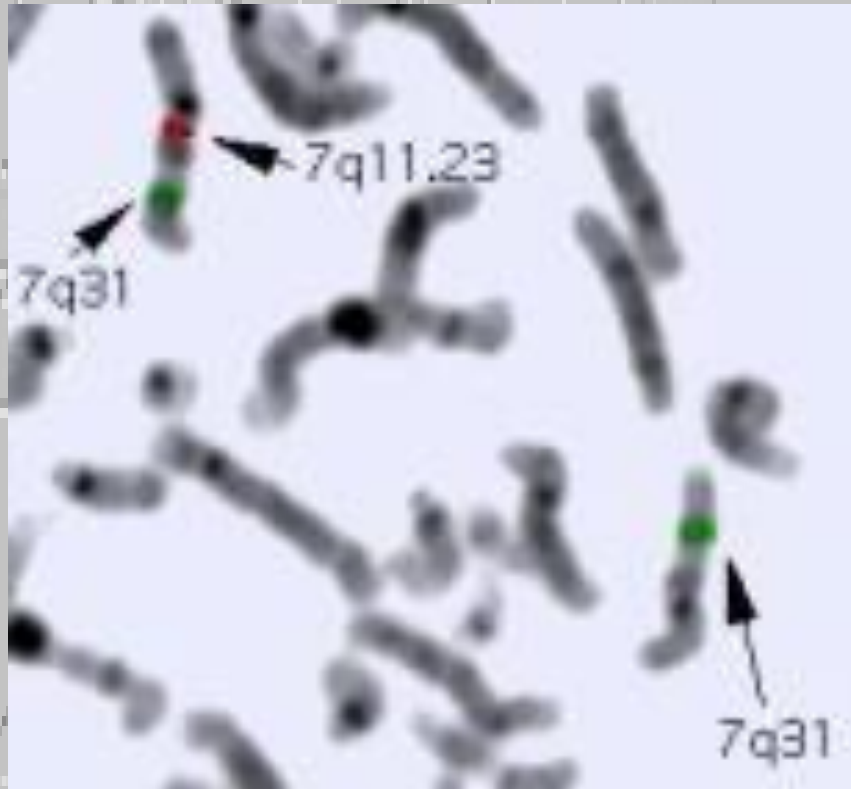
Síndrome de Prader-Willi



Síndrome de Angelman



Síndrome de Williams





SÍNDROME DE RETT



Deficiência Intelectual Ligada ao Cromossomo X

DILX

- Prevalência de até 1:550 homens
 - 10-12% das DI em homens
- Síndrome do X-Frágil
 - 12 a 25% de todos os DILX
- Classificação
 - DILX sindrômico
 - DILX não sindrômico

Table 1 | **Syndromic forms of X-linked mental retardation***

Gene affected	Disorders associated with mental retardation	Main features	Functions of encoded protein	Refs
<i>FMR1</i>	Fragile X syndrome	Facial anomalies, macroorchidism	mRNA binding protein; mRNA transport and regulation of translation	6,101, 102
<i>MAOA</i>	MAO-A-deficiency behaviour	Aggressive and violent	MAO; serotonin metabolism	88
<i>GK</i>	Glycerol kinase deficiency [†]	Short stature, spasticity, osteoporosis, hyperglycaemia	Nuclear translocation of the glucocorticoid-receptor complex	63,120
<i>XNP2</i>	ATR-X, Juberg-Marsidi syndrome, Carpenter syndrome, Holmes-Gang syndrome, Smith-Fineman-Myers syndrome, Chudley-Lowry syndrome, Spastic paraplegia	Microcephaly, hypotonic facies, facial, urogenital and skeletal anomalies, α -thalassaemia, HBH inclusions Microcephaly, short stature, spastic diplegia	DNA helicase; chromatin remodelling, DNA methylator and regulation of gene expression; regulator of cortical size	50,51 52,121 122
<i>FGD1</i> [‡]	Aarskog-Scott syndrome [‡]	Facial, digital and genital anomalies, short stature	RhoGEF; possible role in stimulation of actin polymerization and neurite outgrowth	32,33, 123
<i>RSK2</i> [§]	Coffin-Lowry syndrome	Facial and skeletal anomalies	Serine-threonine protein kinase; CREB phosphorylation; long-term memory	65-67
<i>OPHM1</i>	Cerebellar hypoplasia or dysplasia and epilepsy	Epilepsy, cerebellar anomalies	Negative control of rhoGTPases; stabilization of dendritic arbours	34
<i>MECP2</i> [§]	Reit syndrome [‡] Male fetal neonatal encephalopathy Progressive spasticity NS-XLMR Angelman and Prader-Willi-like phenotypes	Regression, epilepsy, acquired microcephaly, hand stereotypies, autism Hypotonia, apnea, epilepsy Spasticity	Transcriptional silencer of neuronal genes	89,124, 125 53 54 57 55,56
<i>SLC6A9</i> [¶]	Creatine deficiency syndrome	Epilepsy, facial anomalies	Creatine transporter; maintenance of (phospho) creatine pool in brain	126
<i>FLNA</i>	Periventricular heterotopia [‡] Otopalatodigital syndrome I and II	Epilepsy, brain anomalies Short stature, cleft palate, facial and skeletal anomalies	Actin-binding protein; neurite outgrowth; dendritic spine formation	35 35,36
<i>ARX</i> [¶]	West syndrome Partington syndrome X-linked lissencephaly, ambiguous genitalia Proud syndrome	Infantile spasms, regression Epilepsy, dystonia Lissencephaly, corpus callosum agenesis, epilepsy, ambiguous genitalia Microcephaly, corpus callosum agenesis, urogenital anomalies	Transcription factor; possible role in maintenance of specific neuronal subtypes in cerebral cortex and axonal guidance in the floorplate; neuronal proliferation/differentiation of GABA-releasing neurons	16,92 16,128 127 129
<i>SMS</i>	Snyder-Robinson syndrome	Macrocephaly, palatal anomalies, scoliosis	Spermine synthase	97
<i>CDKL5 (STK9)</i>	Infantile spasms	Infantile spasms	Serine-threonine kinase; chromatin remodelling	13-15
<i>RQBP1</i>	Renpenning syndrome, Sutherland-Haan syndrome, Hamel cerebro-palato-cardiac syndrome, Gotlib-Ito-Hall syndrome	Microcephaly, short stature, slender habitus, long face, congenital heart defect, cleft palate	Polyglutamine-binding; mRNA splicing	19
<i>PHF6</i>	Björjeson-Forsman-Lehmann syndrome	Hypogonadism, obesity, facial anomalies, epilepsy	PHD zinc-finger protein; putative role in transcription	68
<i>SLC16A2</i>	Thyroid and neurological abnormalities	Hypotonia, spasticity, dystonia, abnormal thyroid tests	Mono-carboxylate transporter; T3 transport into the cytoplasm	95,130
<i>BCOR</i>	Lenz microphthalmia	Microphthalmia, skeletal and urogenital anomalies	Transcriptional co-repressor; possible role in modulation of histone acetylation and chromatin remodelling	64
<i>SYM1</i>	Epilepsy, macrocephaly, aggression [‡]	Epilepsy, macrocephaly, aggression	Synaptic-vesicle-associated protein	42-44
<i>PHF8</i>	Siderius-Hamel cleft lip or palate syndrome	Cleft lip or palate	PHD zinc-finger protein; putative role in transcription	
<i>ATP6AP2</i>	Epilepsy	Epilepsy	Renin receptor; activates ERK1 and ERK2	98
<i>KAA1.202</i>	Stocco dos Santos syndrome	Short stature, congenital hip dislocation, recurrent infections	PDZ domain-containing protein; possible role in actin remodelling	
<i>JARID1C (SMCX)</i>	Microcephaly, spasticity, epilepsy, short stature, facial anomalies	Microcephaly, spasticity, epilepsy, short stature, facial anomalies	Transcription factor; chromatin remodelling	22,74

X-LINKED MENTAL RETARDATION

H.-Hilger Ropers* and Ben C. J. Hamel[†]

NATURE REVIEWS | GENETICS

VOLUME 6 | JANUARY 2005 | 53

Table 2 | Genes that have been implicated in non-syndromic X-linked mental retardation

Gene symbol	Function	Refs
<i>FMR2</i>	Transcriptional regulator, possibly involved in long-term memory and enhanced long-term potentiation	9,10,70
<i>GDI1</i>	Regulation of Rab4 and Rab5 pools, probably involved in the maturation of synaptic vesicles	45,46
<i>PAK3</i>	Regulation of actin cytoskeleton, stimulation of neurite outgrowth	28,30
<i>IL1RAPL</i>	Regulator of dense-core-granule exocytosis, possible modulator of neurotransmitter release	131,132
<i>ASK2*</i>	Serine-threonine protein kinase, CREB phosphorylation, role in long-term memory formation	65–67
<i>MECP2*</i>	Transcriptional silencer of neuronal genes	57,58,124
<i>ARHGAP6</i>	Integrin-mediated activation of Rac and cdc42, stimulation of neurite outgrowth	31,133
<i>TM6SF2</i>	Modulation of integrin-mediated signalling, neurite outgrowth, possible role in synapse formation	134–136
<i>SLC6A8*</i>	Creatine transporter, required for maintenance of (phospho) creatine pools in the brain	94,126
<i>ARX*</i>	Transcription factor with possible role in the maintenance of specific neuronal subtypes in the cerebral cortex and axonal guidance in the floorplate, neuronal proliferation, differentiation of GABA-releasing neurons	16,92,127
<i>XNP*</i>	DNA-binding helicase that is involved in chromatin remodelling, DNA methylation and regulation of gene expression; intrinsic regulator of cortical size	50,52,137
<i>FGD1*</i>	RhoGEF, possible role in stimulation of neurite outgrowth	32
<i>ACSL4 (FACLA)</i>	Long-chain fatty-acid synthase, possible role in membrane synthesis and/or recycling	17,138
<i>AGTR2</i>	Brain-expressed angiotensin receptor 2	139,140
<i>PQBP1*</i>	Polyglutamine-binding, also has a role in miRNA splicing	19
<i>ZNF41</i>	Transcriptional regulator that is involved in chromatin remodelling	21
<i>NLGN4</i>	Postsynaptic membrane protein that is involved in induction of presynaptic structures; linked to NMDA-type glutamatergic receptors	37,41
<i>FTSJ1</i>	Role in tRNA modification and RNA translation	20,141
<i>DLG3</i>	Postsynaptic scaffolding protein linked to NMDA-type glutamatergic receptors	23
<i>JARID1C* (SMCX)</i>	Role in chromatin remodelling	22,74

X-LINKED MENTAL RETARDATION

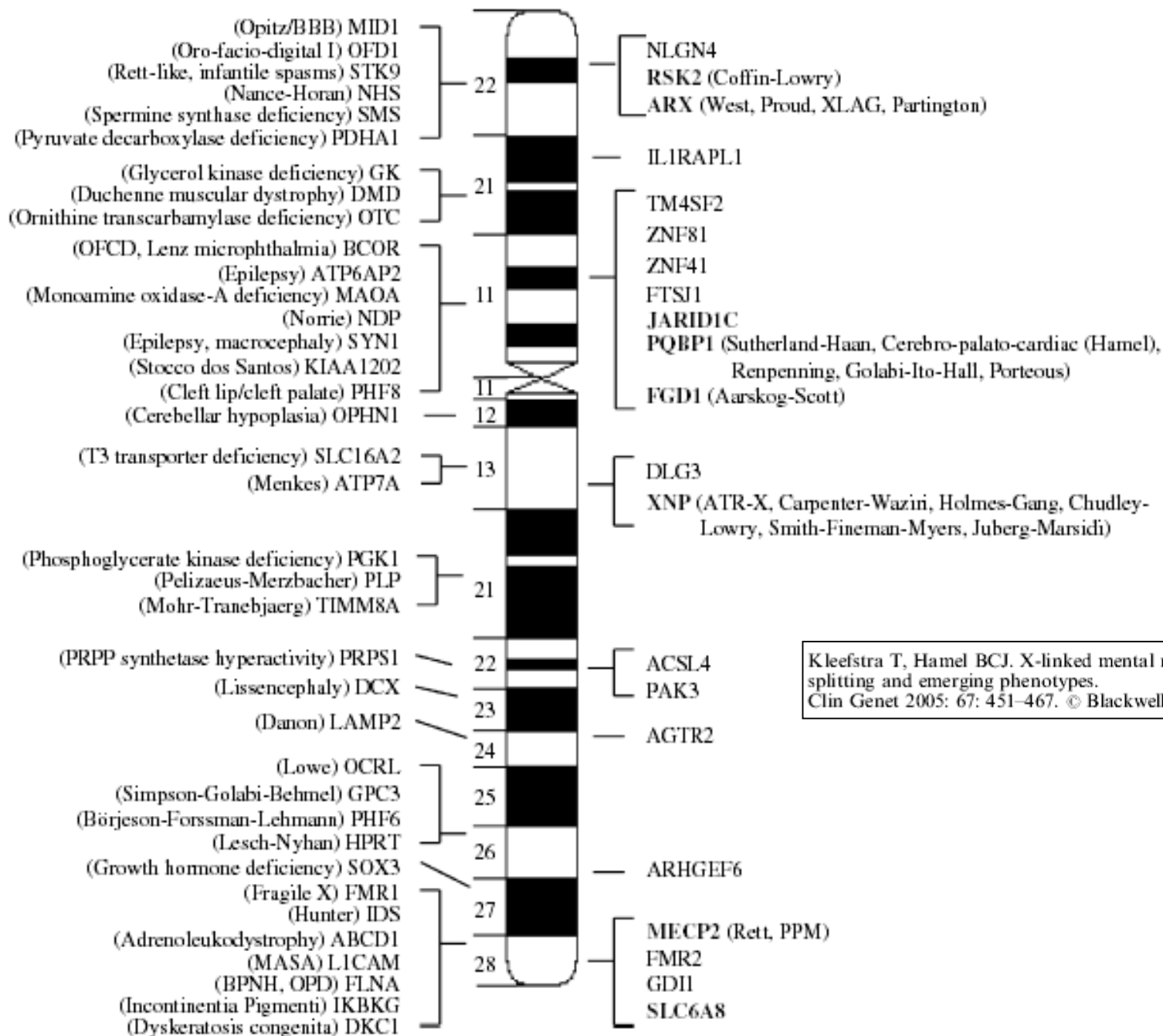
H.-Hilger Ropers and Ben C. J. Hamel†*

NATURE REVIEWS | **GENETICS**

VOLUME 6 | JANUARY 2005 | 53

MRXS

MRX/MRXS



Kleefstra T, Hamel BCJ. X-linked mental retardation: further lumping,
 splitting and emerging phenotypes.
 Clin Genet 2005; 67: 451-467. © Blackwell Munksgaard, 2005

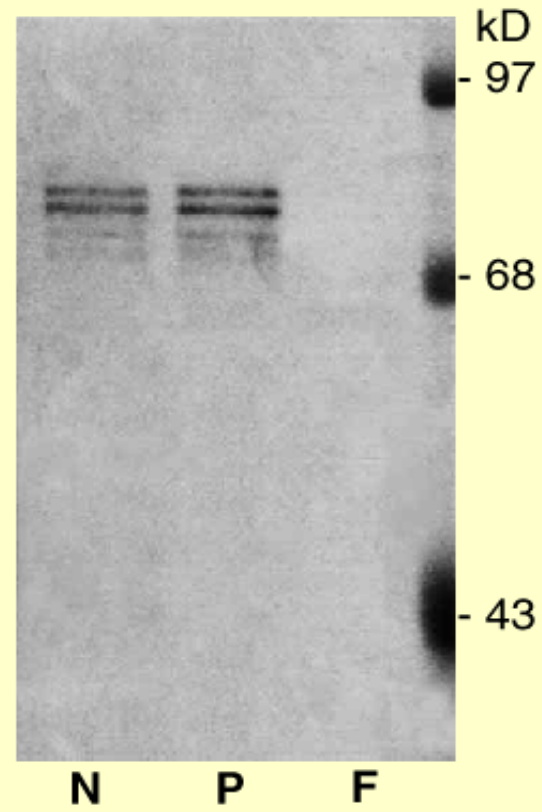
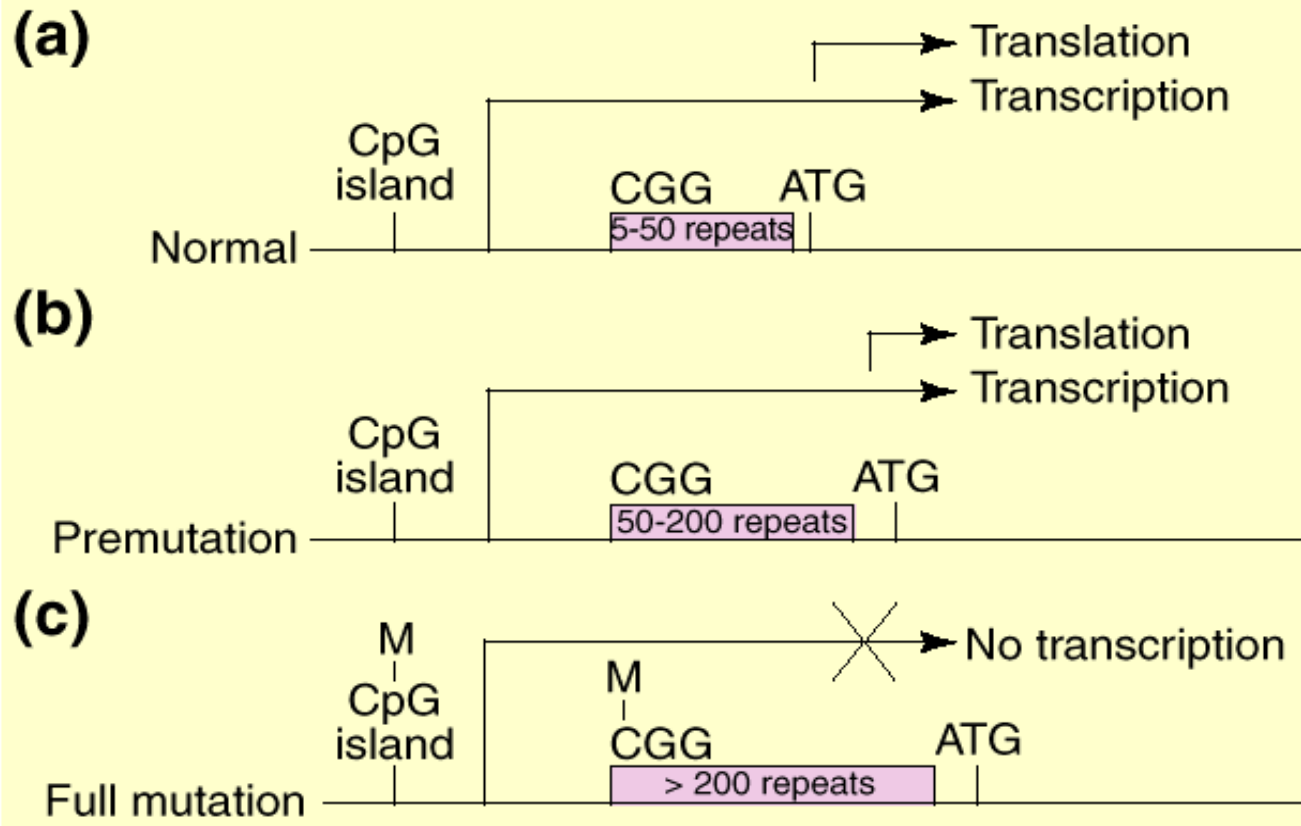
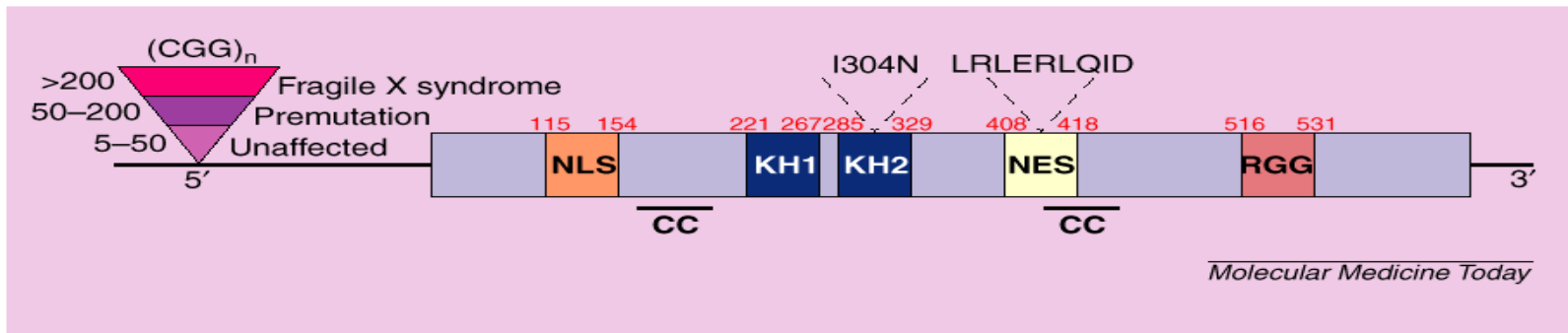
Síndrome do X-Frágil

- Prevalência de 1:4000 a 6000 homens
- Causa herdada isolada mais comum de deficiência intelectual
 - Penetrância de 80% em homens e 30% em mulheres

Clínica

- Déficit intelectual e distúrbio de comportamento;
- Face longa e orelhas de abano
- Macrorquidismo póspuberal





Gene FMR1

Como se diagnostica?

- **Avaliação Clínica**
 - Meninos com DI e distúrbio de comportamento
 - Face característica/Macroorquidia pós puberal
 - Casos na família de DI predominantemente em meninos
 - Homens com pré-mutação: tremores/ataxia

Diagnóstico Laboratorial

- **Avaliação laboratorial**

- **Exame citogenético específico**

- Alta taxa diagnóstica em homens portadores
 - Exame normal não afasta diagnóstico em mulheres

- **Biologia Molecular: diagnóstico, portadores e pré-natal**

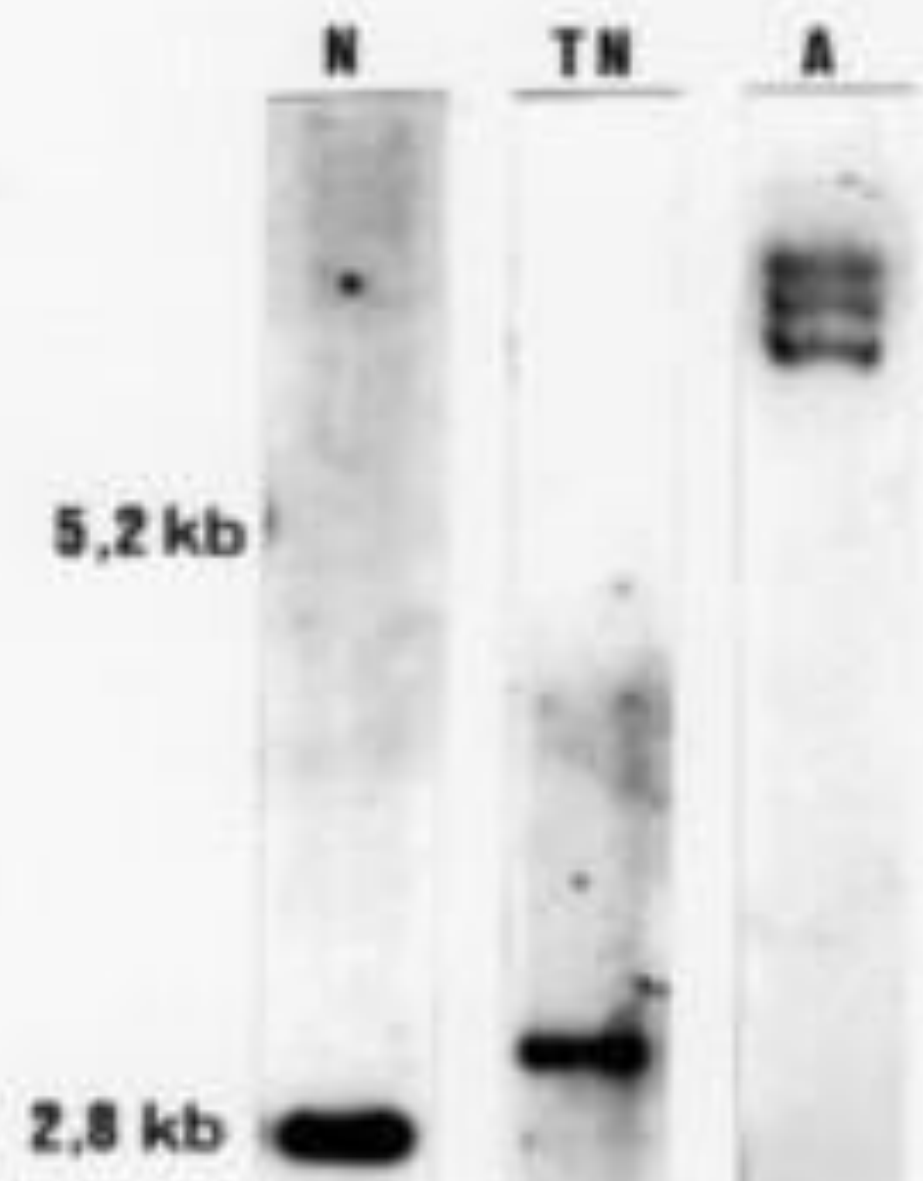
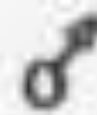
- Avaliação do número de expansões por PCR (utilizado principalmente para homens afetados) ou Southern (mais completo)

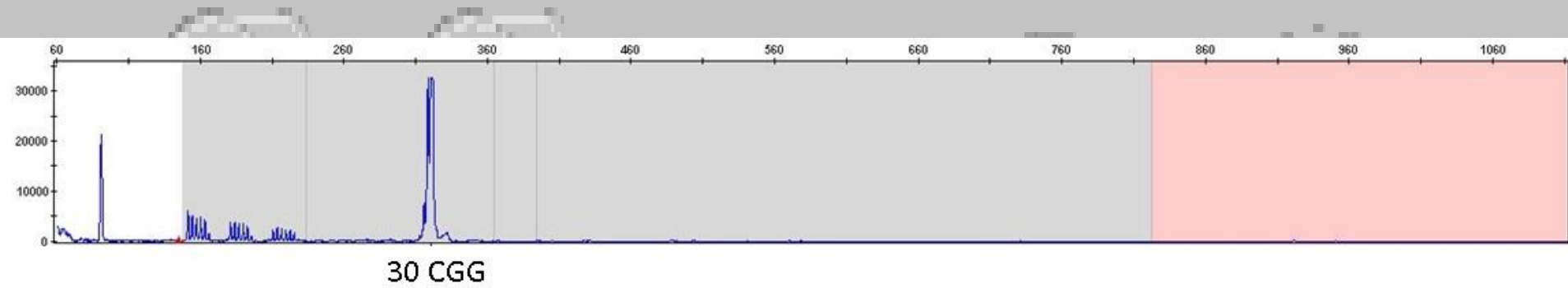
- Análise de fragmentos para contagem das repetições CGG no gene FMR1.
 - Análise de metilação pelo método de High Resolution Melting



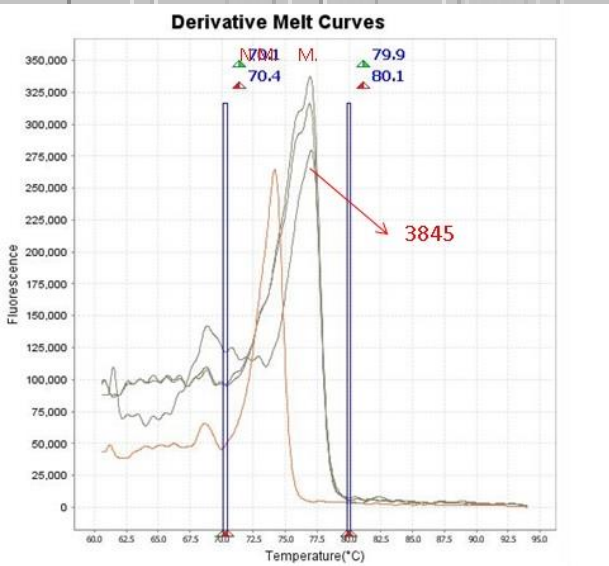
X fra(X)

fra(X) Y



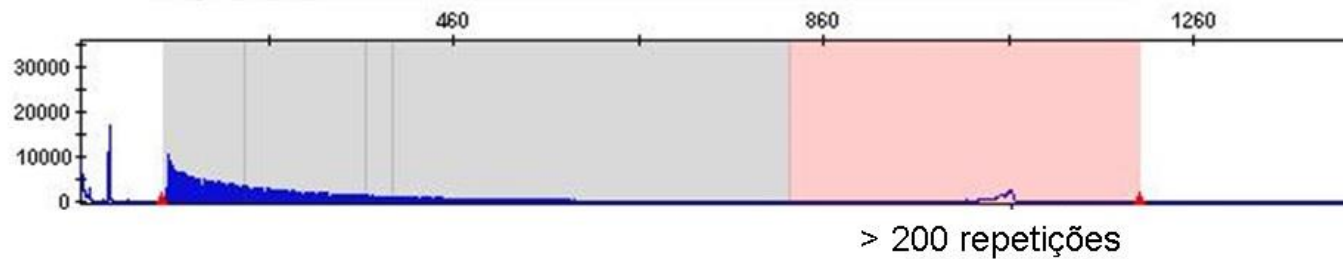


Homem normal

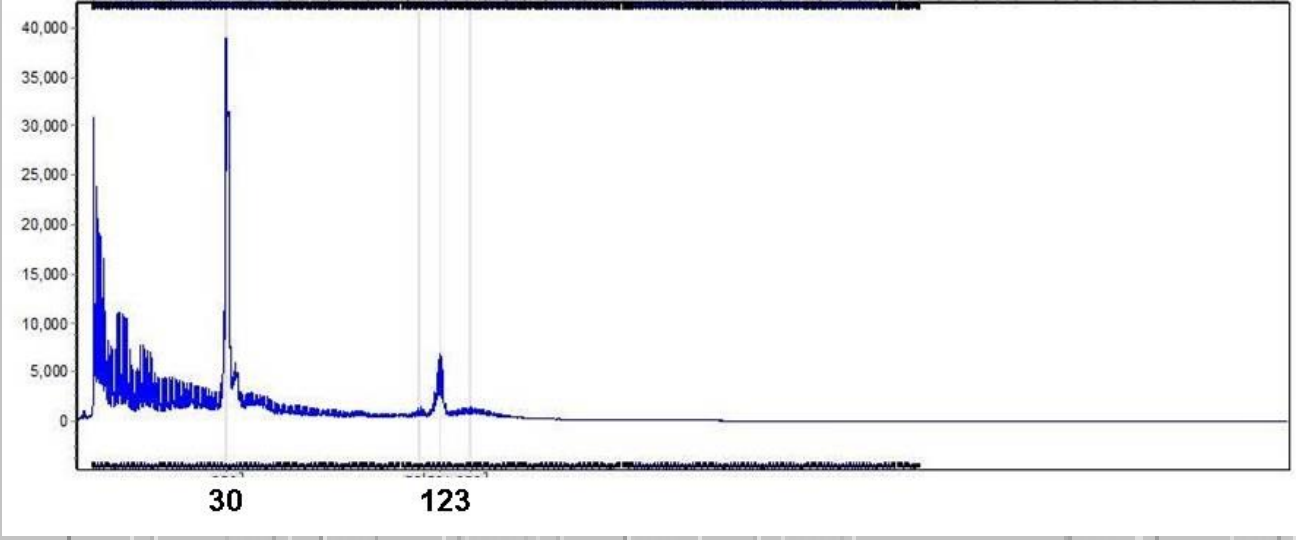


Homem com mutação completa e hipermetilação da região promotora

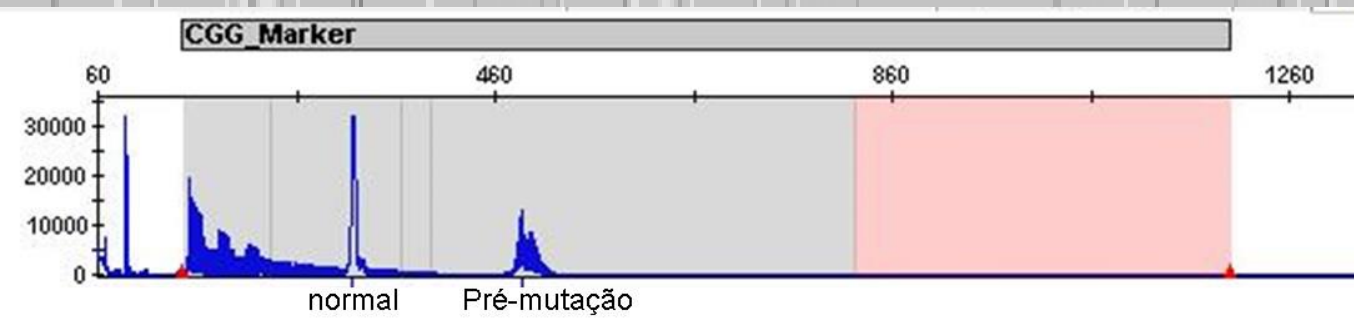
CGG_Marker



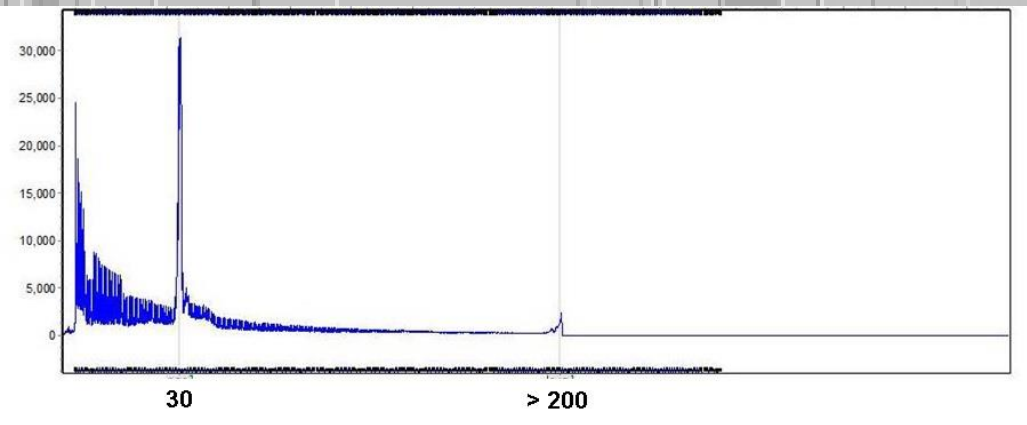
N.M. = alelo não metilado
M. = alelo metilado



Mulher normal



Mulher com pré-mutação



Mulher com mutação

Causas “investigáveis” emergentes de ADNPM/DI

- Microdeleções
 - subteloméricas
 - outras
- DILX Não X-Frágil

Microdeleções

- Quando pensar?
 - História familiar de retardo mental
 - Déficit de crescimento pré-natal
 - Alteração de crescimento pós-natal
 - Dois ou mais sinais dismórficos
 - Um ou mais sinais dismórficos não faciais e/ou anomalias congênicas

Como investigar microdeleções

- Hibridação Fluorescente in situ
- PCR
- Arrays
 - Arrays de polimorfismos únicos (aSNPs)
 - aCGH

Research article

Open Access

Subtelomeric study of 132 patients with mental retardation reveals 9 chromosomal anomalies and contributes to the delineation of submicroscopic deletions of 1pter, 2qter, 4pter, 5qter and 9qter

Marie Sogaard¹, Zeynep Tümer², Helle Hjalgrim^{1,3}, Johanne Hahnemann¹, Birgitte Friis⁴, Paal Ledaal⁵, Vibeke Faurholt Pedersen³, Peter Baekgaard³, Niels Tommerup², Sultan Cingöz^{2,6}, Morten Duno⁷ and Karen Brondum-Nielsen*¹

Address: ¹The John F. Kennedy Institute, Glostrup, Denmark, ²Wilhelm Johannsen Centre for Functional Genome Research, IMBG, The Panum Institute, University of Copenhagen, Denmark, ³Department of Paediatrics, Glostrup Hospital, Denmark, ⁴Department of Paediatrics, Roskilde Hospital, Denmark, ⁵Department of Paediatrics, Sønderborg Hospital, Denmark, ⁶Department of Medical Biology and Genetics, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Izmir, Turkey and ⁷Department of Clinical Genetics, Rigshospitalet, Denmark

Email: Marie Sogaard - msg@cancer.dk; Zeynep Tümer - zeynep@imbg.ku.dk; Helle Hjalgrim - kaf@kennedy.dk; Johanne Hahnemann - jmh@kennedy.dk; Birgitte Friis - bofriis@privat.dk; Paal Ledaal - pael_ledaal@sbs.sja.dk; Vibeke Faurholt Pedersen - VIFP@dadlnet.dk.dk; Peter Baekgaard - petb@glostruphosp.kbhamt.dk; Niels Tommerup - tommerup@imbg.ku.dk; Sultan Cingöz - sultan@medgen.ku.dk; Morten Duno - MORTENRH08734@rh.dk; Karen Brondum-Nielsen* - kbn@kennedy.dk

* Corresponding author

Published: 17 May 2005

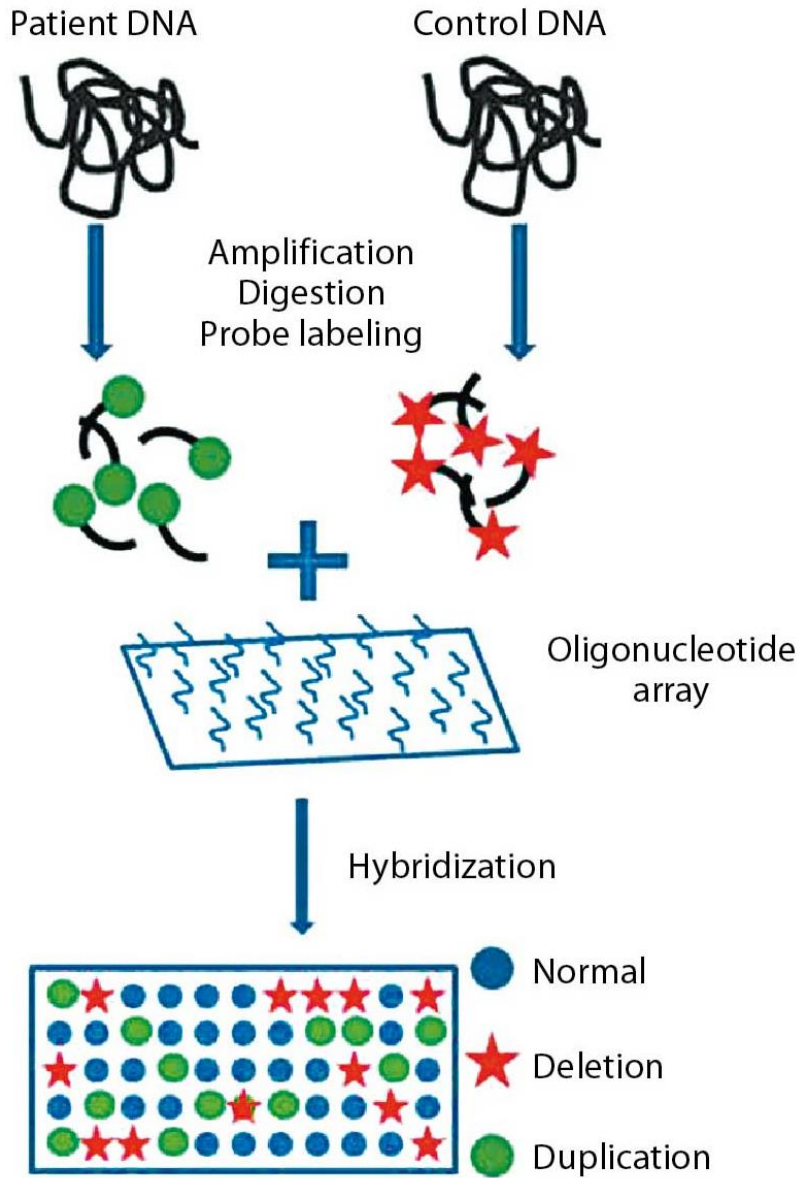
Received: 01 November 2004

BMC Medical Genetics 2005, 6:21 doi:10.1186/1471-2350-6-21

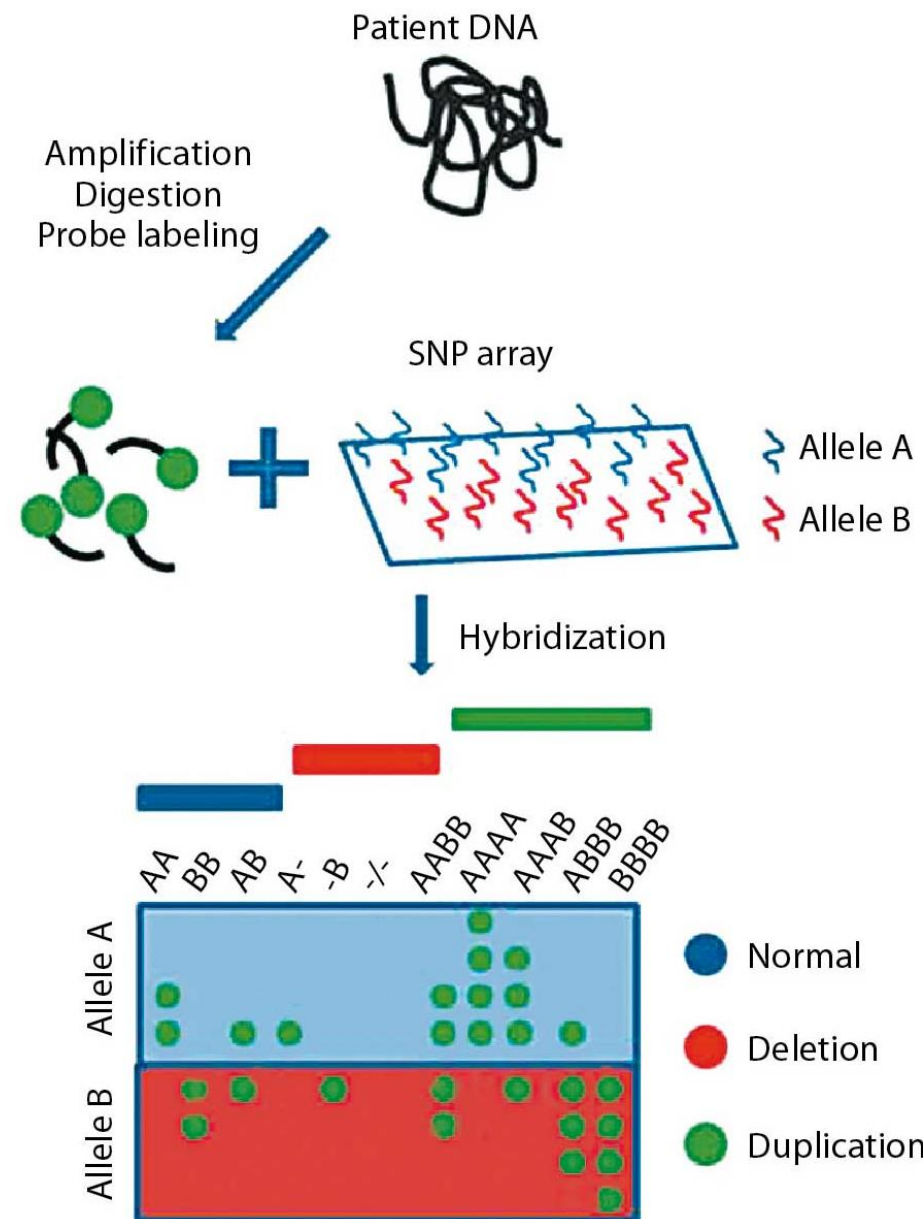
Accepted: 17 May 2005

This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/6/21>

A. CGH array



B. SNP array

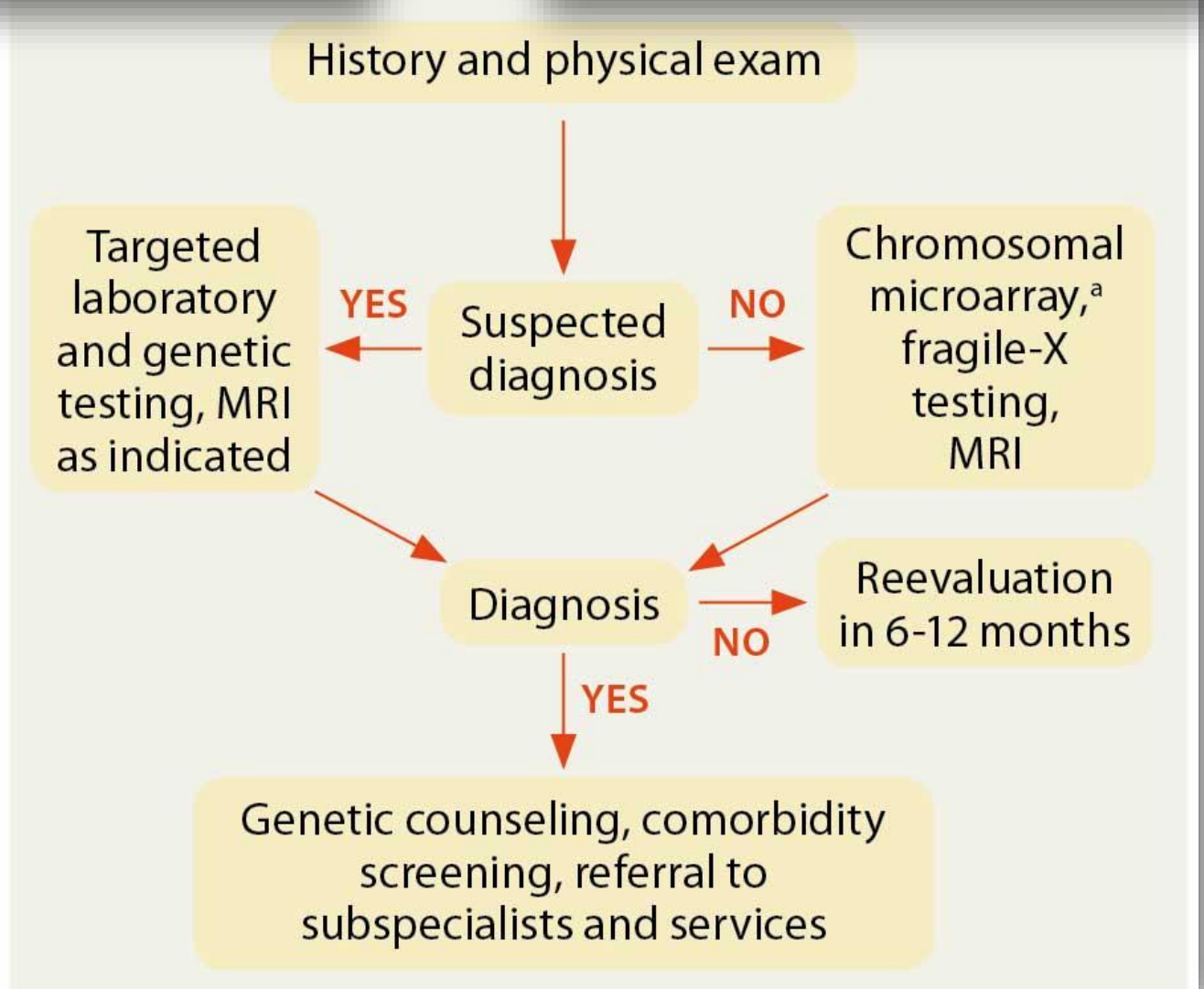


Genetic testing for intellectual disability: A role in diagnostic evaluation

Recent AAP guidelines on genetic testing in children warrant pediatricians' awareness of the newest screening modalities.

Publish date: JUN 01, 2013

By: Christa W Habela, MD, PhD and Ada Hamosh, MD, MPH



DILX Não X-Frágil

- Quando pensar?
 - Meninos com DI isolado ou familiar com padrão LX, com ou sem anomalias associadas, descartada outras causas (inclusive X-Fragil)
 - O que investigar??
 - Grande número de genes sendo descobertos
 - Mutações diferentes no mesmo gene pode causar DILX sindrômico e não sindrômico

Indicadores de Risco para DI!

1. História familiar anormal; consanguinidade
2. Exposição a agentes físicos, químicos ou biológicos na gestação
3. Sangramento gestacional
4. Retardo de crescimento intrauterino
5. Microcefalia/Defeitos de SNC
6. Anormalidades perinatais graves
7. Convulsões precoces
8. Sintomas de EIM
9. Hipotireoidismo congênito
10. Afecções degenerativas de SNC
11. Hipoglicemia/Desidratação precoce prolongada e não tratada
12. Infecção e traumas em SNC
13. Desnutrição grave
14. Privação emocional

Fatores que simulam alto risco

Cuidado com avaliação e prognósticos incorretos !

- **Fatores que podem simular indícios de deficiência intelectual:**
 1. **Desenvolvimento normal lento**
 2. **Hipotonia Congênita Benigna**
 3. **Efeitos de Doença Crônica e/ou Hospitalismo**
 4. **Defeito sensorial (surdez)**
 5. **Convulsões não controladas**
 6. **Hipotireoidismo (com diagnóstico e tratamento precoce)**

Prevenção

2 Diferenças Biológicas = 2 Estratégias

- **DI Leve:**

- Modelo sociológico
- 3 estágios
 1. Educação da população
 2. Educação profissional
 3. Legislação que legitime e permita que a decisão reprodutiva do casal esteja assegurada

- **DI Grave**

- Modelo clínico e individualizado
 - AG
 - Detecção de portadores
 - Diagnóstico Laboratorial
 - Tratamento
 - Exames Pré-natais

