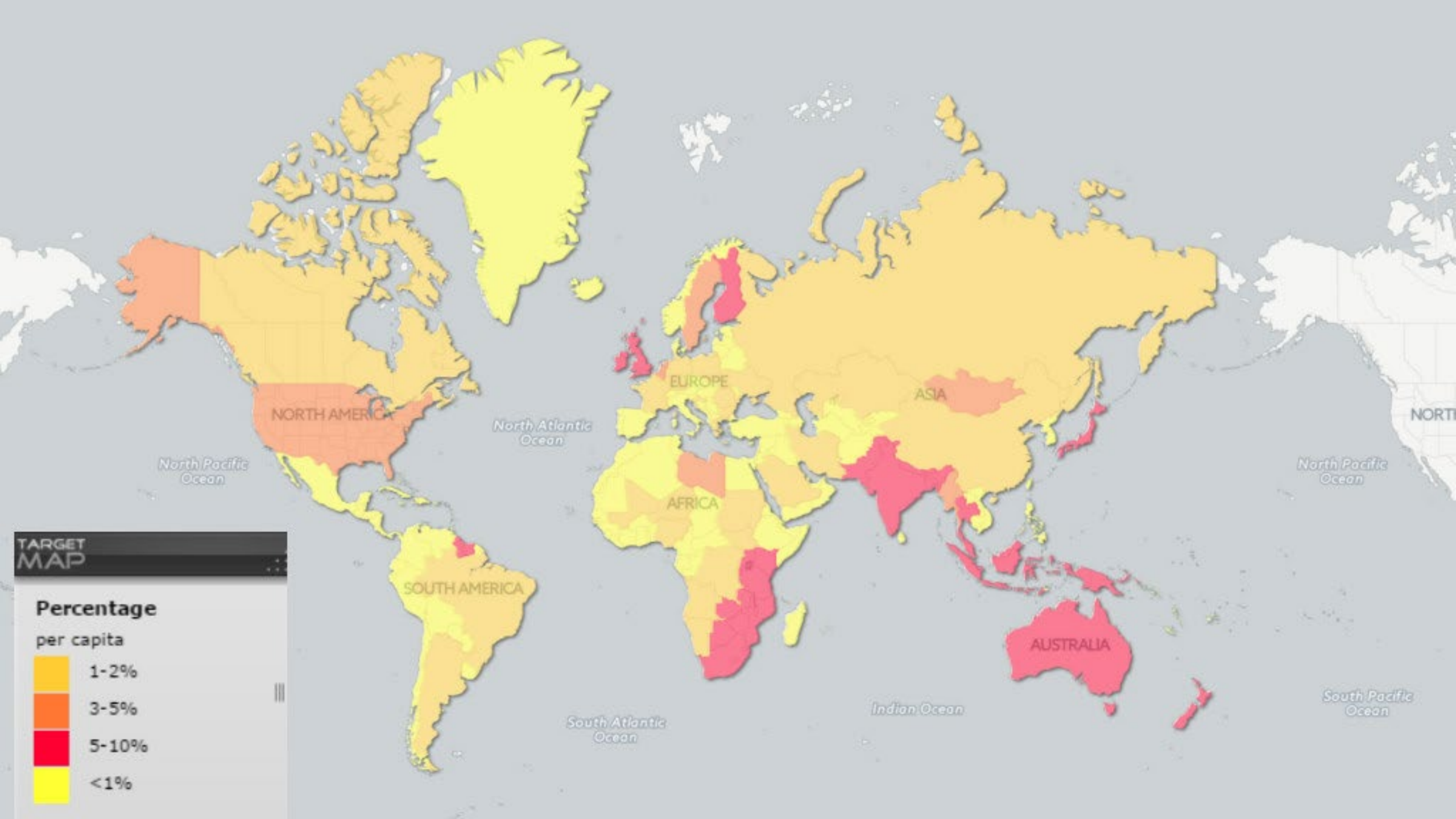


DEFICIENCIA INTELECTUAL

IMPORTÂNCIA DA CAUSA GENÉTICA NA INVESTIGAÇÃO



VICTOR E. FARIA FERRAZ
DEPARTAMENTO DE GENÉTICA

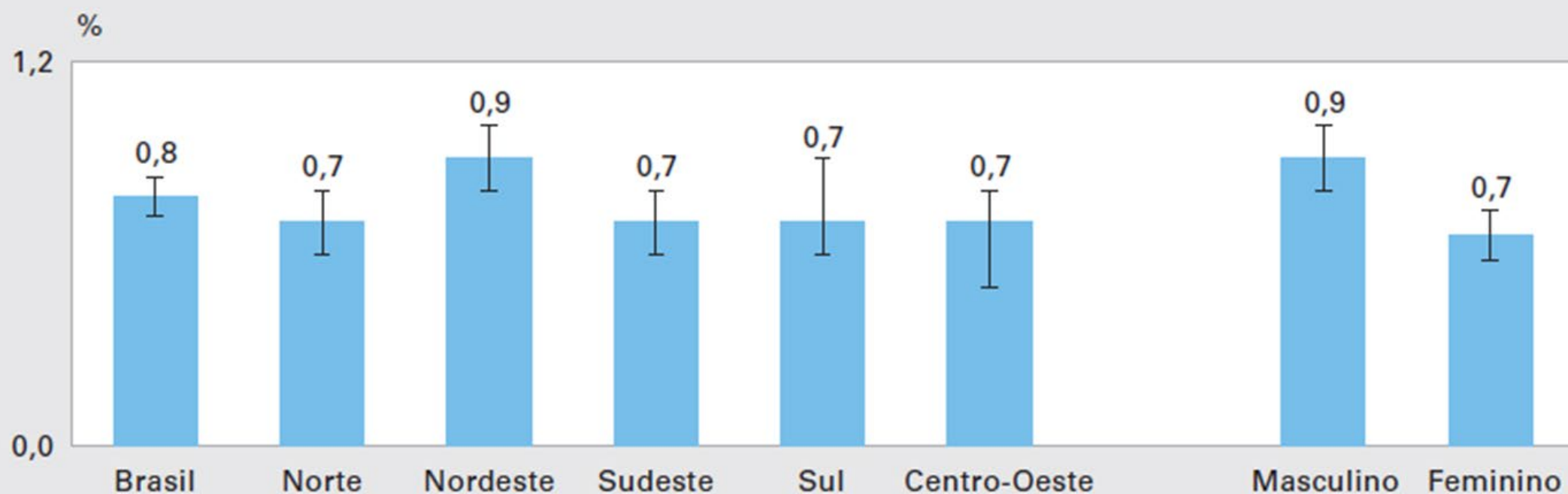


TARGET MAP

Percentage per capita

- 1-2%
- 3-5%
- 5-10%
- <1%

Gráfico 1 - Proporção de pessoas com deficiência intelectual, na população total, com indicação do intervalo de confiança de 95%, segundo as Grandes Regiões e o sexo - 2013



┆ Intervalo de confiança

Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa Nacional de Saúde 2013.

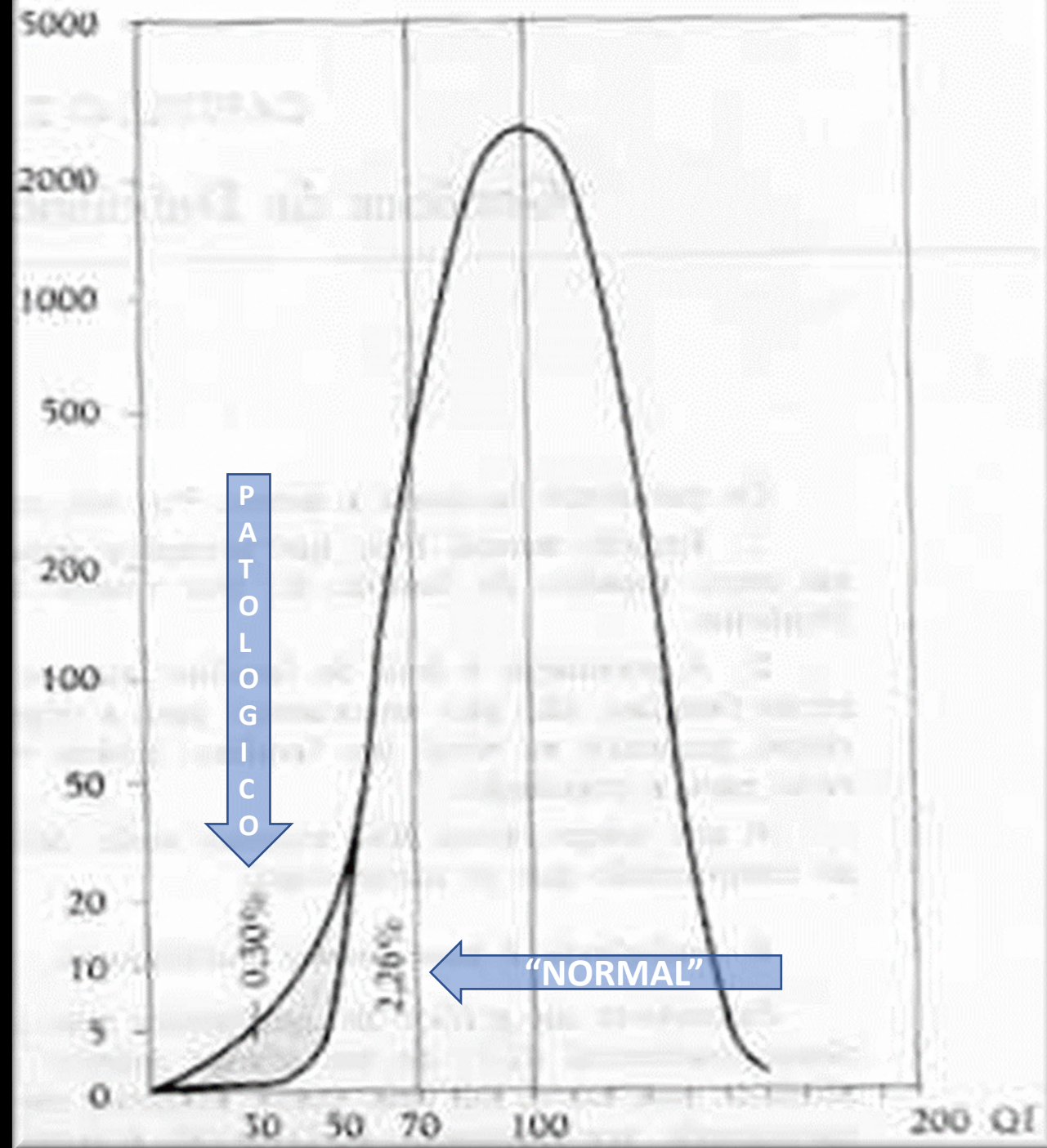
estado de redução notável do funcionamento intelectual, significativamente abaixo da média, oriundo no período de desenvolvimento, e associado à limitações de pelo menos dois aspectos do funcionamento adaptativo ou da capacidade do indivíduo em responder adequadamente às demandas da sociedade em comunicação, cuidados pessoais, competências domésticas, habilidades sociais, utilização dos recursos comunitários, autonomia, saúde e segurança, aptidões escolares, lazer e trabalho

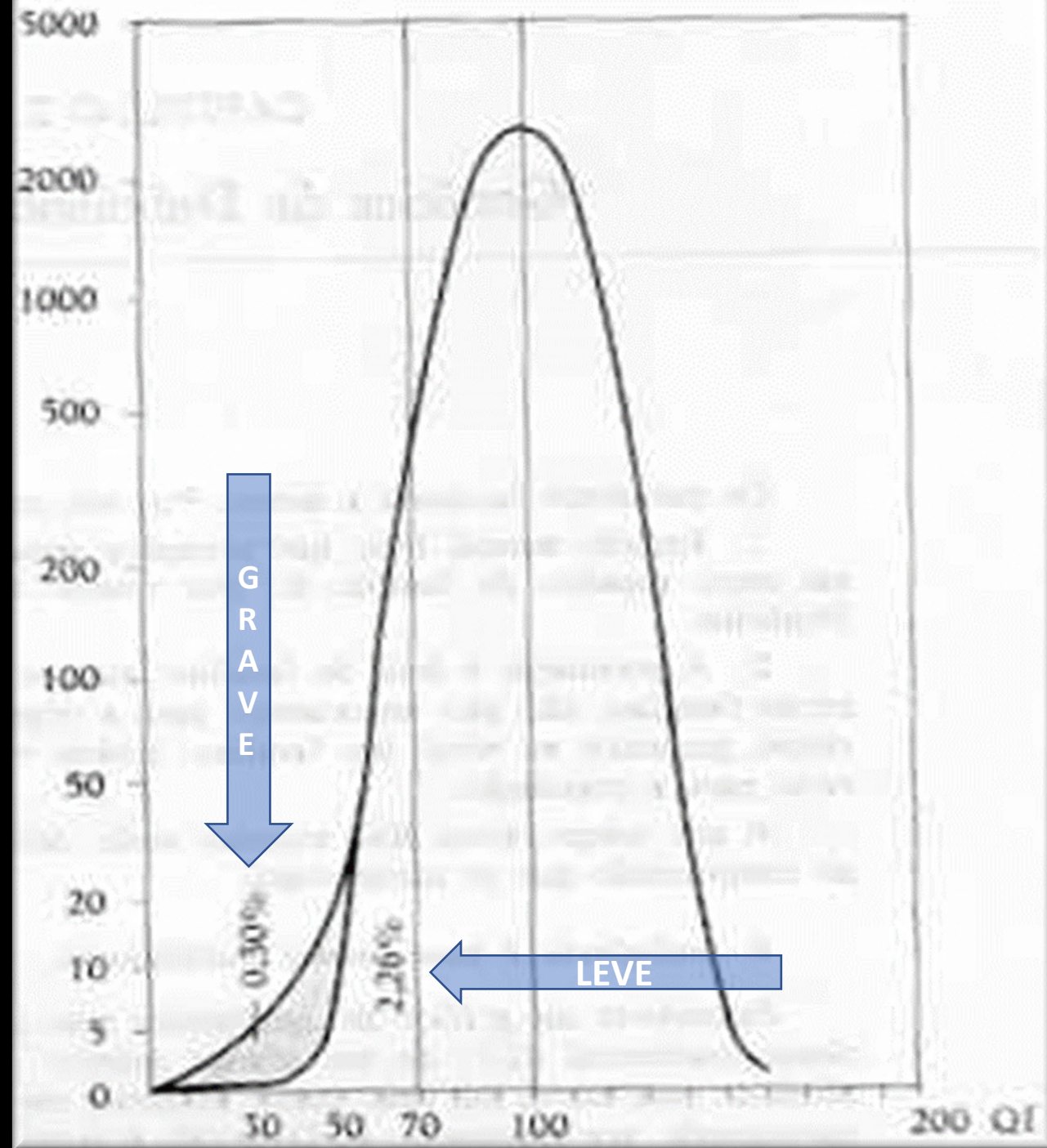
estado de **redução notável do funcionamento intelectual, significativamente abaixo da média**, oriundo no período de desenvolvimento, e associado à limitações de pelo menos dois aspectos do funcionamento adaptativo ou da capacidade do indivíduo em responder adequadamente às demandas da sociedade em comunicação, cuidados pessoais, competências domésticas, habilidades sociais, utilização dos recursos comunitários, autonomia, saúde e segurança, aptidões escolares, lazer e trabalho

estado de **redução notável do funcionamento intelectual, significativamente abaixo da média**, oriundo no **período de desenvolvimento**, e associado à limitações de pelo menos dois aspectos do funcionamento adaptativo ou da capacidade do indivíduo em responder adequadamente às demandas da sociedade em comunicação, cuidados pessoais, competências domésticas, habilidades sociais, utilização dos recursos comunitários, autonomia, saúde e segurança, aptidões escolares, lazer e trabalho

estado de redução notável do funcionamento intelectual, significativamente abaixo da média, oriundo no período de desenvolvimento, e associado à limitações de pelo menos dois aspectos do funcionamento adaptativo ou da capacidade do indivíduo em responder adequadamente às demandas da sociedade em comunicação, cuidados pessoais, competências domésticas, habilidades sociais, utilização dos recursos comunitários, autonomia, saúde e segurança, aptidões escolares, lazer e trabalho

estado de redução notável do funcionamento intelectual, significativamente abaixo da média, oriundo no período de desenvolvimento, e associado à limitações de pelo menos dois aspectos do funcionamento adaptativo ou da capacidade do indivíduo em responder adequadamente às demandas da sociedade em comunicação, cuidados pessoais, competências domésticas, habilidades sociais, utilização dos recursos comunitários, autonomia, saúde e segurança, aptidões escolares, lazer e trabalho





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	Infreqüente	Freqüente
Síndromes	Raras (46,XXX, 47XXY)	Freqüentes
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

- 0,37% da população adulta

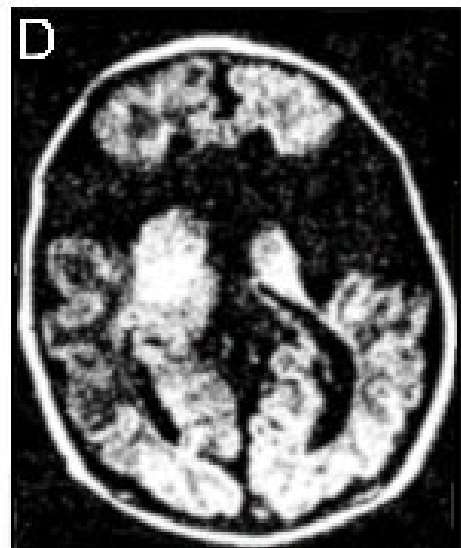
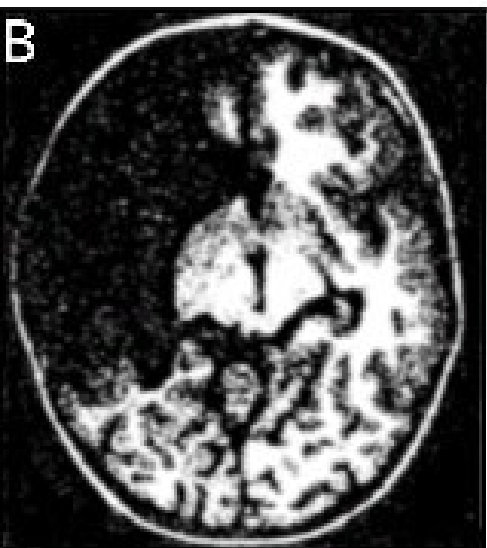
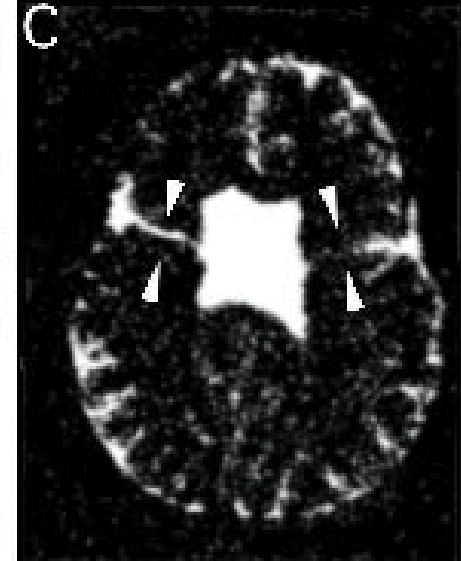
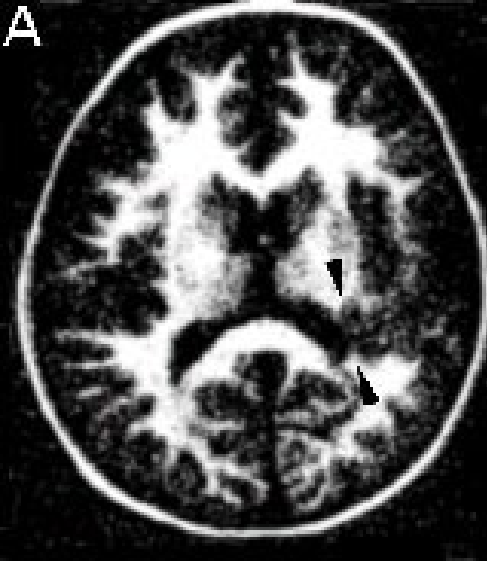
- Anóxia, teratógenos (químicos, físicos e biológicos), doenças genéticas e multifatoriais
 - Síndrome de Down – causa genética mais frequente
 - Sem distinção relevante entre classes sociais
 - Prevalência masculina é maior - DILX

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) / Array CGH / MLPA
 - Indicação seletiva, frente a suspeita clínica / Painéis gênicos / Exoma



**DEFICIÊNCIA INTELECTUAL GRAVE
PODE OU NÃO TER ANOMALIAS
CONGÊNITAS ASSOCIADAS**



DI + anomalia de SNC

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

Lissencefalia



Esquinzencefalia

Síndrome de Prader-Willi



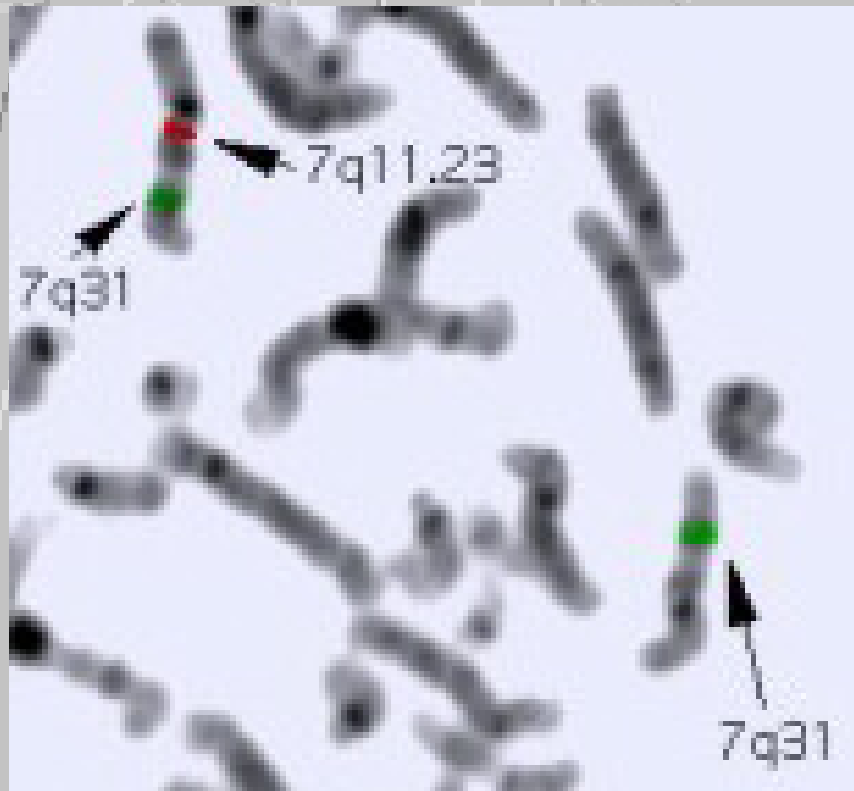
DI + anomalias múltiplas

- Síndromes cromossômicas, gênicas, sem etiologia definida
- Efeitos teratogênicos
- Seqüências e associações

Síndrome de Angelman



Síndrome de Williams



DI sem malformações

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

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>XMP2</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 methylation and regulation of gene expression; regulator of cortical size	50,51 52,121
<i>FGD1</i> ¹	Aarskog-Scott syndrome ²	Facial, digital and genital anomalies, short stature	RhoGEF; possible role in stimulation of actin polymerization and neurite outgrowth	32,33, 123
<i>RSK2</i> ³	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> ⁴	Rett syndrome ⁵ Male fatal 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	58,124, 125 53 54 57 55,56
<i>SLC6A9</i> ⁶	Creatine deficiency syndrome	Epilepsy, facial anomalies	Creatine transporter; maintenance of (phospho) creatine pool in brain	126
<i>FLNA</i>	Periventricular heterotopia ⁷ 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> ⁸	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 ⁹	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>KIAA1202</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

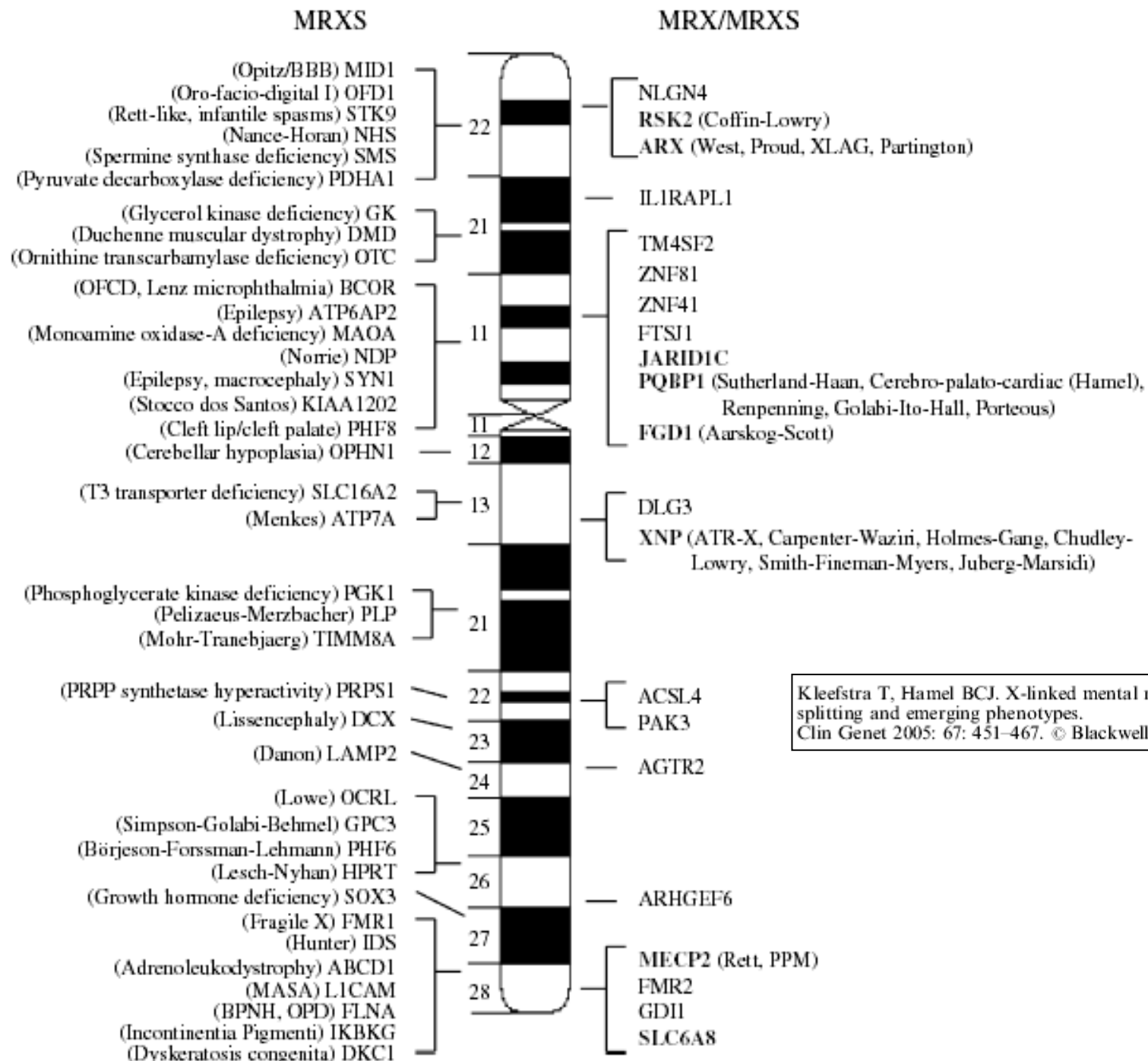
Gene symbol	Function	Refs
<i>FMR2</i>	Transcriptional regulator, possibly involved in long-term memory and enhanced long-term potentiation	9,10,70
<i>GDI1</i>	Regulation of Rab4 and Rab5 pools, probably involved in the maturation of synaptic vesicles	45,46
<i>PAK3</i>	Regulation of actin cytoskeleton, stimulation of neurite outgrowth	28,30
<i>IL1RAPL</i>	Regulator of dense-core-granule exocytosis, possible modulator of neurotransmitter release	131,132
<i>RSK2*</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>TM4SF2</i>	Modulation of integrin-mediated signalling, neurite outgrowth, possible role in synapse formation	134–136
<i>SLCSA8*</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>PQB1*</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

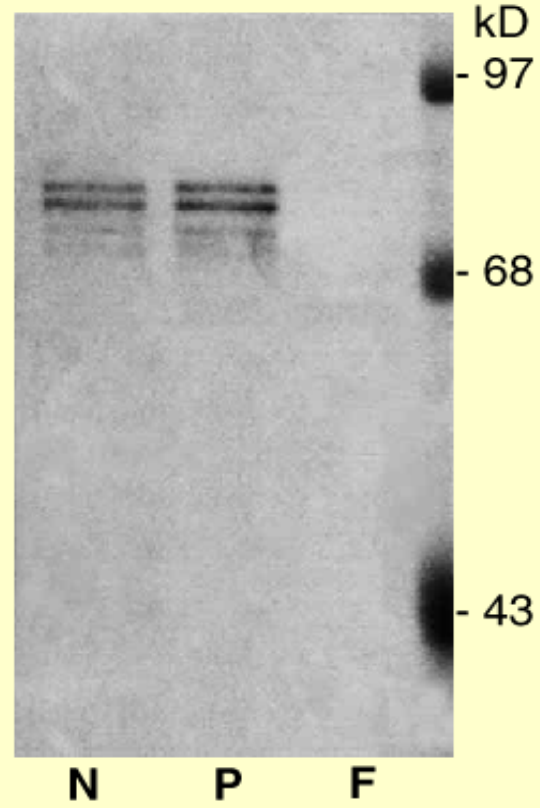
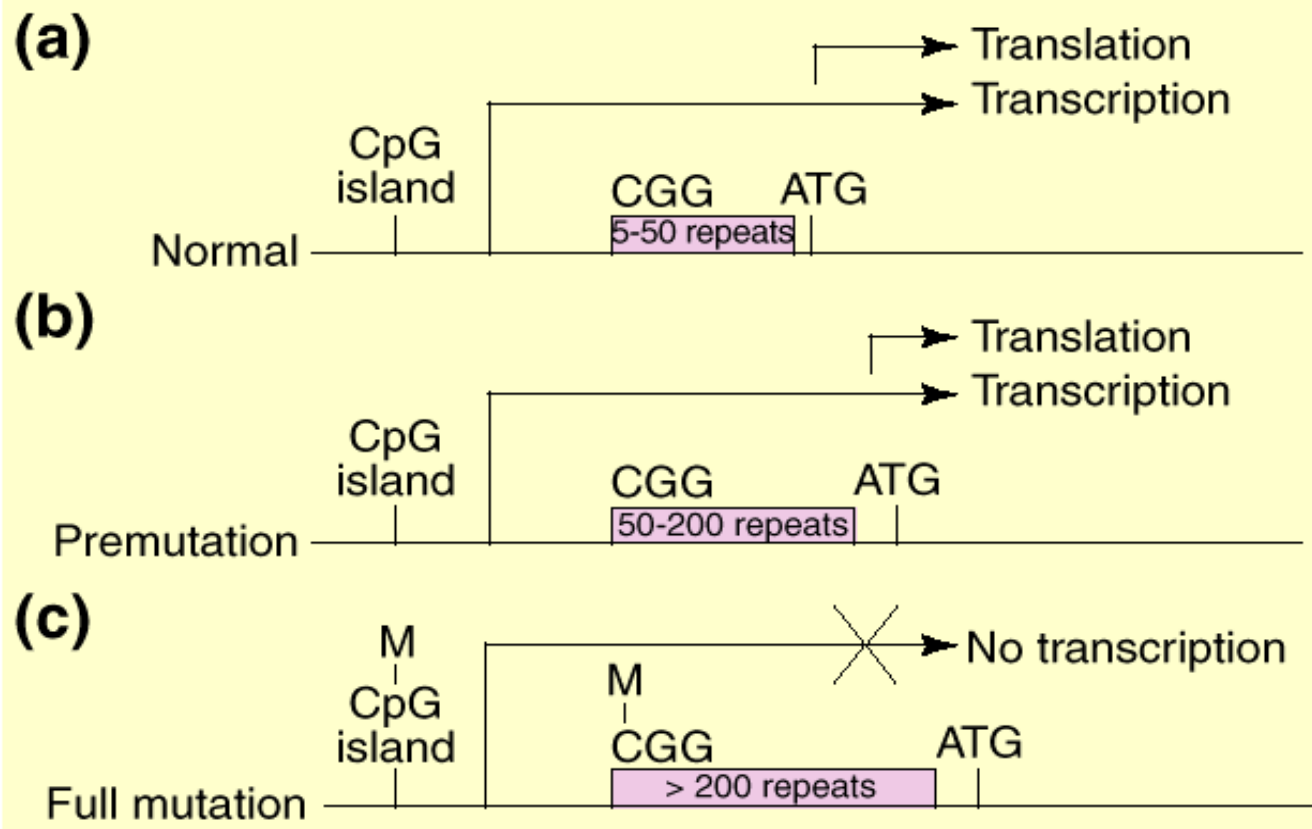
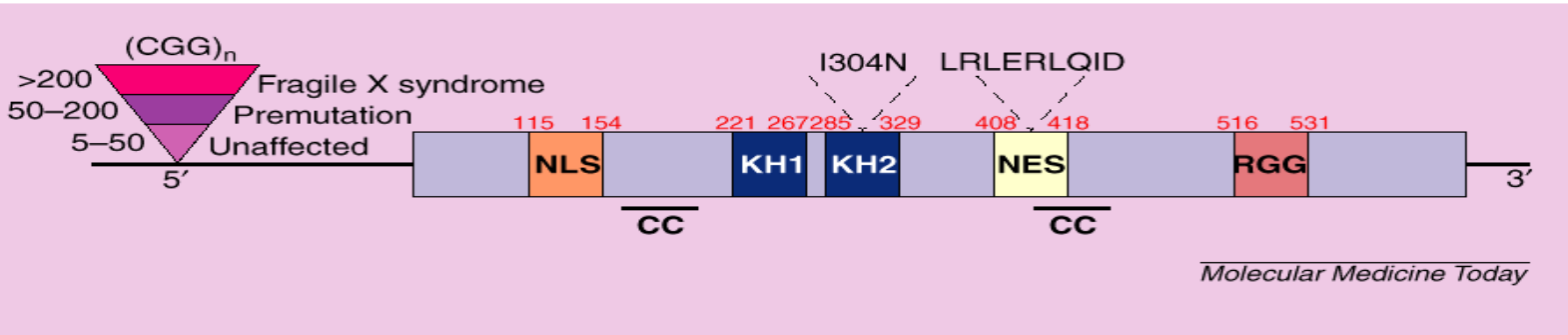


Kleefstra T, Hamel BCJ. X-linked mental retardation: further lumping, splitting and emerging phenotypes. Clin Genet 2005; 67: 451-467. © Blackwell Munksgaard, 2005

Síndrome do X-Frágil

- **Prevalência de 1:4000 a 6000 homens**
- **Doença ligada ao X dominante com penetrância incompleta em mulheres**
- **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**





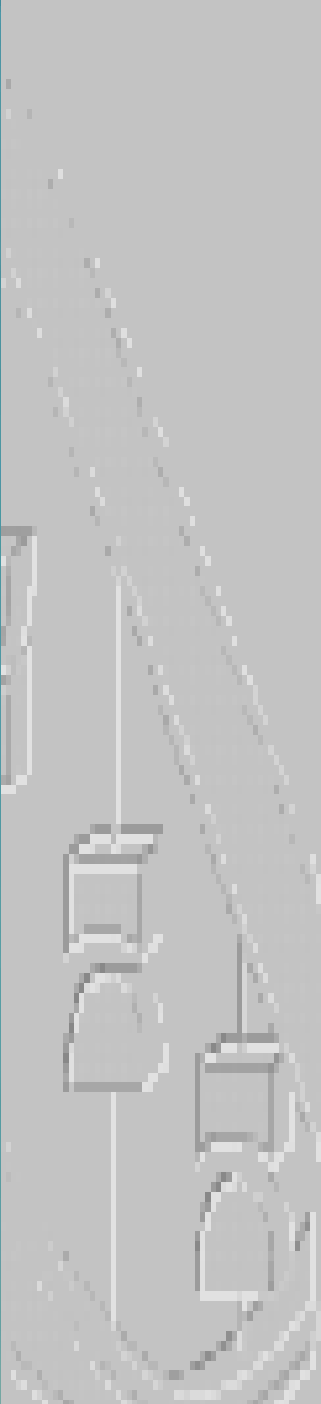
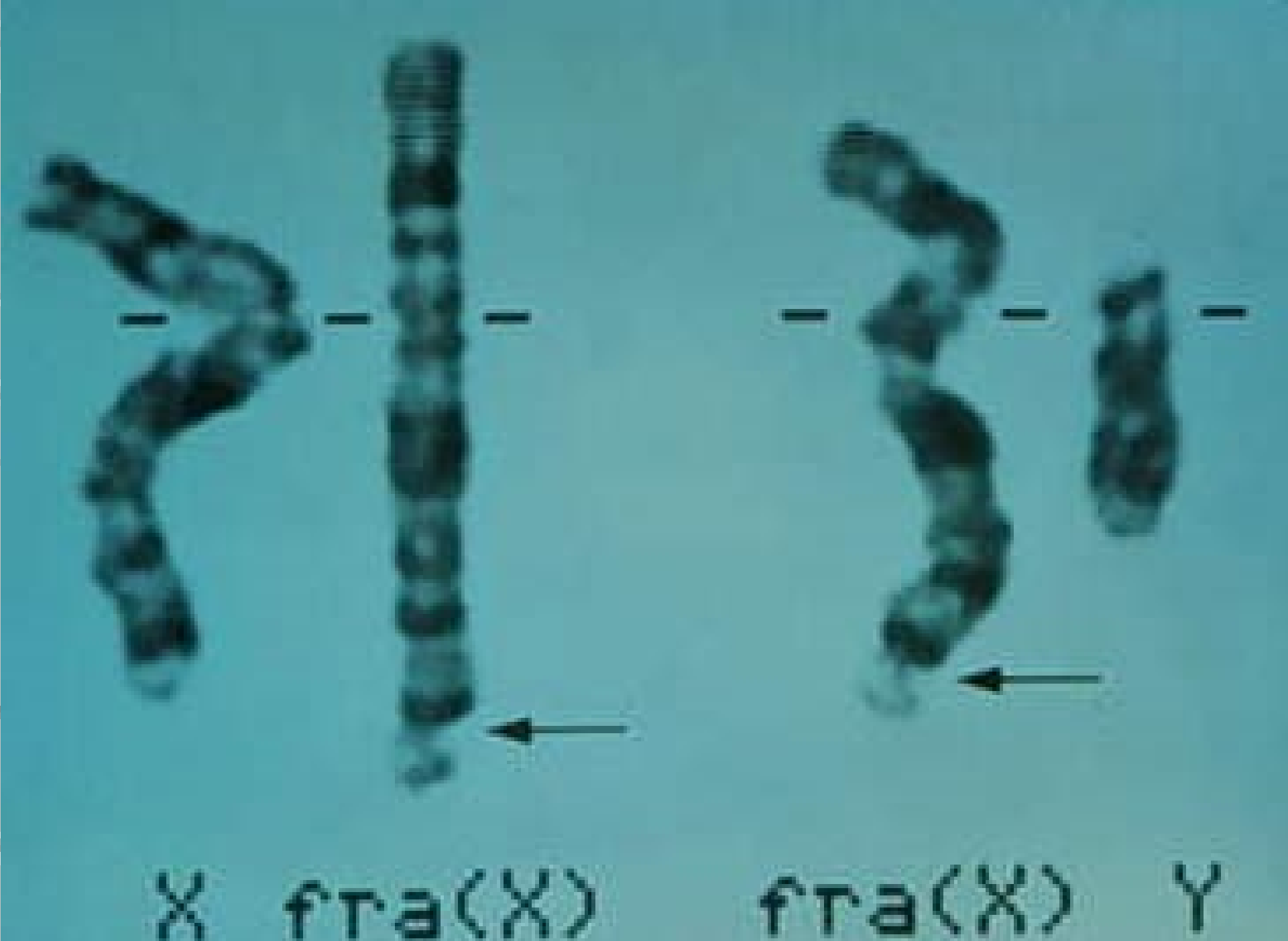
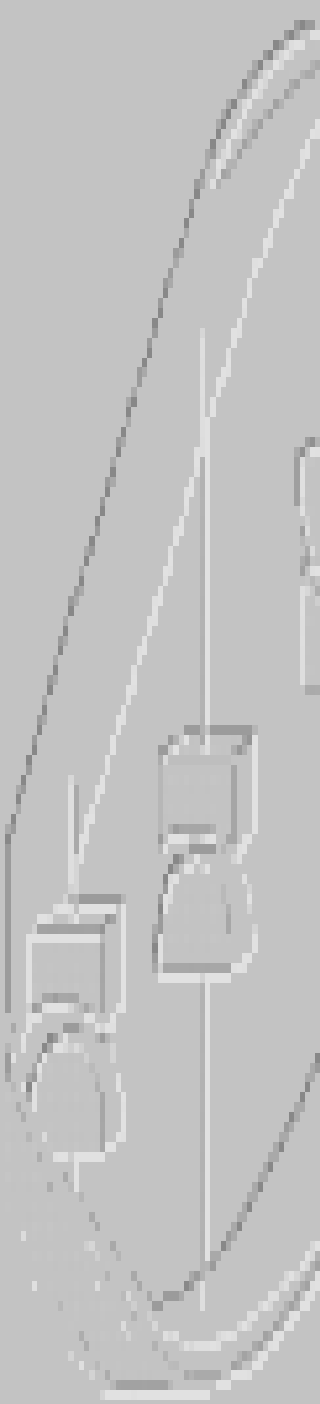
Gene FMR1

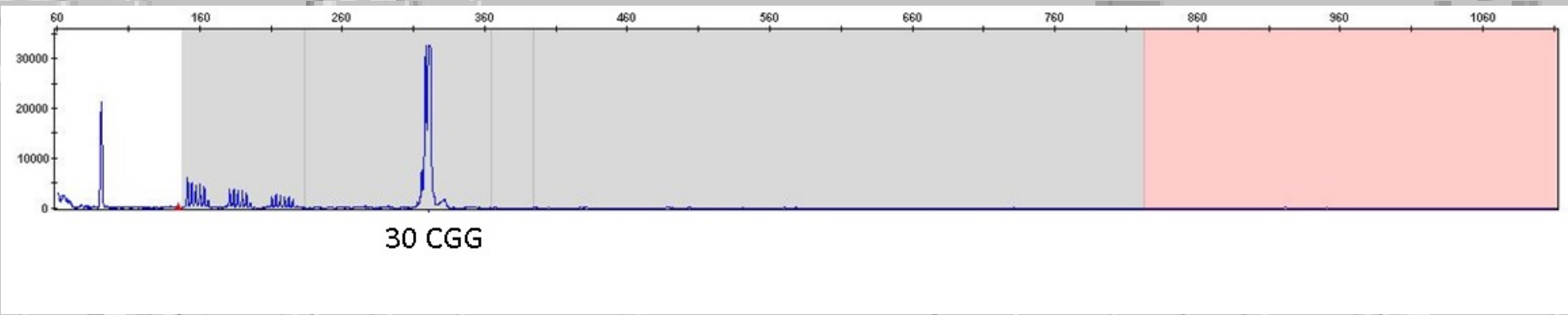
Como se diagnostica?

- **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

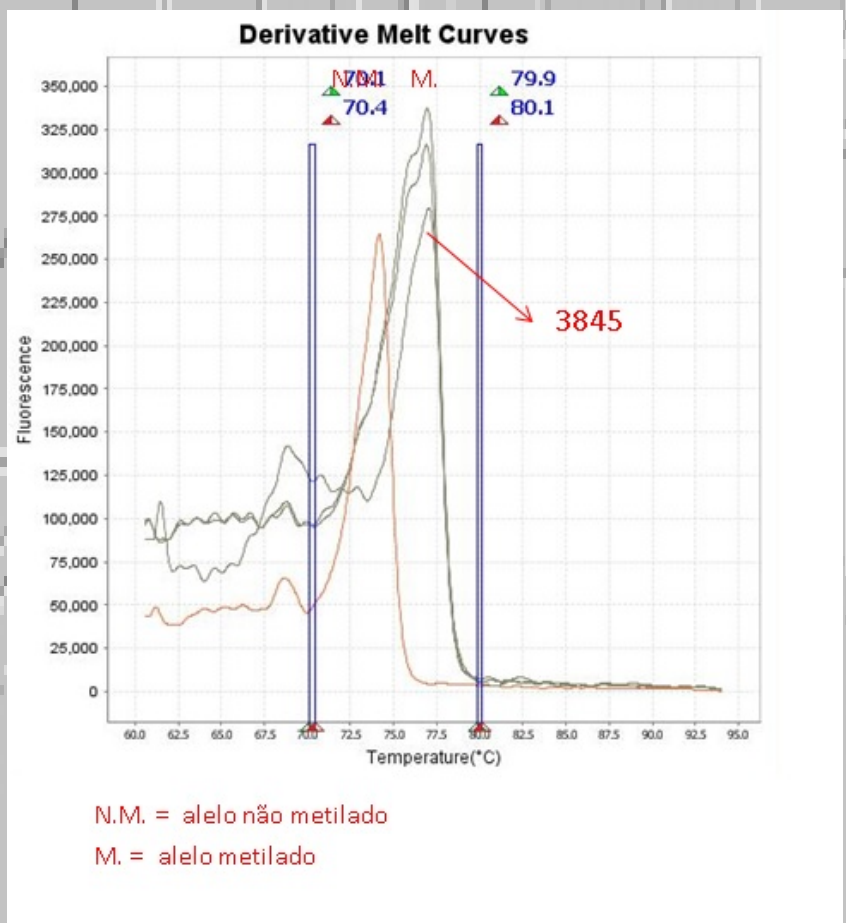
Diagnóstico Laboratorial

- **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

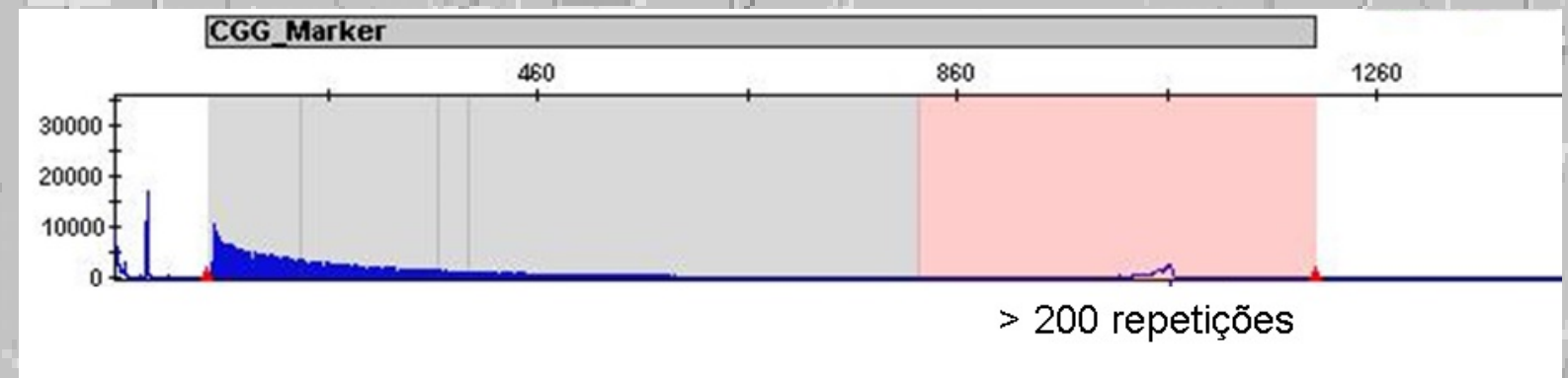


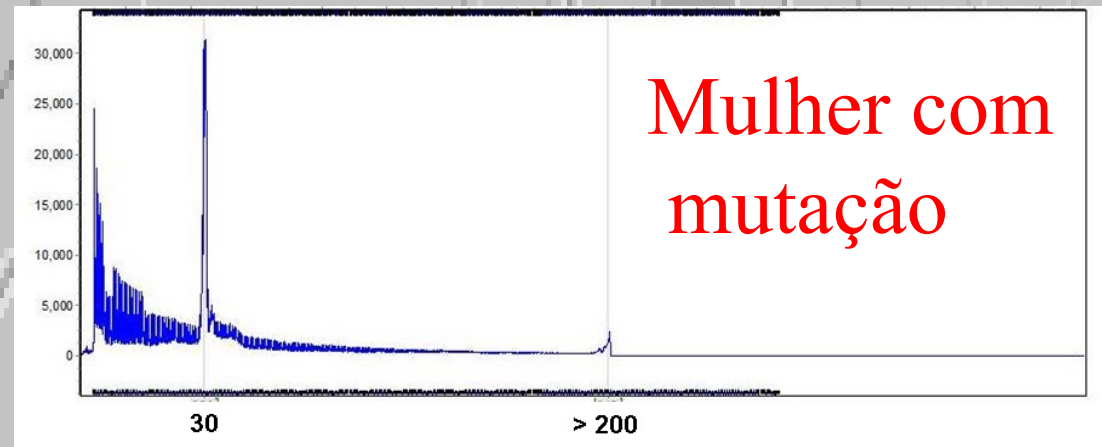
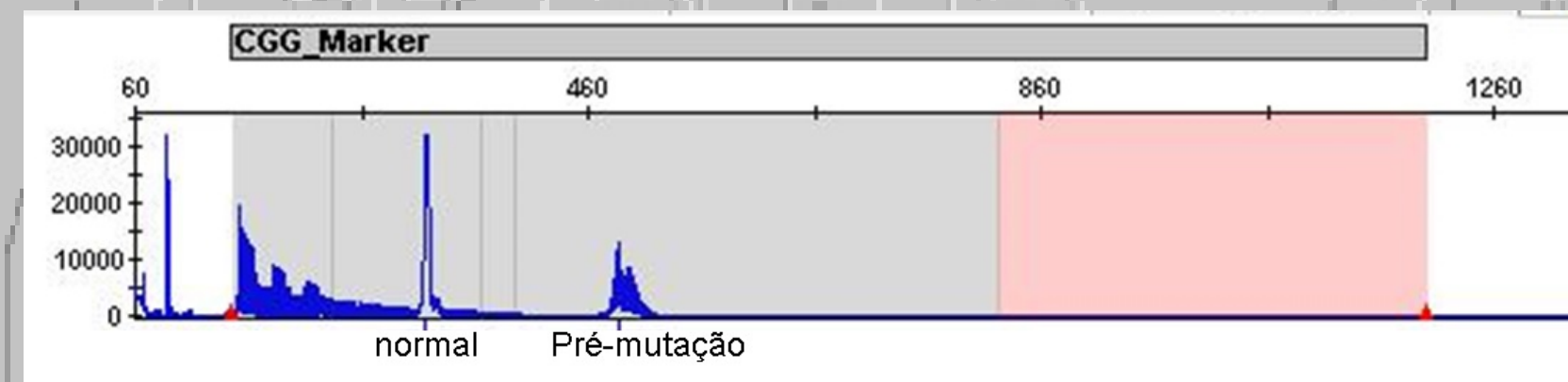
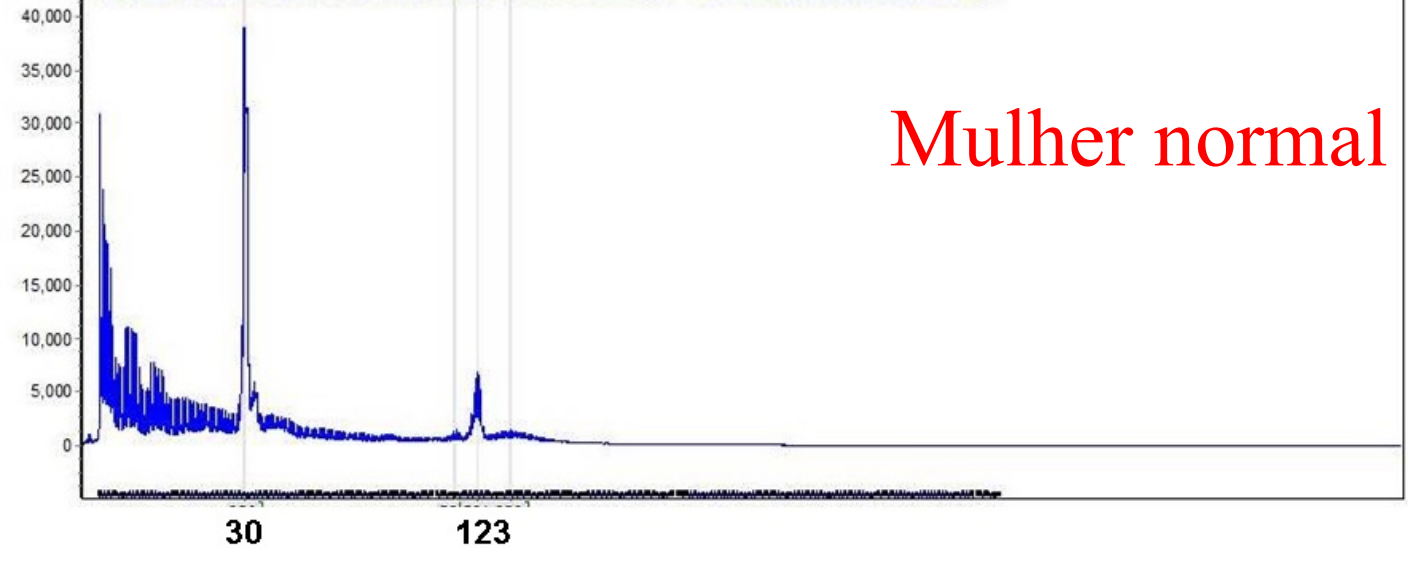


Homem normal



Homem com mutação completa e hipermetilação da região promotora





Mulher com pré-mutação

Outras causas genéticas importantes de ADNPM/DI

- Microdeleções e Microduplicações – Alterações no número de cópias de DNA (CNVs)
- DILX Não X-Frágil

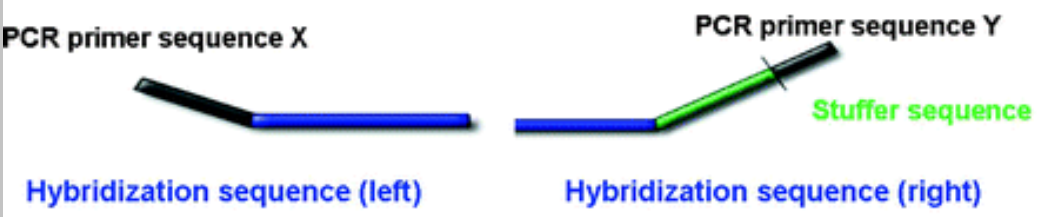
Alteração do Número de Cópias de DNA

- 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 congênitas

Como investigar?

- MLPA:
 - PCR dirigido para detecção de regiões com microdeleções conhecidas
 - Número restrito de regiões por exame
- aCGH e derivados:
 - Duplicações e deleções em escala genômica

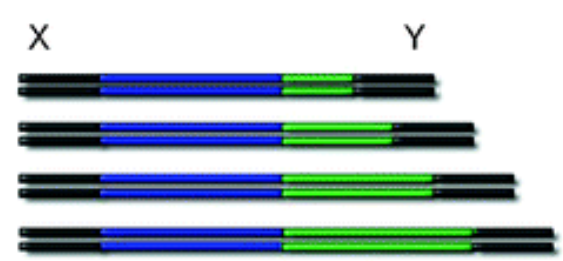
1. Denaturation and Hybridization



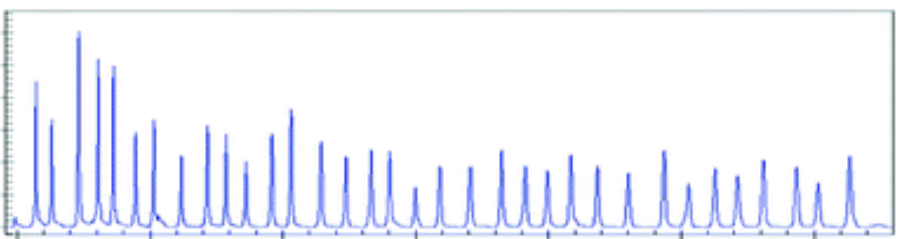
2. Ligation



3. PCR with universal primers X and Y exponential amplification of ligated probes only



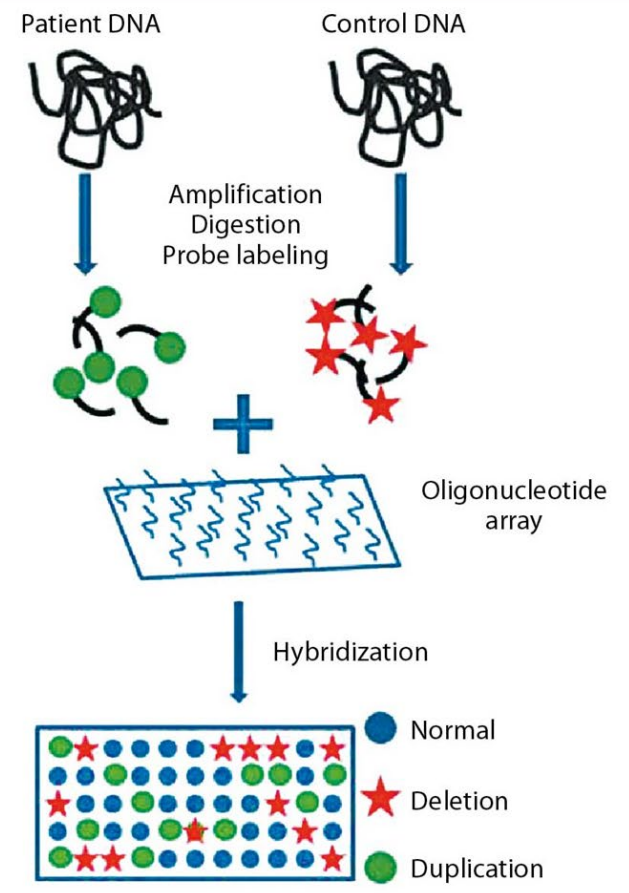
4. Fragment analysis



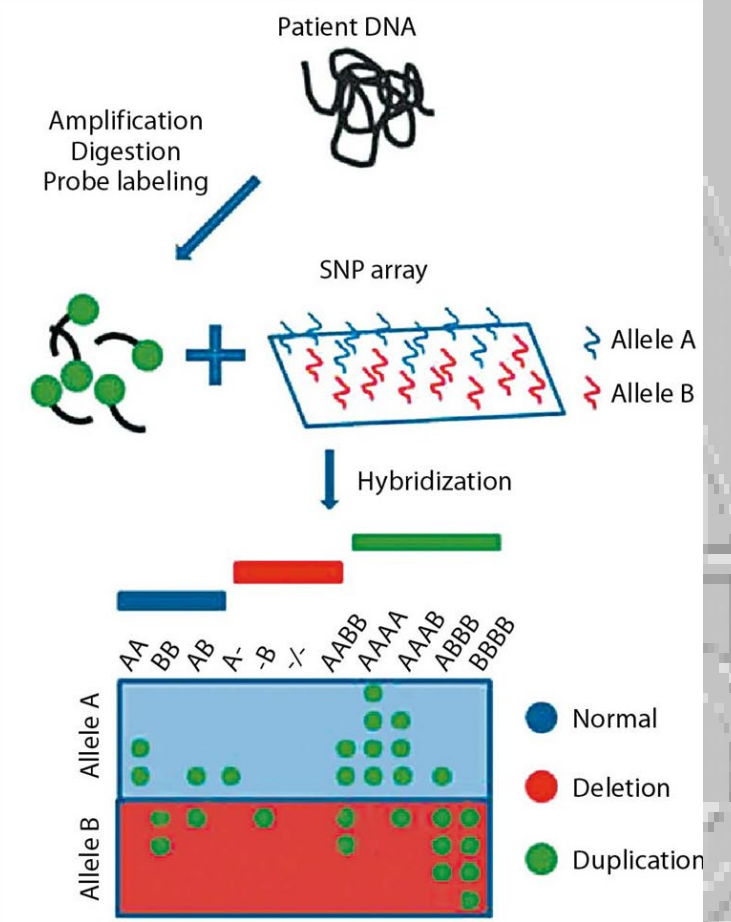
MLPA

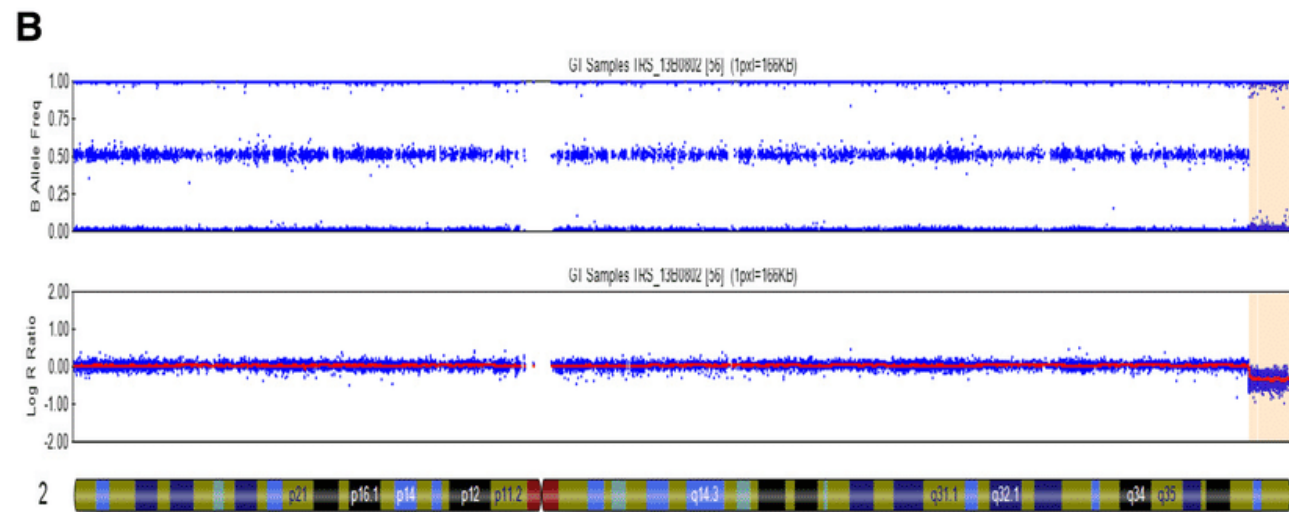
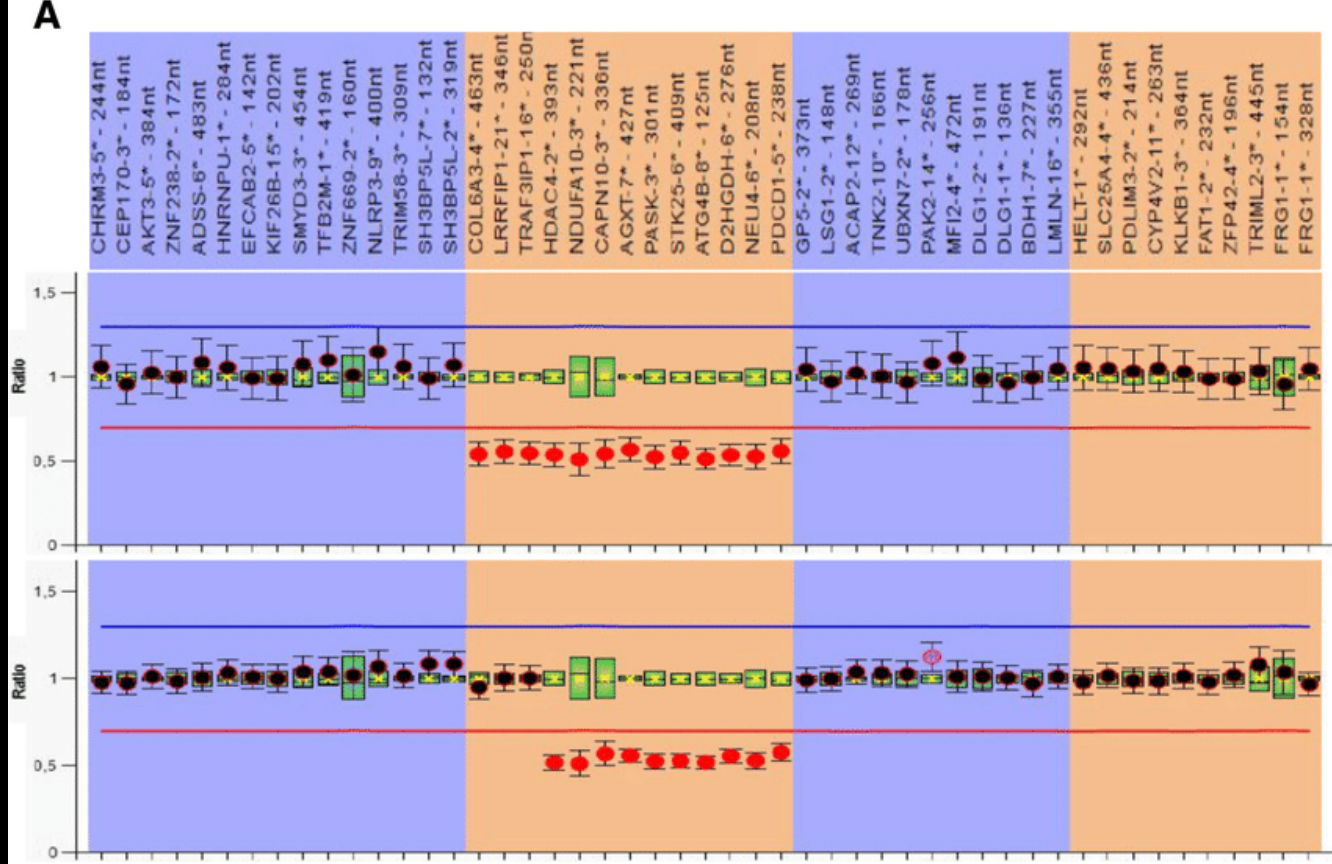
ARRAY

A. CGH array



B. SNP array





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
- **COMO INVESTIGAR?**
 - Painéis de genes por sequenciamento de nova geração
 - Exoma - INVESTIGA OUTROS GENES TB

Exoma Mendelics

Exoma de alta qualidade com a maior taxa diagnóstica do mercado

Sequenciamento do exoma completo + CNVs + Análise de DNA mitocondrial

SAIBA MAIS

Sequenciamento
Completo do **Exoma**

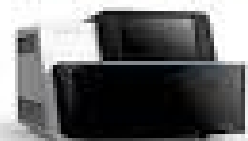
DLE
Molecular Laboratory



Conta de sangue
para extração de DNA



Preparação de amostra



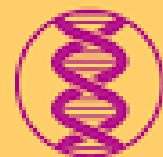
Análise do DNA por
Next Generation Sequencing



Os seus
dados ficam
seguros
em nuvem



Visualização das informações
em um local acessível



Por que fazer o Exoma no
LABORATÓRIO GENE?

EXOMA

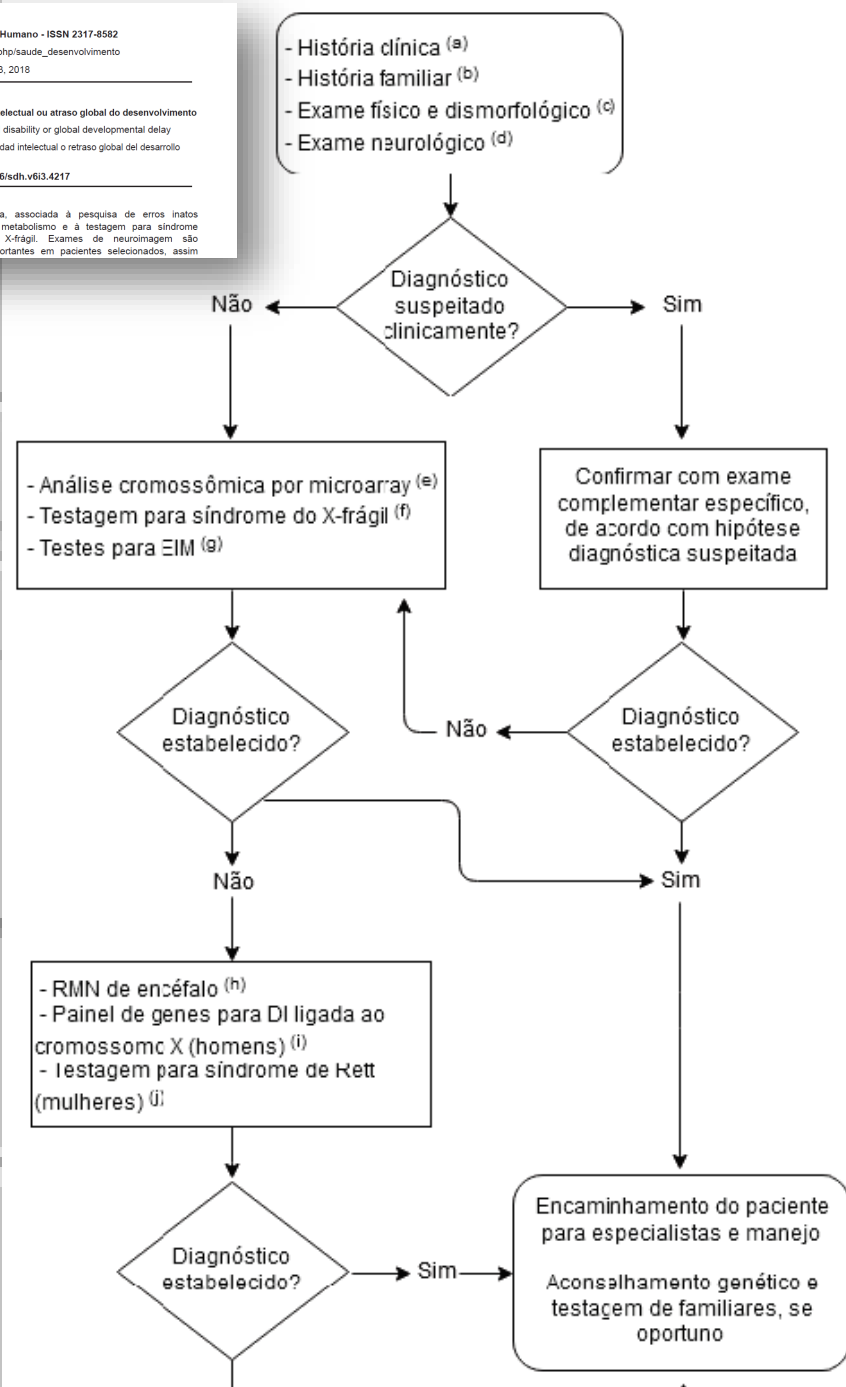
o exame que detecta
doenças genéticas, agora
com condições especiais.

Análise CNV inclusa

SAIBA MAIS

fleury Genômica





Diagnóstico estabelecido?

Sim

Encaminhamento do paciente para especialistas e manejo

Aconselhamento genético e testagem de familiares, se oportuno

Não

- Sequenciamento completo do exoma (k)

Diagnóstico estabelecido?

Sim

Reavaliação clínica periódica do paciente (l)

Não

Figura 2: Fluxograma de investigação etiológica de DI.

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

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

O que levar pra casa?

- Diagnóstico diferencial em DI tem que levar em conta a causa genética
- O mecanismo multifatorial de herança habitualmente segue com DI Leve e a recorrência pode ser alta, sem outras anomalias.
- DI grave pode estar associado a diversas causas, ambientais e genéticas, podendo estar ou não associado a outras anomalias.

O que levar pra casa?

- Prevalência maior de casos de homens com DI se deve a DI LX
 - Principal doença: X-Frágil – ligada a aumento de repetições CGG próximo ao promotor do gene FMR1
- Diversas causas monogênicas – uso de painéis multigênicos
- Microdeleções e microduplicações – MLPA e ArrayCGH
- Cariótipo investiga grandes rearranjos e a doença genética mais comum: Síndrome de Down

