



Défice cognitivo: até onde investigar?

Andreia Lopes^{1,3}, Conceição Correia², Micaela Guardiano¹, Sofia Dória^{1,3}, Maria Júlia Guimarães^{1,3}

1. Centro Hospitalar de São João, Unidade Hospital São João, Porto
2. Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Viana do Castelo
3. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Resumo

O défice cognitivo atinge 1 a 3 % da população e tem múltiplas etiologias. Estima-se que as causas genéticas ocorram em cerca de 4 a 10% dos casos, pelo que se torna primordial a sua investigação.

Descreve-se o caso de uma criança com défice cognitivo associado a dismorfias *minor*. Na primeira infância foi submetida a estudo etiológico alargado, sendo o défice cognitivo classificado como idiopático. Na reavaliação, a pesquisa de rearranjos subteloméricos pela técnica de *Fluorescence in Situ Hybridization* revelou a presença de um cromossoma marcador supranumerário em mosaico, com origem no cromossoma 18. Esta alteração é rara e aparentemente justificativa do défice cognitivo. Defende-se a necessidade de reavaliação dos doentes com diagnóstico etiológico inconclusivo, pela análise das técnicas citogenéticas utilizadas no seu estudo e revisão dos protocolos de avaliação etiológica no défice cognitivo em vigor.

Palavras-chave: défice cognitivo; trissomia 18; estudo etiológico

Acta Pediatr Port 2011;42(5):225-7

Intellectual disability: when to stop investigation?

Abstract

Intellectual disability affects 1-3% of the general population and has multiple etiologies. It's estimated that genetic causes are responsible for 4-10% of the cases, so it's primordial their investigation. We describe a case of a child with intellectual disability associated with minor dysmorphisms. In early childhood a broad etiologic study was performed and mental delay was classified as idiopathic. Later, a study of subtelomeric rearrangements by *Fluorescence in Situ Hybridization* technique revealed the presence of a mosaic supernumerary marker chromosome, originating from chromosome 18. This finding is rare and apparently the cause of the intellectual disability. It's necessary to reevaluate patients with unknown

etiologic diagnosis, by analysing the cythogenetic techniques used, and to review the etiologic evaluation protocols of intellectual disability in use nowadays.

Key-words: intellectual disability; mental delay; 18 trisomy; etiologic evaluation

Acta Pediatr Port 2011;42(5):225-7

Introdução

O défice cognitivo é caracterizado por uma limitação significativa do funcionamento intelectual e do comportamento adaptativo, com início antes dos 18 anos. Segundo a “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”, 4ª edição (DSM-IV), pode ser classificado em ligeiro, moderado, grave e profundo, consoante a gravidade. Ocorre de forma isolada ou associado à presença de malformações/dismorfias e afecta cerca de 1 a 3% da população.^{1,2,3} As causas podem ser pré-natais (anomalias genéticas, exposição a toxinas ou teratogéneos, infecções congénitas, etc.), perinatais (prematuridade, hipóxia, infecção, trauma, hemorragia intracraniana, etc.) ou pós-natais (trauma, hemorragia do sistema nervoso central (SNC), infecção intracraniana, tumor do SNC, etc.).¹ No entanto, só se identifica a etiologia em cerca de 50% dos casos.³

Existe uma elevada pressão dos pais, escolas e sociedade em geral para a procura e identificação de um diagnóstico etiológico. A maioria dos autores defende que a investigação etiológica deve ser faseada, partindo dos dados encontrados na história clínica e no exame físico, que identificam a causa em cerca de 17 a 34% dos casos.⁴ No entanto, perante uma história clínica e um exame físico sem alterações, pensando que existe uma considerável percentagem de casos de etiologia genética (4-10%), parece consensual a realização do cariótipo de bandas de alta resolução.^{3,4} A pesquisa da síndrome de X-frágil (causa genética de défice cognitivo mais frequente a seguir à trissomia 21) deve ser ponderada, especialmente se existir história familiar de défice cognitivo.⁴ A pesquisa de

Recebido: 21.07.2011

Aceite: 08.09.2011

Correspondência:

Andreia Manuela Tavares Castro Lopes
Estrada Nacional 207, n.º 78
4800-211 Arosa
andreia.m.castro.lopes@gmail.com

rearranjos subteloméricos tem sido amplamente difundida. Foram surgindo várias técnicas para a sua identificação com características próprias e sensibilidades diferentes [*hibridização in situ* por fluorescência (FISH), *amplificação de sondas* dependente de ligação (MPLA), hibridização genómica comparativa (a-CGH)]. No entanto, a sua utilização generalizada nos casos de déficit mental é ainda discutível. A continuação da investigação (estudos metabólicos, exames de imagem do SNC, etc) deverá ser ponderada caso a caso, de acordo com a existência de outras anomalias, nomeadamente a presença de malformações *minor*.^{4,5}

Descreve-se um caso cuja investigação exaustiva conduziu ao diagnóstico etiológico, o que terá seguramente implicações futuras, nomeadamente ao nível do planeamento familiar dos pais da criança estudada.

Relato de caso

Criança de sete anos, do sexo masculino, orientada para a consulta de Neurodesenvolvimento de um hospital terciário por déficit cognitivo associado a dismorfias.

A gestação foi vigiada, de termo, e por rastreio bioquímico positivo do segundo trimestre foi realizada amniocentese, que revelou cariótipo normal. Não se verificaram outras intercorrências durante a gestação ou o parto, e no período pós-natal foi detectada a presença de uma comunicação interventricular apical, de pequenas dimensões. Sem história parental de consanguinidade ou antecedentes familiares de déficit cognitivo, doenças neurológicas, doenças genéticas ou outras doenças hereditárias.

Aos sete meses foi valorizada, pelo médico assistente, uma hipotonia global, tendo-se posteriormente verificado atraso na aquisição de todos os marcos do desenvolvimento (sentou com apoio aos 12 meses, sentou sem apoio aos 15 meses, andou aos 26 meses, disse as primeiras palavras aos 3 anos). Existiu referência a hérnia umbilical no primeiro ano de vida com regressão espontânea e manteve evolução estatura-ponderal favorável.

Aos 15 meses foi referenciado para uma consulta de genética, onde iniciou estudo etiológico de atraso global do desenvolvimento: foi realizado cariótipo, pesquisa da síndrome de X-frágil, da síndrome de DiGeorge e estudo metabólico (amónia, lactato, piruvato, determinação de aminoácidos no sangue e urina, ácidos orgânicos urinários, transferrina deficiente em carboidratos, e glicosaminoglicanos) que não revelaram alterações. Foi orientado para a Unidade de Apoio ao Desenvolvimento e Intervenção Precoce aos 18 meses. Aos sete anos de idade, altura em que foi orientado para a consulta de Neurodesenvolvimento, foi constatado alargamento metafisário, hipotonia, obesidade central e a presença de algumas dismorfias (olhos “fundos”, base nasal alargada, fronte proeminente, implantação baixa dos pavilhões auriculares, massas musculares dos membros inferiores atrofiadas, dedos finos e clinodactilia do 5º dedo).

A avaliação cognitiva formal, realizada com a prova de Wechsler Intelligence Scale for Children III em Janeiro de 2009, mostrou a presença de um déficit cognitivo ligeiro (Quociente de Inteligência (QI) total de 62, com QI verbal de 85 e QI de realização de 50).

Na reavaliação etiológica, foi realizada pesquisa da síndrome de Prader-Willi (negativa), enzimas musculares (aumento da creatinafosfoquinase), electromiografia (normal) e pesquisa de rearranjos subteloméricos, pela técnica de FISH, que foi negativa para o estudo dos rearranjos propriamente dito. No entanto, durante a análise citogenética foi detectada a presença de um cromossoma marcador supranumerário em mosaico (confirmada em nova análise de cariótipo, em dez das 58 metafases analisadas) e que o estudo por FISH permitiu descobrir a origem no cromossoma 18 (Figura 1).

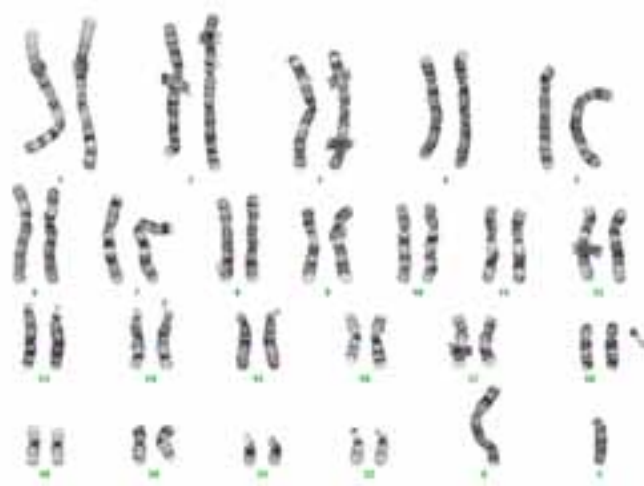


Figura 1 – Cariótipo com trissomia parcial do cromossoma 18 (a seta aponta o cromossoma marcador supranumerário).

Discussão

A trissomia 18 é uma doença rara com uma incidência de 1 em cada 6000 a 8000 nados vivos. Esta doença afecta praticamente todos os órgãos e sistemas e está associada a uma elevada taxa de mortalidade no primeiro ano de vida (cerca de 90%), sobretudo por patologia cardíaca, malformações renais, dificuldades na alimentação, sépsis e apneias (causadas por anomalias do sistema nervoso central). A trissomia 18 em mosaico ocorre quando uma linha celular com trissomia 18 coexiste com uma linha celular normal no mesmo indivíduo. Estes casos são responsáveis por apenas 5% dos casos de trissomia 18 e têm um fenótipo variável, dependendo do grau de mosaicismo e dos tecidos envolvidos, e variam desde um fenótipo de trissomia 18 completa à ausência de traços dismórficos e inteligência normal. A trissomia 18 parcial resulta normalmente de um segmento do cromossoma 18 em triplicado, maioritariamente originado numa translocação equilibrada presente num dos progenitores e é responsável por cerca de 2% dos casos.⁶

O caso descrito apresenta uma trissomia parcial do cromossoma 18 em mosaico, em que o cromossoma estruturalmente anormal presente é um cromossoma muito pequeno constituído por material proveniente do cromossoma 18, mas não constituiu um cromossoma inteiro. Assim sendo, na ausência de um fenótipo característico, será difícil definir problemas associados e o prognóstico. Na revisão da história clínica e exame objectivo identificam-se algumas anomalias/malfor-

mações associadas a esta alteração genética, nomeadamente a presença de atraso global do desenvolvimento, antecedentes de hérnia umbilical e clinodactilia do 5º dedo. Porém, a ausência de malformações cardíacas e renais faz-nos pensar que este paciente terá um prognóstico favorável, limitado apenas pelo déficit cognitivo associado. Os mosaicos resultam maioritariamente de não disjunção mitótica pós-zigótica, pelo que não existe alteração nos progenitores e consequentemente não há aumento do risco de recorrência em gestações futuras. A hipótese, ainda que remota da existência de alterações genéticas nos pais, levou à realização dos seus cariótipos (que se revelaram normais) para identificação e planeamento de uma gestação futura com maior segurança.

A investigação etiológica exaustiva dos indivíduos com déficit cognitivo acarreta encargos avultados quer a nível económico (custos materiais, recursos técnicos, etc.), quer familiar (instabilidade familiar) ou individual (manipulações frequentes, meios de diagnóstico invasivos). Porém, a identificação da etiologia do déficit cognitivo permite estabelecer um prognóstico mais fidedigno e auxiliar no planeamento familiar dos progenitores do paciente. A reavaliação etiológica dos casos de déficit cognitivo deve, portanto, ser faseada e de acordo com a evolução dos conhecimentos e técnicas de investigação.

As regiões subteloméricas dos cromossomas apresentam uma elevada concentração de genes e são muito propensas a recombinações.³ Rearranjos nas regiões subteloméricas podem ser a causa do déficit cognitivo numa percentagem que varia, em diferentes estudos (consoante critérios de selecção e técnicas de citogenética aplicadas), entre 4,4 e 7%.^{3,4,7,8} Devido à sua importância clínica têm sido desenvolvidas várias técnicas para detecção dos rearranjos. A técnica mais amplamente difundida é a FISH que se baseia na utilização de sequências de ADN ligadas a marcadores fluorescentes que hibridam com sequências correspondentes nos cromossomas, permitindo detectar a sua presença ou ausência (detectando anomalias a partir de 3-5 Mb). A técnica de MPLA foi desenvolvida posteriormente e permite amplificar múltiplas sequências de ADN, recorrendo a um único *primer* e quantificar sequências específicas, pelo que diminui o tempo de laboratório e custos inerentes.

Mais recentemente têm sido utilizadas técnicas de a-CGH, que podem detectar deleções ou duplicações em porções muito pequenas dos cromossomas (até inferiores a 1 Mb), o que aumenta grandemente a acuidade diagnóstica. A sua utilização tem revelado a presença de um grande número de desequilíbrios cromossómicos não detectados por outras técnicas, associados a síndromes genéticas ou atraso mental de causa não explicada. Assim, parecem ter uma sensibilidade superior em relação a outras técnicas, na detecção de anomalias citogenéticas (conhecidas ou novas), embora tenha custos de execução, neste momento, superiores. Não detectam, no entanto, alterações cromossómicas equilibradas, como translocações recíprocas ou inversões. Por outro lado, identificam mais frequentemente alterações que são variantes do normal.

A pesquisa generalizada dos rearranjos subteloméricos (independentemente da técnica utilizada) nos casos de déficit cog-

nitivo idiopático não é ainda consensual, devido aos custos das técnicas e à possibilidade de se encontrarem alterações não patológicas (variantes do normal). No entanto, aumentamos a rentabilidade destes exames se os realizarmos em casos de história familiar positiva de déficit cognitivo, restrição de crescimento intrauterino, baixa estatura, dismorfias faciais ou malformações congénitas, ou nos casos de déficit cognitivo moderado a grave, pelo que é esta a recomendação da maioria dos autores.^{3,4} No nosso caso clínico estava justificado a sua pesquisa pela presença das dismorfias descritas.

No paciente apresentado, a realização de um teste genético mais específico permitiu detectar uma anomalia no cariótipo não identificada em exames anteriores. Para este facto, podem ter contribuído as melhorias nas técnicas de citogenética decorridas nos últimos anos, mas foi sobretudo a alteração na qualidade/quantidade da amostra colhida que veio permitir identificar a trissomia. Sendo esta anomalia genética encontrada em mosaico, aumenta-se a probabilidade de detecção quando se aumenta o número de metafases analisadas (11 no primeiro cariótipo vs 58 no segundo). Assim é levantada uma nova controvérsia: será que existe necessidade de repetição de testes genéticos, nomeadamente o cariótipo, se a causa do déficit cognitivo permanece desconhecida? Os autores preconizam a realização de novo estudo genético se o anterior não obedecer aos critérios de validação científica actuais. É também necessário rever os protocolos de avaliação etiológica do déficit cognitivo actualmente em vigor.

Referências

1. Pivalizza P, Miller G. Intellectual disability (mental retardation) in children: definition; causes; and diagnosis [Internet]. *The UptoDate website* [updated 2009 July 20; cited 2010 March 31]. Available from: <http://www.uptodate.com>
2. Bodi L, Madrigal-Bajo I, Milà-Recasens M. Retraso mental de origen genético. *Rev Neurol* 2006; 43:S181-6.
3. Guitart-Feliubadaló M, Brunet-Vega A, Villatoro-Gómez S, Baena-Díez N, Gabau-Vila E. Causas cromosómicas que originan el retraso mental: alteraciones cromosómicas diagnosticables en el paciente. *Rev Neurol* 2006; 42:S21-6.
4. Pivalizza P, Miller G. Intellectual disability (mental retardation) in children: Evaluation [Internet]. *The UptoDate website* [updated 2009 March 9; cited 2010 March 31]. Available from: <http://www.uptodate.com>
5. Karnebeek C, Jansweijer M, Leenders A, Offringa M, Hennekam R. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Human Genet* 2005; 13:6-25
6. Chen H (July 10, 2009). Trisomy 18 [Internet]. *The Medscape website* [updated 2009 July 10; cited 2010 March 31]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/943463-print>
7. Shao L et al. Identification of Chromosome Abnormalities in Subtelomeric Regions by Microarray Analysis: A Study of 5,380 Cases. *Am J Med Genet A* 2008; 146A(17): 2242-51.
8. Bogdanowicz J et al. Subtelomeric rearrangements in Polish subjects with intellectual disability and dysmorphic features. *J Appl Genet* 2010; 51(2):215-7.