



**INSTITUTO**



**APAE  
DE SÃO PAULO**

# Investigação Etiológica da Deficiência Intelectual

Eduardo Perrone  
Médico Geneticista – APAE/SP

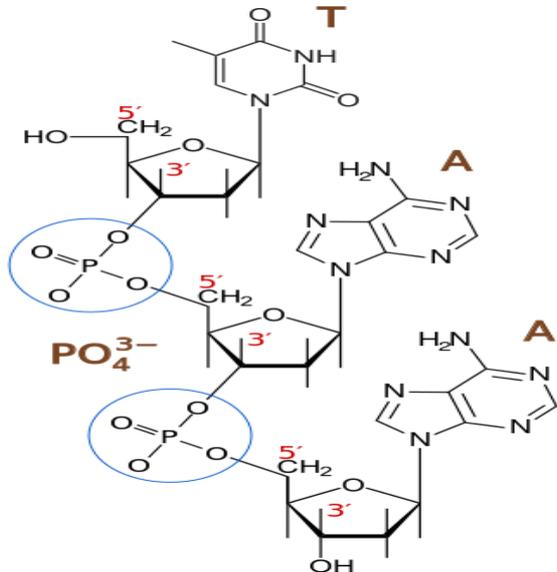
# Tópicos

- Conceitos básicos em Genética Humana
- Principais Causas de Deficiência Intelectual
  - Ambientais
  - Genéticas
  - Tratáveis/Evitáveis
- A Consulta em Genética e a investigação das causas de deficiência intelectual
- Exemplos
- Resumo

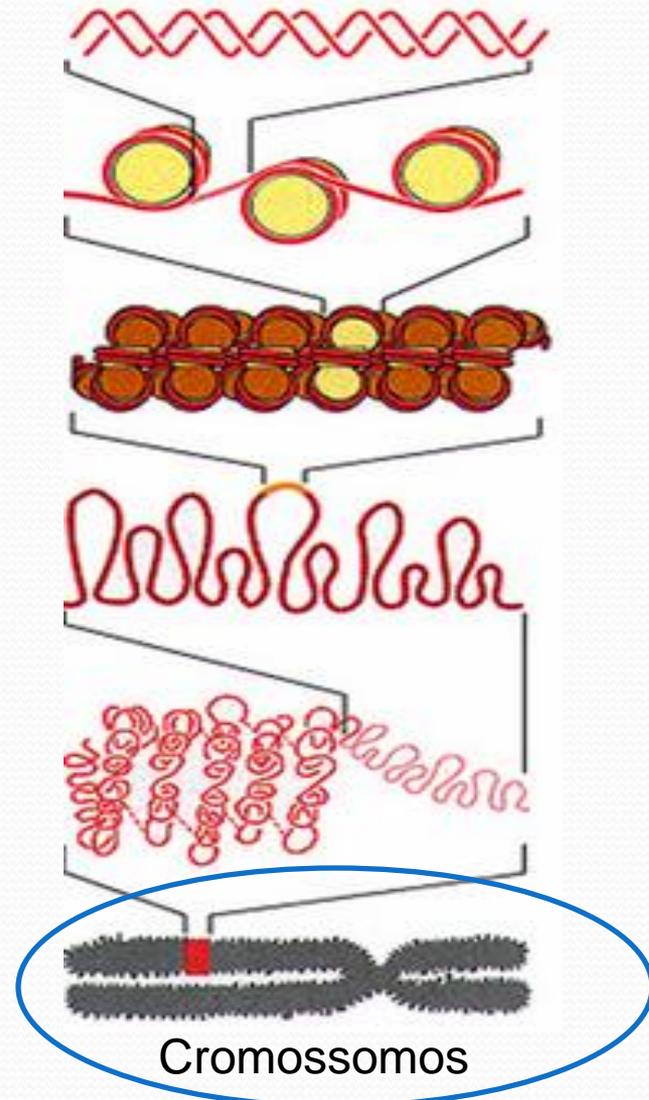
# Conceitos Básicos de Genética Humana

## DNA

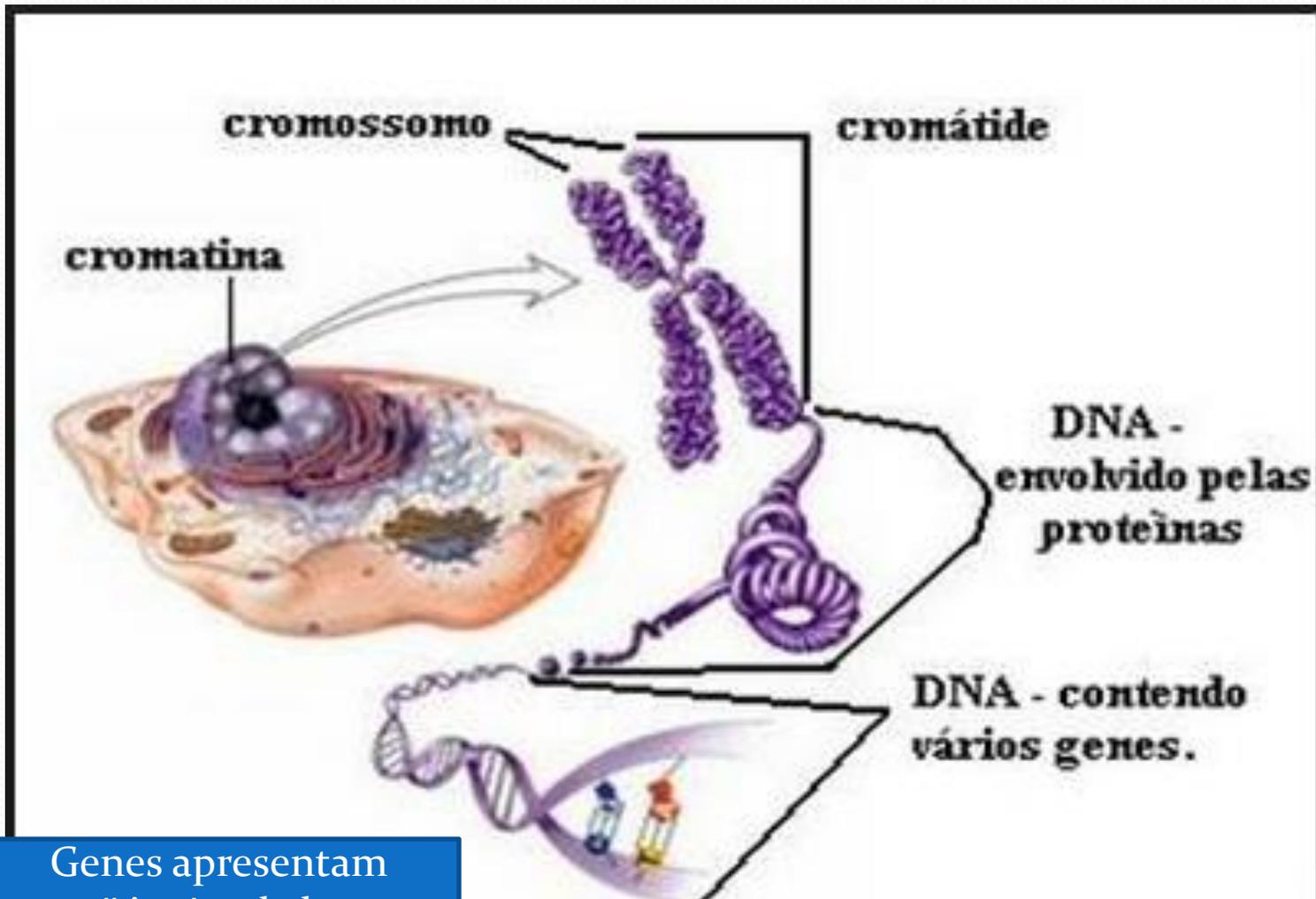
*Polímero: repetição de unidades que apresentam um açúcar, ligado a uma base (A,T,C,G) e a um grupo fosfato*  
*Se organiza em dupla hélice*



Gene: unidade funcional do DNA



# Conceitos Básicos de Genética Humana



Genes apresentam seqüências de bases (A,T,C,G) que produzem uma proteína

Mudanças nessas seqüências  
Mutações – podem causar doenças

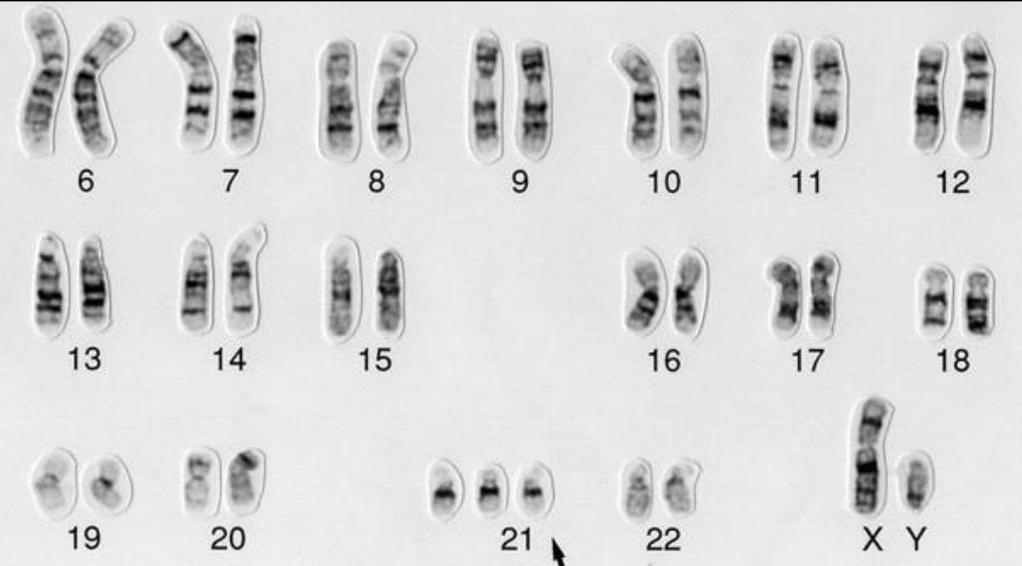


**23 pares de cromossomos  
O último par determina o  
sexo.**



46,XX

**Cariótipo normal para sexo  
feminino**



**Trissomia livre do  
cromossomo 21  
Síndrome de Down**

# ETIOLOGIAS

## Ambientais

1. Encefalopatia Hipóxico – Isquêmica (EIH)
2. Infecções adquiridas durante a gestação
3. Uso de drogas lícitas/ilícitas durante a gestação

## Genéticas

1. Cromossômicas
2. Gênicas

## Tratáveis

1. Hipotireoidismo Congênito
2. Fenilcetonúria

# Proporção das causas genéticas de DI

**Tabla 1** Casos con diagnóstico etiológico entre pacientes con retraso global del desarrollo y discapacidad intelectual (n = 309)

Enfermedades	N
Encefalopatías prenatales disruptivas	41 (13%)
Infecciones congénitas (13 CMV, 3 toxoplasmosis)	19
Encefalopatías teratogénicas (16 SAF)	18
Encefalopatías disruptivas gemelares	4
Encefalopatías genéticas	118 (38%)
Síndrome de Down	12
Síndrome X-frágil	7
Deleciones subteloméricas	7
Síndrome de Patau	1
Otras cromosomopatías diagnosticadas por array CGH <sup>a</sup>	21
Complejo esclerosis tuberosa	11
Distrofia miotónica congénita	4
Síndrome de Rett (4 MECP2 y 2 CDKL5 mutaciones)	6
Espectro Dravet con mutaciones en SCN1A	9
Síndrome Prader Willi	5
Síndrome Angelman	4
Neurofibromatosis tipo 1	5
Otras encefalopatías genéticas <sup>b</sup>	16
Errores congénitos del metabolismo	24 (7,8%)
Enfermedades mitocondriales	3
Enfermedades lisosomales <sup>c</sup>	7
Enfermedades del metabolismo intermediario <sup>d</sup>	6
X-ALD <sup>e</sup>	3

X-ALD <sup>e</sup>	3
Otros ECM <sup>f</sup>	5
Encefalopatías perinatales	102 (33%)
Encefalopatías posnatales <sup>g</sup>	20 (6,55%)
Tumores cerebrales	4 (1,3%)
Tumor hemisférico	2
Tumor cerebeloso	1
Tumor de línea media	1

**Avaliação de 995 crianças com DI**

- Etiologia em 309 (31%)
- Em 69% dos casos não se descobriu etiologia

Tratamento quando indicado

Importância da Etiologia

Redução da Ansiedade

Acompanhamento de outras problemas de saúde que podem se associar ao quadro de DI

Orientar o casal quanto ao risco de ter novos filhos acometidos com DI

Aproximadamente 60% dos casos de Deficiência Intelectual podem não ter sua causa esclarecida.

Enquanto se investiga a causa, o estímulo da criança com fisio, fono e TO não deve ser atrasado!!!! Ele é fundamental para melhorar o desenvolvimento da mesma!

# A Consulta em Genética - História

## Identificação Pessoal

Idade materna e paterna

Procedência/Consanguinidade

## Dados gestacionais

Antecedentes de Aborto

Tentativas de Aborto

Uso de álcool e drogas na gestação

Uso de medicações na gestação

“Resfriados/Gripes” na gestação/Pré natal regular

Dados de nascimento e período neonatal

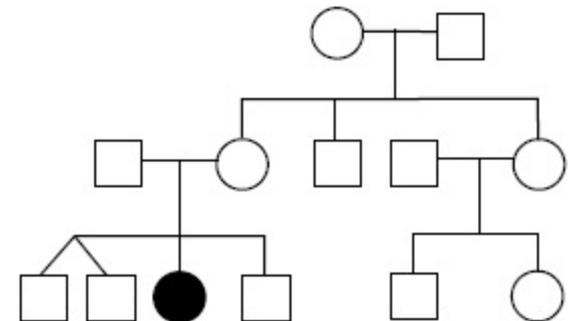
Nota de Apgar

Internação em UTI

Prematuro/Necessidade de intubação

Teste do pezinho

## Antecedentes Familiares



# A Consulta em Genética – Exame morfológico



# A Consulta em Genética – Exame morfológico

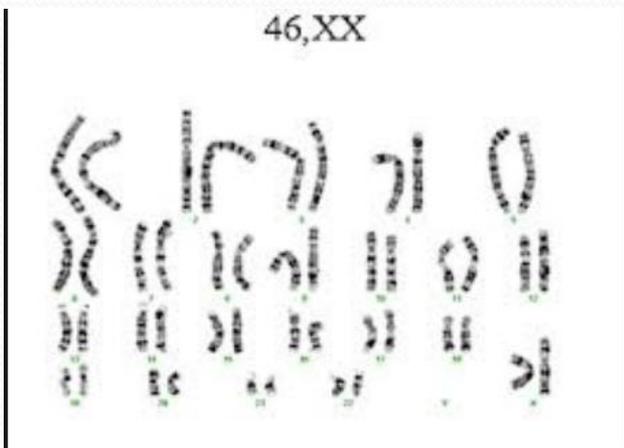
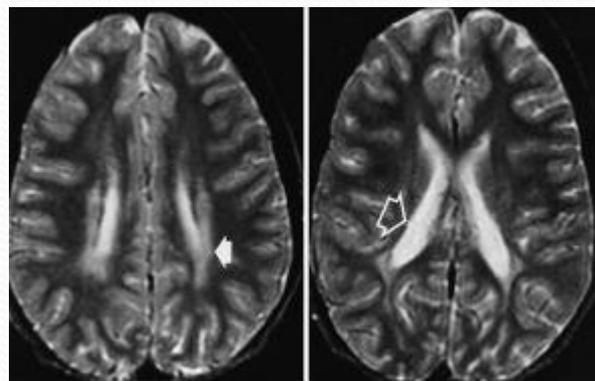


# A Consulta em Genética – Exame Morfológico



# A Consulta em Genética - Exs Complementares

A solicitação de exames complementares depende da avaliação clínica do geneticista



**Hormônios tireoidianos**

**Fenilalanina sérica**

*Causas tratáveis*

**Pesquisas moleculares específicas**  
- Seqüenciamento de mutações em gene  
- CGH - array

# Causas Tratáveis

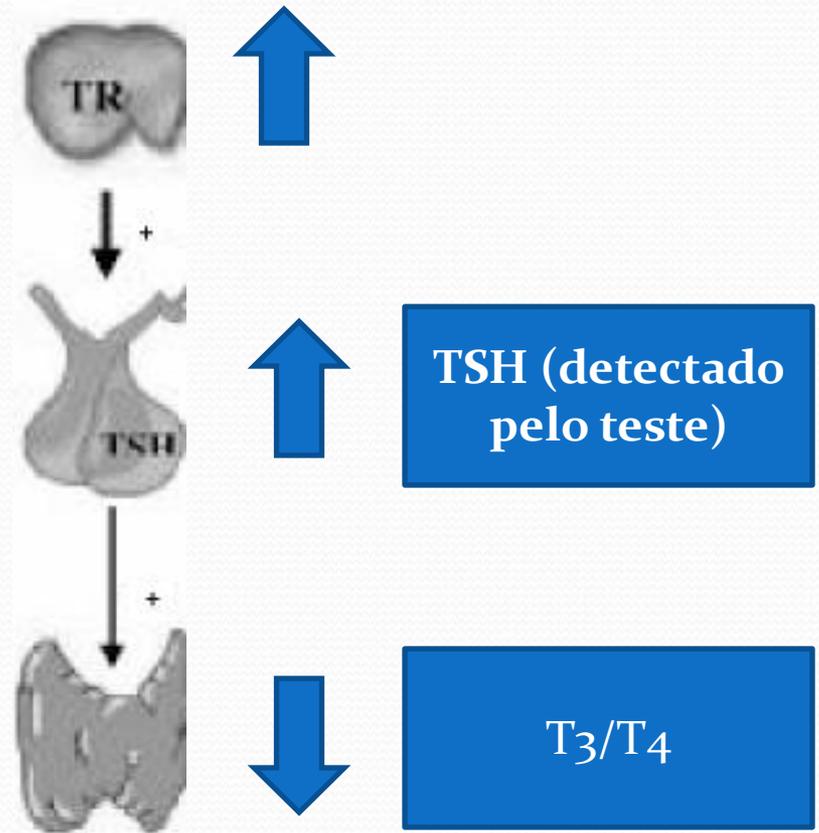
## Hipotireoidismo Congênito

Rastreada pelo “teste do pezinho”  
1: 3.000 NV  
*Principal causa de DI prevenível*

Glândula tireóide não funciona adequadamente

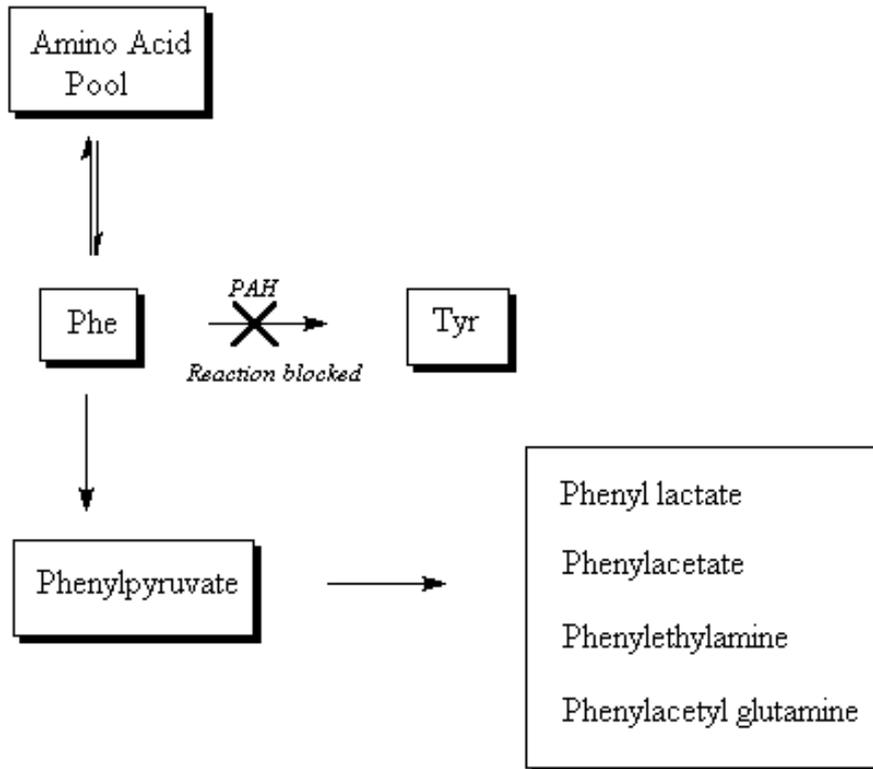
- Transitório
- Disgenesia
- Disormoidogênese

Tratamento: reposição do hormônio tireoidiano o mais precoce possível



# Fenilcetonúria

## Abnormal Metabolism of Phenylalanine



**Brasil: 1: 12.000  
NV**

**Doença causada  
por mutação em  
um gene que  
produz  
a fenilalanina  
hidroxilase**

**Acúmulo de Phe e  
redução de  
tirosina**

**História Natural:  
Atraso de  
desenvolvimento,  
evoluindo com DI  
e distúrbios de  
comportamento**

**Via Metabólica**  
**1. Aumento de  
fenilalanina**  
**2. Redução de  
tirosina**

**Tratamento:**  
**1. Restrição de  
Phe na dieta.**  
**2. Fórmula  
metabólica.**

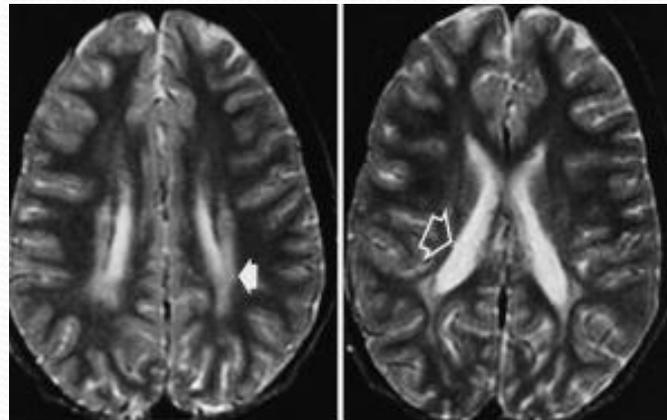
# Causas Ambientais - EHI

Baixo Peso  
Prematuridade  
Síndromes  
genéticas

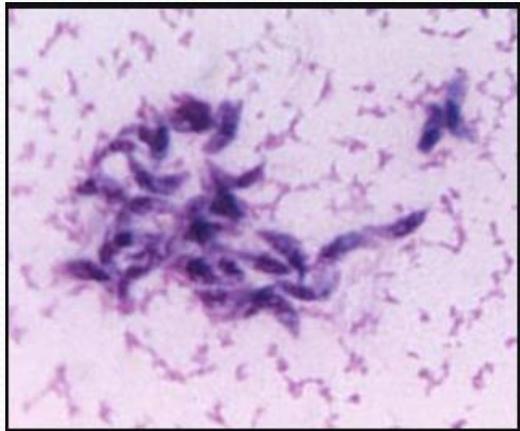
Encefalopatia hipóxico  
isquêmica (EHI)

LMPV: injúria a substância  
branca periventricular

HAS  
DPP  
RPM/TPP



# Causas Ambientais – Infecções Congênitas (Toxo congênita)



Podem atravessar a placenta quando contraidos durante a gestação.

QC: hidrocefalia, coriorretinite, calcificações intracranianas.

Ingestão de cistos do protozoário.

Diferencial com sífilis, citomegalovírus, rubéola.

# Causas Ambientais - Álcool

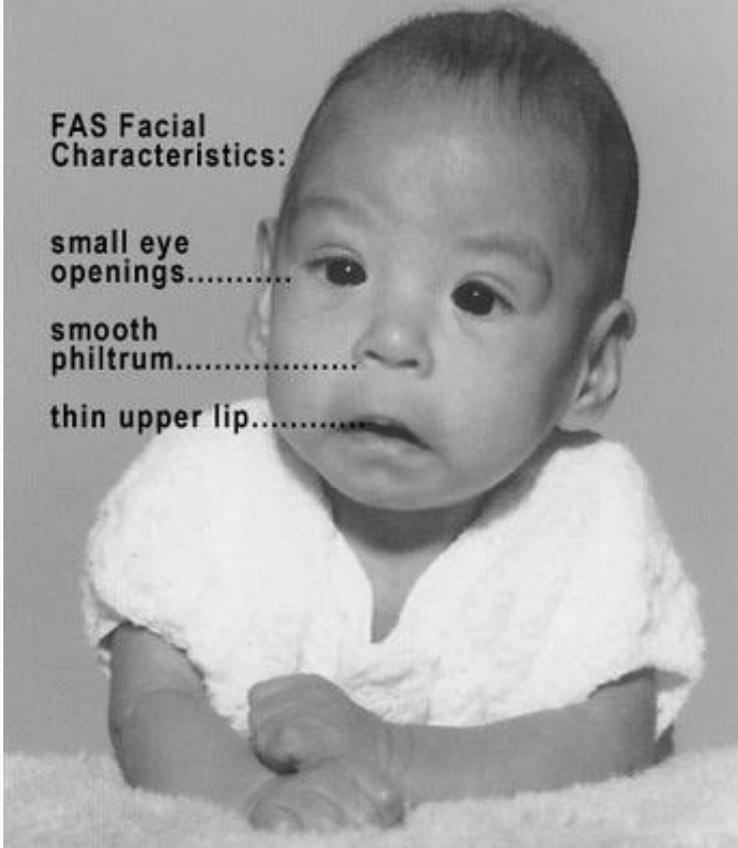
Baby with Fetal Alcohol Syndrome

FAS Facial Characteristics:

small eye openings.....

smooth philtrum.....

thin upper lip.....

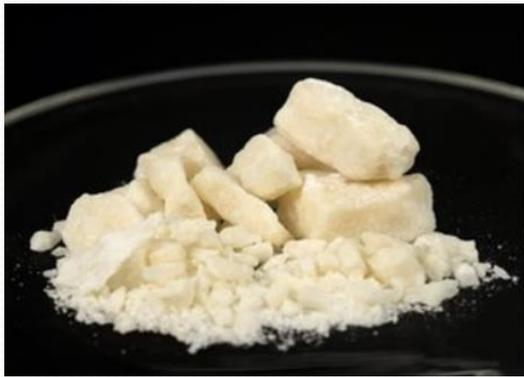


MFC

Alterações no neurodesenvolvimento

SAF clássica

# Causas Ambientais – Embriopatia por Crack



*Disrupção*

DPP, TPP

Baixo  
Peso/RCIU

Malformação  
Renal

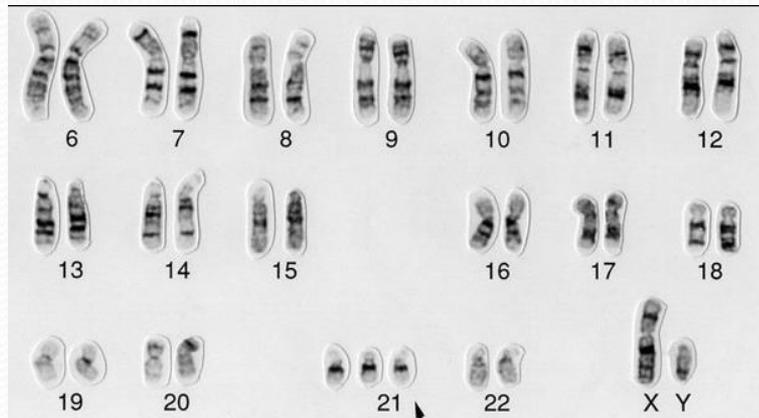
Malformação  
SNC

Malformação  
cardíaca

Anomalias  
esqueléticas

# Causas Genéticas

## Cromossômicas – Síndrome de Down

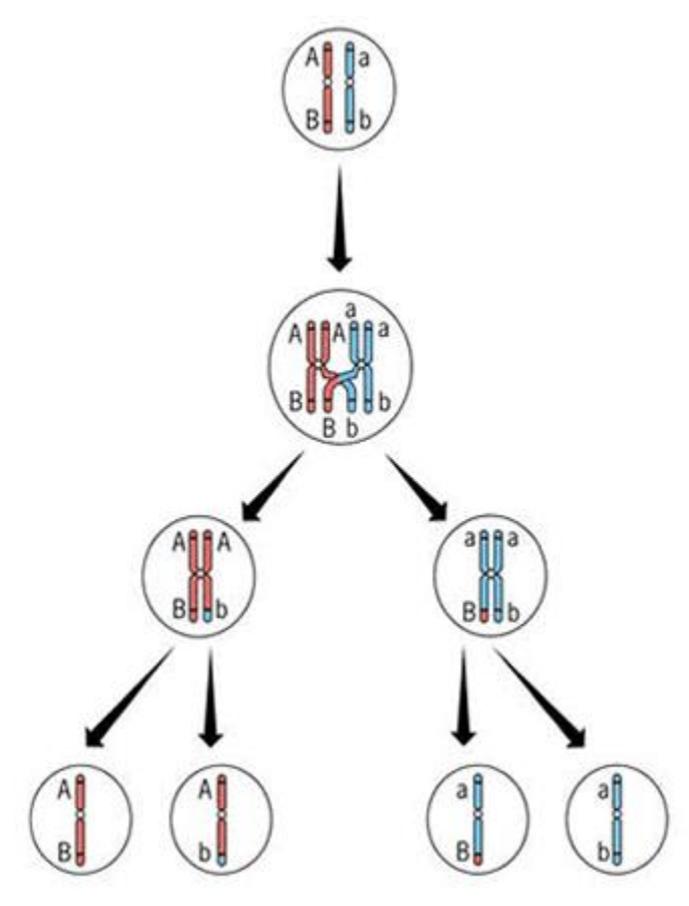


**Etiologia: 95% casos  
Restantes: mosaicos,  
isocromossomos;  
translocações**

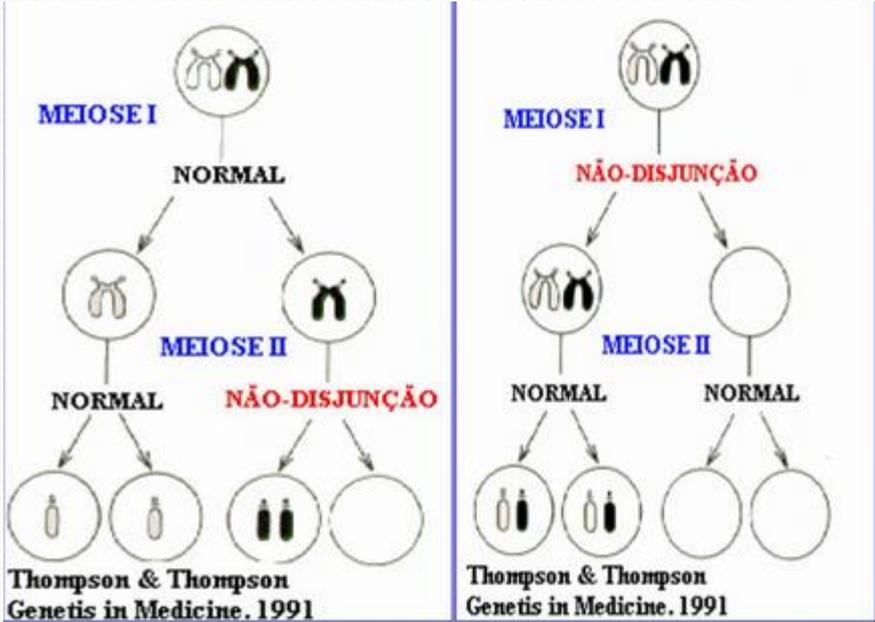
- Quadro clínico:**
- Deficiência Intelectual
  - Cardiopatia
  - Hipotireoidismo
  - Chance aumentada de Leucemias
  - Maior risco de vícios de refração



# Meiose normal



# Meiose com não disjunção



# Causas Genéticas

## Cromossômicas – Síndrome de Down

IDADE MATERNA	RISCO DE SÍNDROME DE DOWN	
	ÀS 12 SEMANAS	NO NASCIMENTO
20	1:1070	1:1530
25	1:950	1:1350
30	1:630	1:900
32	1:460	1:660
34	1:310	1:450
35	1:250	1:360
36	1:200	1:280
38	1:120	1:170
40	1:70	1:100
42	1:40	1:55
44	1:20	1:30

**Aconselhamento  
Genético**

# Causas Genéticas

## Cromossômicas - Síndrome Velocardiofacial

### Síndrome Velocardiofacial

- Etiologia: Microdeleção 22q11.2
- Não visível no cariótipo, pois a região perdida é muito “pequena”



es Paediatr Cardiol

Aconselhamento  
Genético

### Quadro clínico:

#### Cardiopatía

Distúrbio de deglutição/engasgos

Imunodeficiência

Alterações de metabolismo de  
cálcio

Deficiência Intelectual

Fenótipo: microcefalia, nariz  
tubular, orelhas dismórficas,  
fenda palpebral estreita

# Causas Genéticas Gênicas – X frágil

- Síndrome do X frágil



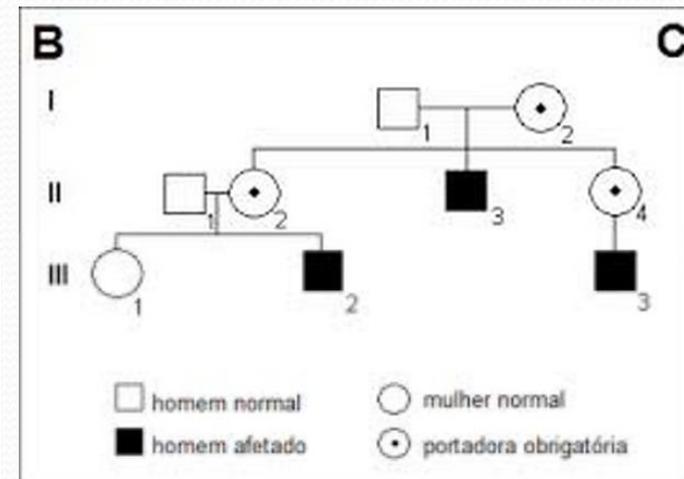
Aconselhamento  
Genético  
Menino com a  
Síndrome

Pesquisar Mãe  
Se mãe portadora, há  
chance de 50% de ter  
outro filho acometido

## Quadro clínico

1. Principal causa de Deficiência Intelectual Herdada
2. TEA/hiperatividade
3. Fenótipo característico

Causa : mutação no  
gene da FMR1  
localizado no  
cromossomo X



# Causas Genéticas

## Gênicas – Síndrome de Noonan

- Síndrome de Noonan



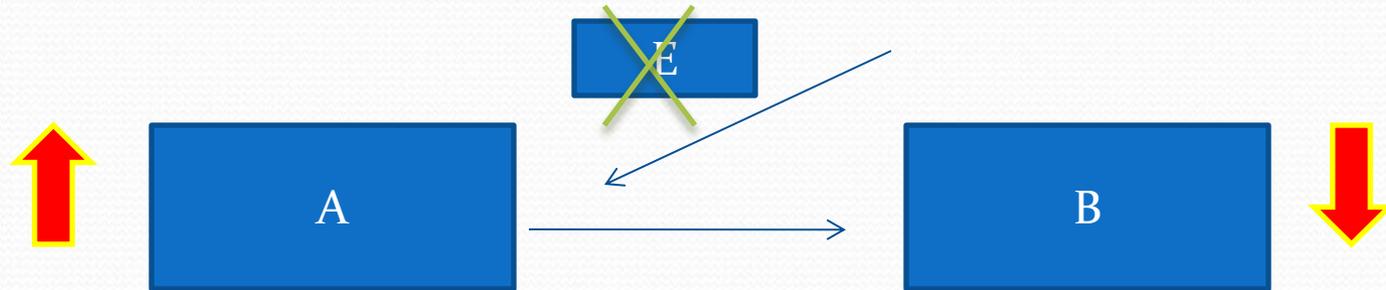
### Quadro Clínico

- Fenótipo
- Cardiopatia
- Alterações de coagulação
- Alterações oftalmológicas
- Deficiência Intelectual (1/3 casos)

Mutações em genes: PTPN11,  
SOS1.

# Causas Genéticas Gênicas - EIM

- Geralmente associados com baixo ganho de peso/altura, epilepsia.
- Defeitos enzimáticos congênitos



Aconselhamento Genético:  
geralmente um casal normal  
com filho afetado tem chance  
de 25% de ter outro filho  
afetado

# Resumo

- As causas de Deficiência Intelectual podem ser genéticas ou ambientais
  - As causas genéticas podem ser cromossômicas ou gênicas
- Existem causas de DI que são preveníveis (fenilcetonúria/hipotireoidismo congênito).
- Aproximadamente 60% dos casos não apresentam etiologia definida ao final da investigação
- A investigação da causa da DI envolve equipe multidisciplinar: geneticista, psiquiatra, neurologista

# Resumo

- O “tratamento” da DI, quando já instaurada, depende de uma equipe multidisciplinar composta por diferentes profissionais: médicos, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais, psicopedagogos.
- É importante saber a causa das deficiências intelectuais para:
  - Acalmar ansiedade das famílias
  - Propor acompanhamento mais adequado
  - Aconselhamento genético adequado

**Obrigado pela Atenção!!**

**E-mail:**

**[duperrone@gmail.com](mailto:duperrone@gmail.com)**