

Avaliação e Investigação Etiológica do Atraso do Desenvolvimento Psicomotor / Déficit Intelectual

Etiologic Evaluation and Investigation of Global Development Delay and Intellectual Disability

Renata Oliveira ⁽¹⁾, Fidjy Rodrigues ⁽¹⁾, Margarida Venâncio ^(1,3),
Jorge M. Saraiva ^(1,3), Boavida Fernandes ⁽²⁾

Resumo

O atraso global do desenvolvimento psicomotor (AGDPM) e o déficit intelectual (DI) definem-se de acordo com a idade do indivíduo afetado (inferior ou superior a 5 anos) e resultam de um funcionamento cognitivo subnormal com origem durante o período do desenvolvimento, como consequência de múltiplas causas, incluindo agressão perinatal ou erros genéticos, em cerca de metade dos casos. No mundo ocidental contam com uma prevalência de aproximadamente 3%, e têm um grande impacto na vida da pessoa afetada bem como respetiva família e sociedade. O diagnóstico etiológico mantém-se desconhecido em cerca de 50-80% da totalidade das situações. Enquanto doença genética é heterogénea, para além da sua variabilidade clínica pode ocorrer de forma esporádica ou ser familiar, compreendendo formas de transmissão autossómica dominante, recessiva ou ligada ao cromossoma X.

A avaliação e investigação etiológica são orientadas pela história clínica e familiar, e por um exame físico cuidadoso, com especial atenção ao exame dismorfológico.

Neste trabalho, procedeu-se a uma revisão do ADPM/ DI, focando o seu diagnóstico clínico, causas genéticas e respetiva investigação etiológica. O protocolo apresentado é o seguido no serviço de genética médica, de acordo com os consensos internacionais.

Palavras-Chave: atraso do desenvolvimento psicomotor, déficit intelectual, diagnóstico clínico, investigação etiológica.

Introdução

O atraso global do desenvolvimento psicomotor (AGDPM) e o déficit intelectual (DI), estabelecidos como incapacidades de início precoce, resultam de um funcionamento intelectual subnormal com origem durante o período de desenvolvimento como consequência de múltiplas causas, incluindo agressão perinatal ou erros genéticos. Estes distúrbios do neurodesenvolvimento têm uma prevalência de aproximadamente 3% no mundo ocidental, variando consoante a gravidade (avaliado em termos de quociente de inteligência (QI), 2,5% para um QI <70 e 0,5% para um QI <50). Esta patologia constitui um problema de saúde não resolvido com um grande impacto socioeconómico, bem como na vida da pessoa afetada e respetiva família.^(1, 2) Para além do custo financeiro inerente à problemática há ainda o impacto emocional e social na vida familiar – pais e irmãos sujeitos a um *stress* crónico tanto pela estigmatização social, como pela dependência constante a longo prazo e necessidade de adaptação a uma realidade diferente da imaginada.⁽³⁾

Estudos populacionais revelam um predomínio do sexo masculino, principalmente devido ao grande número de casos de déficit intelectual ligado ao cromossoma X.

Abstract

Developmental Delay (DD) and Intellectual Disability (ID), depending on the affected individual being under or above five years-old, result from environmental or genetic causes during the developmental period, that manifest as a subnormal functioning of intellectual abilities. In western countries there is a prevalence of about 3%, with a great impact in the individuals, their families, as well as in the society. Etiologic diagnosis remains unknown in about 65-80% of the cases. It is a clinically heterogeneous condition as it can be sporadic or familiar, encompassing an autosomal dominant, recessive or X-linked transmission. Etiologic investigation emphasizes the importance of the clinical and family history as well as the physical examination, with special care for dysmorphic evaluation.

The authors reviewed DD/ ID focusing not only on clinical diagnosis but mostly on genetic causes and etiologic investigation. The protocol presented is followed by the Medical Genetics Department of Coimbra's Paediatrics Hospital, in accordance to the international consensus.

Keywords: *development delay; intellectual disability; clinical diagnosis; etiologic investigation.*

Em pediatria, o AGDPM é a segunda causa mais comum de perturbação neurológica, logo a seguir à epilepsia. O termo AGDPM é comumente reservado à criança com idade inferior ou igual a cinco anos e o termo DI usado a partir da idade escolar. A criança com AGDPM é aquela que apresenta atraso em alcançar os marcos do desenvolvimento, face ao esperado para a idade cronológica, em duas ou mais áreas do desenvolvimento. A persistência do atraso ao longo do tempo é preditivo de um DI. Noutros casos, o AGDPM pode ser ligeiro e transitório.

Os critérios diagnósticos de DI definidos pela DSM IV da Academia Americana de Psiquiatria⁽⁵⁾ e sustentados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), implicam um funcionamento intelectual significativamente abaixo da média, avaliado num teste psicométrico individualizado e padronizado para o grupo cultural, associado a déficit ou incapacidade no funcionamento adaptativo.

A grande variabilidade entre a criança com aquisições normais e outra com alterações subtis mas com significado clínico, tornam o diagnóstico etiológico um desafio. Não só devido ao grande espectro de causas possíveis, como também à variabilidade de testes de investigação

(1) Serviço de Genética Médica; (2) Centro de Desenvolvimento Luís Borges - Hospital Pediátrico Carmona da Mota, CHUC EPE; (3) Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra Portugal.

Correspondência: Renata D'Oliveira - renata.ro@chc.min-saude.pt

diagnóstica disponíveis, com elevados custos.⁽⁴⁾ A etiologia (excluídas causas ambientais) mantém-se desconhecida em cerca de 50-80% dos casos, sendo uma doença genética heterogênea, com um fenótipo variável desde ligeiro a grave, isolado ou como parte de uma síndrome, com um padrão de hereditariedade igualmente diverso (casos esporádicos ou familiares, autossómico dominante, recessivo, ligado ao cromossoma X e ainda, o correspondente a alterações cromossómicas). A decisão de investigar uma criança (ou adulto) com AGDPM ou DI implicará uma escolha criteriosa e a compreensão da utilidade de cada teste. O conhecimento da causa do AGDPM/ DI é importante para uma orientação clínica adequada, para o prognóstico, e para um aconselhamento genético apropriado à família. No mundo ocidental, esta patologia é o motivo mais frequente para referência a uma consulta de genética.

Neste trabalho procedeu-se a uma revisão do AGDPM/ DI de causa desconhecida, com particular destaque ao diagnóstico clínico, causas genéticas e respetiva investigação etiológica.

1 • Critérios de Diagnóstico

Do ponto de vista clínico, o AGDPM caracteriza-se por um atraso significativo em dois ou mais domínios do desenvolvimento infantil, sendo o seu diagnóstico um processo que implica múltiplas avaliações ao longo do tempo.

O DI, previamente denominado por Atraso Mental, tem os seus critérios de diagnóstico atualmente definidos pela DSM IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Ed.*) – *Intellectual Developmental Disorder – Mental Retardation*.⁽⁵⁾ Este termo, Atraso Mental, encontra-se em desuso, apresentando os futuros critérios da DSM V – *Intellectual Developmental Disorder* uma nova nomenclatura, *Intellectual Disability/ Déficit Intelectual*, de acordo com a terminologia MeSH (*Medical Subject Headings*), implicando não só um déficit cognitivo como também funcional.⁽⁵⁾

Os critérios de DI da DSM IV contemplam três itens (abaixo indicados por A, B, C) e assentam no grau de gravidade e na incapacidade intelectual revelada pelos valores de QI

Tabela 1 • Quadro resumo da Classificação AGDPM e DI (de acordo com os critérios da DSM-IV)

AGDPM	Atraso em dois ou mais domínios do desenvolvimento infantil.
Atraso Mental Ligeiro	QI 50–55 até 70
Atraso Mental Moderado	QI 35–40 até 50–55
Atraso Mental Grave	QI 20–25 até 35–40
Atraso Mental Profundo	QI abaixo 20-25

A – Funcionamento intelectual significativamente abaixo da média: valor de QI igual ou inferior a 70, num teste individual de avaliação de inteligência.

B – Déficit ou incapacidade no funcionamento adaptativo (com nível abaixo da média do esperado para a sua idade cronológica e grupo cultural), em pelo menos duas das seguintes áreas: comunicação, autonomia, socialização / relação interpessoal, uso de recursos

da comunidade, atividades domésticas, capacidades académicas, trabalho, saúde, prazer e segurança.

C – Idade de início antes dos 18 anos.

Os novos critérios do DSM V para a Perturbação do Desenvolvimento Intelectual não baseiam a codificação no nível de QI. Incluem três critérios diagnósticos, mas a definição dos graus de gravidade ainda está em discussão. Focam igualmente dificuldades nas capacidades mentais superiores (raciocínio, resolução de problemas, pensamento abstrato..., com QI dois ou mais desvios-padrão abaixo da média para a idade e grupo cultural, o que corresponde a um valor inferior ou igual a 70) e uma incapacidade de funcionamento global / comportamento adaptativo – desempenho das atividades de vida diária. Destaca a idade de início durante o período de desenvolvimento.

1.1. Os testes de avaliação do desenvolvimento / testes psicométricos

Para diagnosticar e avaliar a gravidade do ADPM assim como o DI, os psicólogos recorrem a determinados instrumentos utilizados na área do desenvolvimento infantil:

1.1.1. *Schedule of Growing Skills II (SGS II)* – Escala de Avaliação de Competências no Desenvolvimento Infantil

Esta escala identifica o nível de desenvolvimento da criança (em meses) em 10 áreas (*controlo postural passivo, controlo postural ativo, locomoção, manipulação, visão, audição e linguagem, fala e linguagem, interação social, autonomia pessoal e cognição*), permitindo traçar um perfil de desenvolvimento com áreas fortes e fracas. Apesar de se tratar essencialmente, de uma escala de rastreio aplicada entre os 0 e os 5 anos de idade, torna-se um instrumento de fácil administração e de grande utilidade prática para quem avalia e intervém com crianças pré-escolares.

1.1.2. Escala de Desenvolvimento Ruth Griffiths

Esta escala avalia o nível de desenvolvimento psicomotor em diferentes subescalas dos 0 aos 8 anos de idade (*Locomoção, Pessoal-Social, Audição e Linguagem, Coordenação Olho-Mão, Realização e Raciocínio-Prático*). Os resultados obtidos das avaliações facultam as Idades Mentais e Quocientes das Subescalas e um Quociente Geral. Os quocientes das subescalas podem ser convertidos em percentis permitindo expressar o desempenho da criança relativamente à população em geral.

1.1.3. Escalas de Inteligência de Wechsler

Estas são a principal referência e as mais utilizadas como medida de inteligência. Elas avaliam um leque diversificado de aptidões mentais, que refletem o funcionamento intelectual global em idade pré-escolar e primária (WPPSI-R), em crianças (WISC-III) e em adultos (WAIS-III). Estas escalas fornecem um Quociente Intelectual Verbal (QIV), Quociente Intelectual de Realização (QIR) e Quociente Intelectual Escala Completa (QI EC). As distribuições dos QIs apresentam uma média de 100 e um desvio-padrão de 15. Um QI de 100 representa um desempenho médio de um sujeito para uma determinada idade.

1.1.4. Escala de Comportamento Adaptativo Vineland

Esta escala avalia as competências cognitivas, sociais e práticas adquiridas pela pessoa para corresponder às exigências da vida quotidiana. Esta escala é uma entrevista semiestruturada aplicada aos pais/ cuidadores para crianças entre os 0 e os 18 anos de idade (com ou sem deficiência global). A escala mede o Comportamento Adaptativo em 4 domínios: Comunicação (recetiva, expressiva e escrita), Autonomia (pessoal, doméstica, comunidade), Socialização (relações interpessoais, jogos e lazer) e Motricidade (global e fina). Para cada domínio e subdomínios é possível obter uma idade equivalente. Os resultados podem ainda ser traduzidos em termos de percentis e de desvio padrão. Esta escala em conjunto com uma avaliação cognitiva irá ajudar a definir o diagnóstico de Défice Intelectual.

2 . Causas Genéticas de AGDPM/ DI

A etiologia, tal como é definida por Schaefer e Bodensteiner em 1992⁽⁶⁾, é o diagnóstico específico que pode ser traduzido em informação clínica útil para a família, como informação sobre o prognóstico, riscos de recorrência e terapêuticas disponíveis. As causas do AGDPM podem ser várias, desde complicações pré e perinatais (infecções, prematuridade, complicações obstétricas), pobreza e nível sociocultural baixo, outros fatores ambientais como a exposição a teratógenos durante a vida intrauterina (sendo o álcool o mais frequente) e causas genéticas. Excluídas as causas «não genéticas» (com uma contribuição importante de cerca de 20-40%), algumas das quais podem ser prevenidas, a maioria das situações de AGDPM/ DI tem uma origem genética. Esta tanto pode resultar de anomalias cromossómicas (micro ou submicroscópicas) como ser uma doença monogénica com transmissão Mendeliana, podendo então variar numa escala ampla de resolução, isto é, desde alterações citogenéticas, mutações pontuais, até mesmo alterações epigenéticas.⁽³⁾

O AGDPM/ DI ligeiro tem frequentemente uma característica multifatorial encontrando-se bastante relacionado com grupos sociais mais desfavorecidos, contando também com uma contribuição genética – a maioria por pequenas duplicações e deleções cromossómicas que aumentam o risco de suscetibilidade de doença.⁽⁷⁾ Ainda assim, a sua causa permanece desconhecida em cerca de 70% dos casos.⁽²⁾ As formas moderadas, profundas e graves manifestam uma distribuição mais uniforme e transversal aos grupos sociais, encontrando-se associadas a graves defeitos genéticos (cromossómicos ou moleculares), sendo mais provável obter a confirmação de um diagnóstico, em cerca de 50% dos casos.⁽⁷⁾

• Anomalias cromossómicas

As alterações citogenéticas microscópicas (visíveis no cariótipo), numéricas (aneuploidias) ou estruturais (deleções, duplicações, rearranjos equilibrados) são responsáveis por cerca de 15% dos casos de AGDPM/ DI, moderado a profundo, síndromicos.⁽⁷⁾ Igualmente, concorrem microdeleções recorrentes (alterações suficientemente grandes para serem observadas ao microscópio, a maioria pela técnica FISH, *Fluorescence in situ Hybridization*), que podem ser causa de síndromes bem reconhecidas como o de Deleção do 22q11 (DiGeorge / Velo-cardio-facial), Prader-Willi, Angelman, Smith-Magenis, Sotos, entre

outros. As deleções subteloméricas encontram-se em cerca de 2% dos doentes com AGDPM/ DI idiopático. As anomalias citogenéticas submicroscópicas (não observáveis ao microscópio) sejam microdeleções ou microduplicações, são detetadas por técnicas de alta resolução, como o *array CGH (Comparative Genomic Hybridization)*. Esta é uma técnica capaz de detetar desequilíbrios do genoma (utilizando ADN), consistindo em pequenas alterações do número de cópias (*copy number variants, CNVs*). Hoje sabe-se que estas *CNVs* são causa fundamental de muitas formas específicas de DI bem como de outras doenças genéticas. Este método tem uma taxa de deteção diagnóstica em cerca de 10-15% dos AGDPM/ DI.^(3, 7, 9)

• Formas ligadas ao cromossoma X, *X-Linked Intellectual Disability (XLID)*.

Desde cedo se percebeu que o sexo masculino era o mais afetado por esta doença. A forma de AGDPM/ DI, moderado a grave, ligada ao cromossoma X é a causa mais frequente no sexo masculino. Atualmente acredita-se que cerca de 10% de todos os casos de dificuldades cognitivas precoces sejam *XLID*.^(7, 9) Este é um grupo heterogéneo de patologia dividindo-se também em síndromico e não síndromico. Uma patologia a ter em conta é a síndrome do X-Frágil, afetando cerca de 2% dos indivíduos com AGDPM/ DI é a principal causa hereditária de DI (com uma prevalência de 1:2500 entre sexo feminino e masculino) e a forma mais frequente ligada ao cromossoma X nos indivíduos do sexo masculino. São conhecidos mais de 100 genes responsáveis por formas *XLID* não síndromicas, tendo sido identificadas mutações em cerca de 70. Por sua vez, foram encontradas *CNVs* em cerca de 10% das famílias com *XLID*.⁽⁷⁾

• Formas Autossómicas Dominantes e Recessivas

Mutações pontuais, pequenas inserções ou deleções são responsáveis por várias situações autossómicas. As formas autossómicas dominantes de DI (*Autosomal Dominant Intellectual Disability, ADID*) grave, geralmente devem-se a mutações *de novo* (devido a uma menor taxa de reprodução).

Há síndromes *ADID* bem conhecidos e definidos, como a Neurofibromatose tipo 1, Esclerose Tuberosa e Distrofia Miotónica, com dificuldades cognitivas em variados graus. Quanto à forma não-sindrómica, pouco ainda se conhece, mas vários são os casos idiopáticos em que têm sido detetadas *CNVs de novo* causadoras de doença.⁽⁷⁾

A forma hereditária autossómica recessiva de DI (*Autosomal Recessive Intellectual Disability, ARID*) é assumida como responsável por um grande número de casos ainda que, comparativamente às formas *XLID*, muito esteja por descobrir. Sabe-se que a consanguinidade é um reconhecido fator de risco para o AGDPM/ DI, e muitos dos genes estudados até agora interferem no processo de sinapse ou são específicos para funcionamento dos neurónios.⁽¹⁾ Um grande e conhecido grupo destas doenças, responsável por cerca de 1% dos DI não-sindrómicos em caucasianos, é o das doenças hereditárias do metabolismo. Estas têm um fenótipo muito variável, cuja apresentação vai desde encefalopatia ou outros sinais neurológicos, descompensações episódicas, organomegalias, achados em neuroimagiologia, ou suspeitada apenas pela história familiar (consanguinidade, outros filhos com morte inexplicada). Também existem algumas formas ligadas ao X, como o défice do transportador da creatina.⁽⁷⁾ Este grupo de doenças,

também é responsável por quadros sindrômicos, os quais não são alvo deste trabalho. O facto de algumas doenças deste grupo ter tratamento ainda que sintomático, realça a importância do seu diagnóstico.

• Defeitos de epigenética

O termo epigenética refere-se a todas as mudanças funcionais, reversíveis e herdáveis, no genoma sem alterar a sequência do ADN, estando relacionada com toda a atividade reguladora do genoma sem envolver mudanças no código genético. Mecanismos epigenéticos (por exemplo, erros de metilação do ADN) interferem na regulação da expressão dos genes através da modulação da cromatina. Cada vez mais são identificados genes com mutações que resultam em erros epigenéticos com influência em mecanismos que contribuem para o DI.⁽¹⁰⁾ São exemplo os síndromes de Prader-Willi, Angelman e Beckwith-Wiedemann, como acima referido, que também podem ter a sua origem em erros genéticos.

Tabela 2 • Quadro resumo agrupando alguns exemplos conhecidos de doenças de causas genética de acordo com o tipo de hereditariedade

Hereditariedade Mendeliana	Hereditariedade Não-Mendeliana
Autossómica Dominante	Cromossomopatias
Esclerose Tuberosa	Síndrome de Down (Trissomia 21)
Neurofibromatose tipo 1	Síndrome de Pallister-Killian (tetrassomia 12p)
Distrofia Miotónica	Síndrome deleção 5p (Síndrome do Cri-du-Chat)
Autossómica Recessiva	Cromossomopatias – síndromes microdeleção
Ataxia telangiectasia	Deleção do 22q11 (Síndrome de DiGeorge/Velocardiofacial)
Várias doenças hereditárias do Metabolismo	Síndrome de Smith-Magenis
Ligada-Cromossoma X	Síndrome de Sotos*
Síndrome do X-Frágil	Defeitos de Epigenética
Síndrome de Rett	Síndrome de Angelman
Distrofia Muscular de Duchenne	Síndrome de Prader-Willi
	Síndrome de Beckwith-Wiedeman

* Cerca de 80-90% dos casos na população ocidental têm origem em mutações no gene NSD1.

3. Abordagem Diagnóstica

Para a família de uma criança com AGDPM/ DI um diagnóstico pode contribuir para o restabelecimento do sentimento de controlo. Resposta a perguntas como «Qual é a causa?», «Porquê aconteceu?», «Que complicações médicas?», «O que esperar?», «Poderá acontecer novamente?», «Como prevenir numa futura gravidez?», «Como aprender mais?», «Que apoios existem?», poderá ser obtida. Assim, um diagnóstico etiológico tem implicações no risco de recorrência, acompanhamento, terapêuticas a instituir, antecipação de problemas e prognóstico da situação.

Uma avaliação clínica otimizada implica uma boa história clínica (com informação pré e pós-natal), uma história familiar com a construção do heredograma (com pelo menos três gerações), um exame físico e neurológico completo, focando e valorizando a avaliação de anomalias *minor* (como dismorfismos) e de sinais comportamentais ou neurológicos que permitam ao clínico o reconhecimento de um síndrome ou diagnóstico.⁽⁸⁾

a) História Familiar e Clínica

Heredograma com três gerações, questionando sobre consanguinidade e focando principal atenção em atrasos do desenvolvimento, défices cognitivos, doença psiquiátrica, malformações congénitas, abortamentos espontâneos, nados-mortos e mortes precoces.

b) Exame de Físico (incluindo observação de sinais dismórficos)

O exame dismorfológico, realizado por um geneticista experiente, juntamente com a história clínica pode fazer diagnóstico em cerca de 1/3 dos casos, pode ser orientador para a realização de estudos adicionais, contribuindo para o diagnóstico noutra 1/3. Pode então, contribuir ou ser essencial para o diagnóstico na maioria dos casos.⁽⁸⁾

c) Exames complementares de Diagnóstico

A investigação laboratorial *per se*, contribui para o diagnóstico em aproximadamente 1/3 dos casos de AGDPM/ DI de causa previamente desconhecida.

Sempre que possível, perante uma hipótese de diagnóstico, deverá ser realizada a respetiva confirmação etiológica (citogenética, molecular, bioquímica ou enzimática).

A investigação genética do AGDPM/ DI, com ou sem dismorfismos, compreendia uma análise dos cromossomas em sangue periférico (cariótipo). Nos últimos 50 anos vários estudos evidenciaram que alterações cromossómicas estão frequentemente associadas a todos os tipos de DI, tanto mais quanto maior o número de outras anomalias (> 6 *minor*).⁽⁶⁾

O exame de primeira linha usado atualmente na avaliação diagnóstica de indivíduos com AGDPM/ DI ligeiro a grave, com ou sem dismorfismos, sindrômico ou não-sindrômico, sem hipótese diagnóstica, é o aCGH, por ser o teste genético com maior alcance diagnóstico nestas situações clínicas. Como referido anteriormente esta análise deteta CNVs, sendo determinadas pela diferença na intensidade dos padrões de hibridização entre o ADN do doente e um controlo do mesmo sexo. Porém, esta técnica tem limitações, pois tem pouca capacidade para detetar alterações genéticas como inversões, inserções equilibradas, translocações recíprocas, poliploidias e mosaicismos de baixo grau (inferiores a 20%), rearranjos em sequências repetitivas e mutações pontuais. A sua interpretação ainda é um desafio, tanto para o geneticista clínico como para o molecular. No aconselhamento genético, o probando enfrenta-se muitas vezes com decisões reprodutivas difíceis. O cariótipo permanece o exame de primeira linha para situações cuja história familiar identifique abortamentos múltiplos, ou na presença de uma hipótese de diagnóstico detetável por esta análise.

Na presença de micro ou macrocefalia ou alterações neurológicas, deverá ser ponderada uma ressonância magnética cerebral (RM-ce), sempre que possível com espectroscopia. Malformações cerebrais são encontradas com frequência nestes doentes (cerca de 30%), e ainda que importantes pistas diagnósticas, só levam a um desfecho em até 4% dos casos.⁽⁶⁾

Perante um doente com ou sem dismorfismos, sem anomalias estruturais nem microcefalia, rapaz ou rapariga, cujo aCGH não tenha evidenciado qualquer alteração cromossómica, deve ser ponderado o estudo molecular do síndrome do X-Frágil. Esta análise deverá ser levada a cabo antes do aCGH em casos onde haja dismorfismos compatíveis com este síndrome e o DI seja ligeiro.

Uma investigação metabólica permite um diagnóstico em cerca de 1-2% dos casos. Esta deverá ser aplicada de forma seletiva, criteriosa

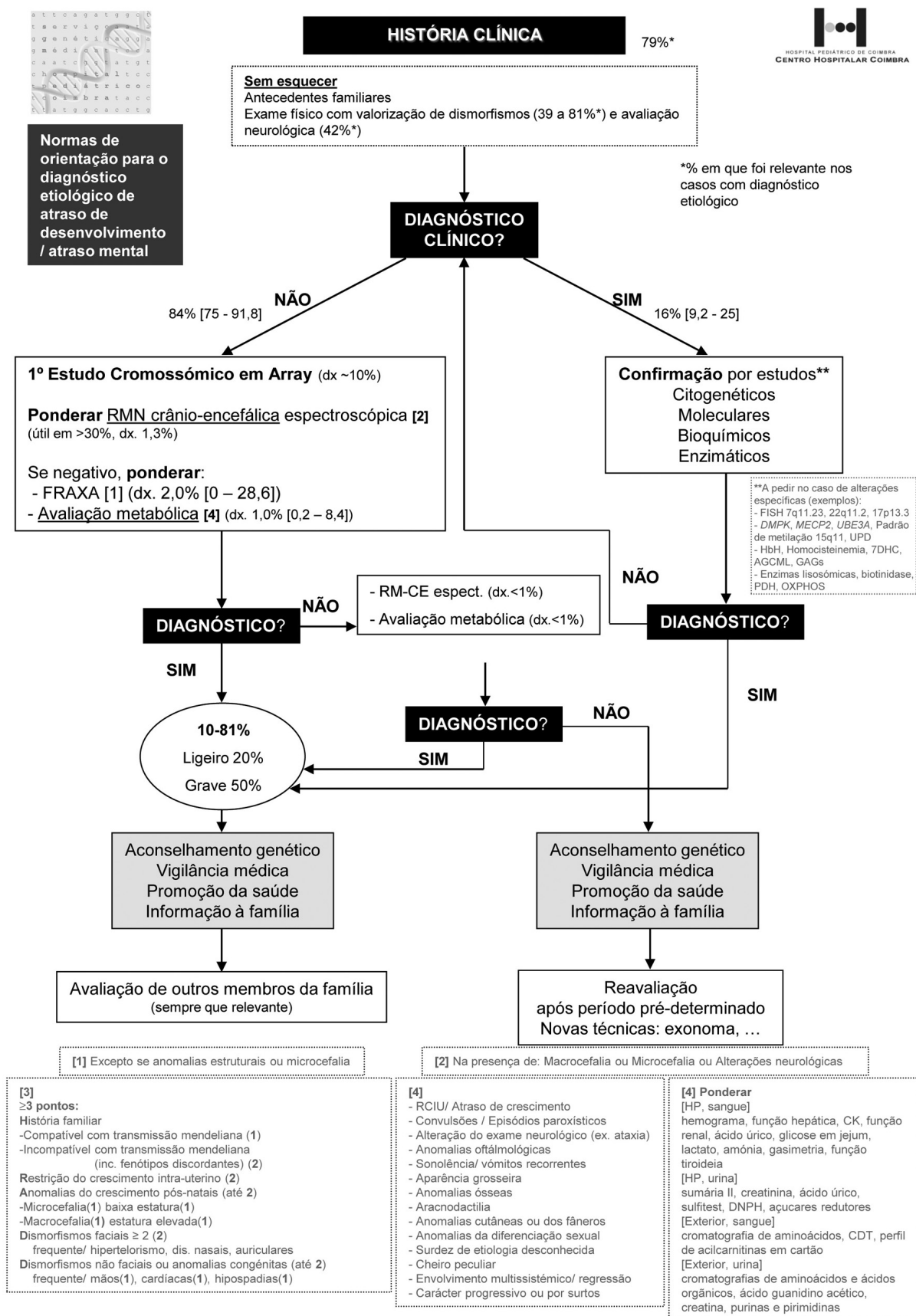


Figura 1

e direcionada ao grupo de doenças em suspeita, sempre com base na história clínica e exame físico.

Perante a identificação de um diagnóstico etiológico, é efetuado o aconselhamento genético, fornecida informação adequada à família e providenciado um acompanhamento médico com vista a promoção de saúde daquele indivíduo. Quando relevante e pretendido realiza-se uma avaliação a outros membros da família.

Após uma investigação etiológica exaustiva e orientada, e na ausência de um diagnóstico etiológico, realiza-se um aconselhamento genético com base em dados empíricos, mantém-se uma vigilância médica e solicita-se uma reavaliação num período pré-determinado, aguardando ou pela evolução do quadro clínico ou pelo aparecimento de novas técnicas de investigação genética. De referir, que já estão em prática técnicas de sequenciação de nova geração, nomeadamente a sequenciação do exoma (1% do genoma que contém informação codificante de proteína). Esta técnica, em início no campo do diagnóstico do AGDPM/ DI sem diagnóstico (efetuado apenas num laboratório europeu), projeta-se como uma nova esperança não só para o diagnóstico de doenças presumivelmente mendelianas, mas também para variantes genéticas raras de doenças comuns e mutações somáticas em cancros.⁽¹³⁾

Na figura 1, encontra-se o protocolo de investigação do AGDPM/ DI aplicado no Serviço de Genética Médica do Hospital Pediátrico Carmona da Mota, em consenso com as orientações mundiais.⁽¹²⁾

Conclusão

O AGDPM/ DI, definido de acordo com a idade cronológica do indivíduo e classificado de acordo com avaliações com testes psicométricos, tem uma prevalência de aproximadamente 3%, e um grande impacto na vida da pessoa afetada bem como respetiva família e sociedade. Esta condição clínica tem múltiplas causas etiológicas, na sua maioria de causa genética.

A genética do AGDPM/ DI tem sido difícil de desvendar e a sua principal razão reside na sua extensa heterogeneidade genética e fenotípica. Famílias com múltiplos indivíduos afetados são raras, seja porque muitos casos são esporádicos, causados por mutações *de novo* ou porque ocorre uma limitação deliberada no tamanho da família após nascimento de uma criança com problemas.⁽³⁾

Cada vez mais, a análise cromossómica submicroscópica (aCGH) é solicitada na investigação diagnóstica de doentes com AGDPM/ DI, Perturbação do Espectro do Autismo e anomalias congénitas múltiplas de causa desconhecida, deixando ainda muitas situações de difícil interpretação. O conhecimento da origem do problema pode ser confortante para a família, permitir uma antecipação e tratamento das situações clínicas associadas, assim como facilitar o aconselhamento genético adequado.^(8, 3)

Apesar do protocolo apresentado ser o mais consensual e orientador na investigação etiológica nestes doentes, tal como em muitas outras situações em medicina não será aplicável a todos. Cada caso é um caso e por vezes é necessário adaptar a norma de orientação diagnóstica em benefício do doente ou da família.

Bibliografia

1. Najmabadi H, Hu H, Ropers HH. Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders. *Nature* 2011.
2. Hurst JA, Firth HV, Hall JG. *Oxford Desk Reference Clinical Genetics*. Oxford. Oxford University Press; 2005.
3. Toper S, Ober C, Das S. Exome sequencing and the genetics of intellectual disability. *Clin Genet* 2011; 80:117-26.
4. Carzola AG, Wolf NI, Hoffman GF. Mental retardation and inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32: 597-608.
5. DSM – 4 e DSM – 5 Development Proposed Revision (American Psychiatric Association web site). July 5, 2011. Disponível em: <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid=384>. Acedido em: 1 de Maio; 2012.
6. Schaefer GB, Bodensteiner JB. Evaluation of the child with idiopathic mental retardation. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39: 929-43.
7. Ropers HH. Genetic of Early Onset Cognitive Impairment. *Annu Rev Genom Hum Genet* 2010; 11: 161-87.
8. Moeschler JB, Shevell M. Clinical Genetic Evaluation of the Child with Mental Retardation or Development Delays. *Pediatrics* 2006; 117: 6:2304-16.
9. D.J. Michelson, M.I. Shevell, E.H. Sherr, *et al.* Evidence Report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay. *Neurology* 2011;77:1629.
10. Kramer JM, Bohkover H. Genetic and Epigenetic defects in mental retardation. *The Int J Bio Cell* 2009; 41: 96-107.
11. Ostrer H. Changing the game with whole Exome Sequencing. *Clin Genet* 2011; 80:101-3.
12. Miller DT, Adam MT, Ledbetter DH, *et al.* Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *The Am J Hum Genet* 2010; 86: 749-64.