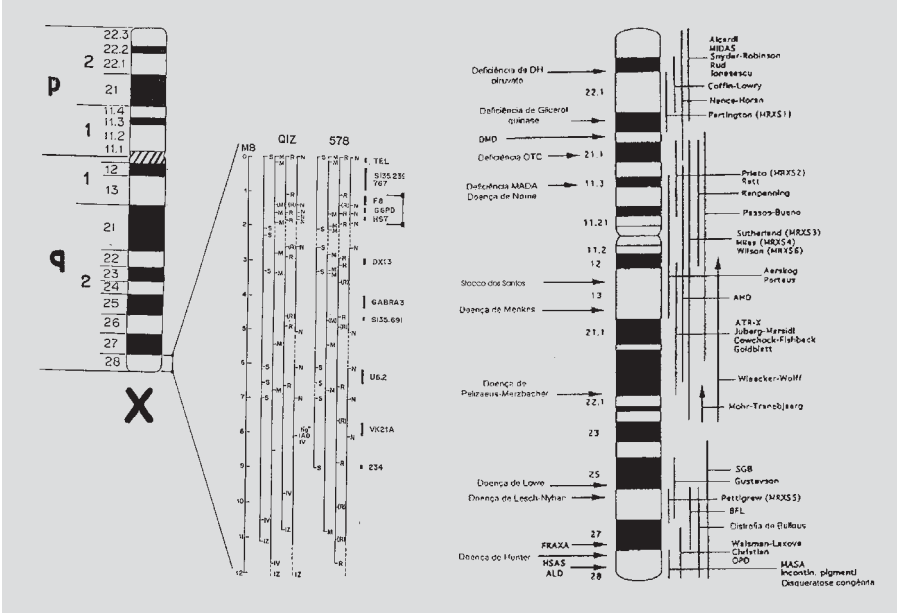

9

Comprometimento Intelectual de Herança Ligada ao Cromossomo X

Rita de Cassia Stocco dos Santos
Charles Julian Lindsey

Capítulo 9

Comprometimento Intelectual de Herança Ligada ao Cromossomo X

Rita de Cassia Stocco dos Santos
Charles Julian Lindsey

Nota do Autor:
A literatura específica internacional usa a terminologia "Retardo Mental". Julgamos que o termo "Comprometimento Intelectual" define melhor a variabilidade de expressão desta afecção, onde os pacientes apresentam dificuldades em certos aspectos do seu desenvolvimento neuro-psicomotor-cognitivo e, por outro lado, grandes potenciais em outros aspectos.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Desde que foi verificada uma maior incidência de afetados por Comprometimento Intelectual entre os indivíduos do sexo masculino, delineou-se um dos padrões de herança desta afecção: a **herança ligada ao cromossomo X**. Porém, o Aconselhamento Genético em casos de Comprometimento Intelectual tem aspectos muito complexos: -a determinação precisa do diagnóstico, separando as causas genéticas das influências ambientais, -a determinação do risco de recorrência em casos onde o gene não foi ainda mapeado, uma vez que o risco estimado é de 25% para descendentes do sexo masculino e consequentemente muito alto,- as estimativas prognósticas, uma vez que a característica Comprometimento Intelectual é extremamente variável em suas manifestações e muitas vezes ocorre associada com outras afecções, também variáveis. O propósito da presente discussão é apresentar uma visão das síndromes descritas até o momento ligadas ao cromossomo X (com a colocação de que a cada revisão várias novas patologias são descritas), de maneira a exemplificar como o Comprometimento Intelectual aparece isolado ou em associação com alterações de quase todos os sistemas. Paralelamente, busca-se uma visão dos mecanismos aos quais os genes ligados ao cromossomo X estão sujeitos e exemplificar alguns dos fenômenos moleculares relacionados com a patogênese do Comprometimento Intelectual, através de uma das síndromes mais prevalentes.

INTRODUÇÃO

O cromossomo X, original de um ancestral comum, tem sido preservado quase inteiramente dentre os mamíferos placentários atuais, compreendendo cerca de 5% do genoma e implicando em extensiva homologia dos genes ligados a este cromossomo. A especiação nos mamíferos placentários se processou quase exclusivamente por mutações alélicas de "loci" gênicos individuais, com pouca ou nenhuma mudança no número total de genes. As descrições dos cariótipos de cerca de 240 espécies de mamíferos revelaram variações acentuadas no número cromossômico, mesmo dentro de uma mesma família, por exemplo, família ***Muridae***, com 17 cromossomos em ***Microtus oregoni*** até 78 cromossomos em ***Cricetomys gambianus,*** apesar de um conteúdo aproximado médio de 7,0 x 10 ug de DNA por núcleo diplóide em muitas espécies de mamíferos placentários. Porém, apesar da variabilidade cariotípica, enquanto os autossomos sofreram, ao longo dos processos de especiação, inúmeros rearranjos, o cromossomo X foi conservado, praticamente sem modificações.

Na espécie humana, mais de 200 genes foram mapeados no cromossomo X, sendo mais de 100 as síndromes descritas apresentando Comprometimento Intelectual, indicando uma concentração de genes ligados ao desenvolvimento neuro-psico-motor, principalmente no braço longo. Estes genes ligados à inteligência (e aos seus mais variados aspectos) foram mantidos em um cromossomo evolutivamente conservado entre os mamíferos e consequentemente, os distúrbios ligados ao fenômeno conhecido genericamente como Comprometimento Intelectual de etiologia genética têm, em geral, herança ligada ao cromossomo X.

O MAPA FÍSICO DO CROMOSSOMO X

O mapa físico do cromossomo X tem sido construído usando-se simultaneamente análises de padrões mendelianos de herança em estudos familiares, estudos de ligação (*"linkage"*) entre genes clonados ou não, com sondas de genes específicos, ou de seqüências clonadas não codificantes ou análises genéticas somáticas. Tecnologias para isolamento de sequências ligadas ao cromossomo X têm sido utilizadas, como microdissecção de fragmentos cromossômicos específicos, posteriormente amplificados por metodologia de "PCR" (reação em cadeia pela polimerase), clonagem de grandes segmentos e sequenciamento.

Com este objetivo, e associando técnica combinada de fusão-irradiação, híbridos somáticos têm sido obtidos contendo um único cromossomo humano, irradiado e fundido a uma linhagem celular de roedor. Com o cultivo de híbridos, com seleção para o material humano, esta abordagem pode levar a linhagens celulares úteis para isolamento de novas sondas para novas áreas selecionadas.

Um mapa físico consensual para vários genes e vários segmentos de DNA tem sido construído baseado em pontos de quebra ,determinados através de estudos de rearranjos estruturais.

Dentro do mapeamento do cromossomo X, uma região específica tem despertado interesse: a região q26 - q 28 devido à localização nesta região de

várias doenças importantes como as hemofilias A e B, adrenoleucodistrofia e a Síndrome de Martin-Bell ou FRAXA. Esta região tem sido demonstrada como altamente polimórfica com alta taxa de recombinação. O braço longo do cromossomo X (de um segmento distal polimórfico DXYS14 ao satélite centromérico DXZ1) apresenta um total de aproximadamente 100 centimorgans, com uma extensão física de aproximadamente 65 megabases, com um mapa de "linkage" do braço longo do cromossomo X, do centrômero a Xq26 numa extensão de 48 centimorgans (Figura 9.1).

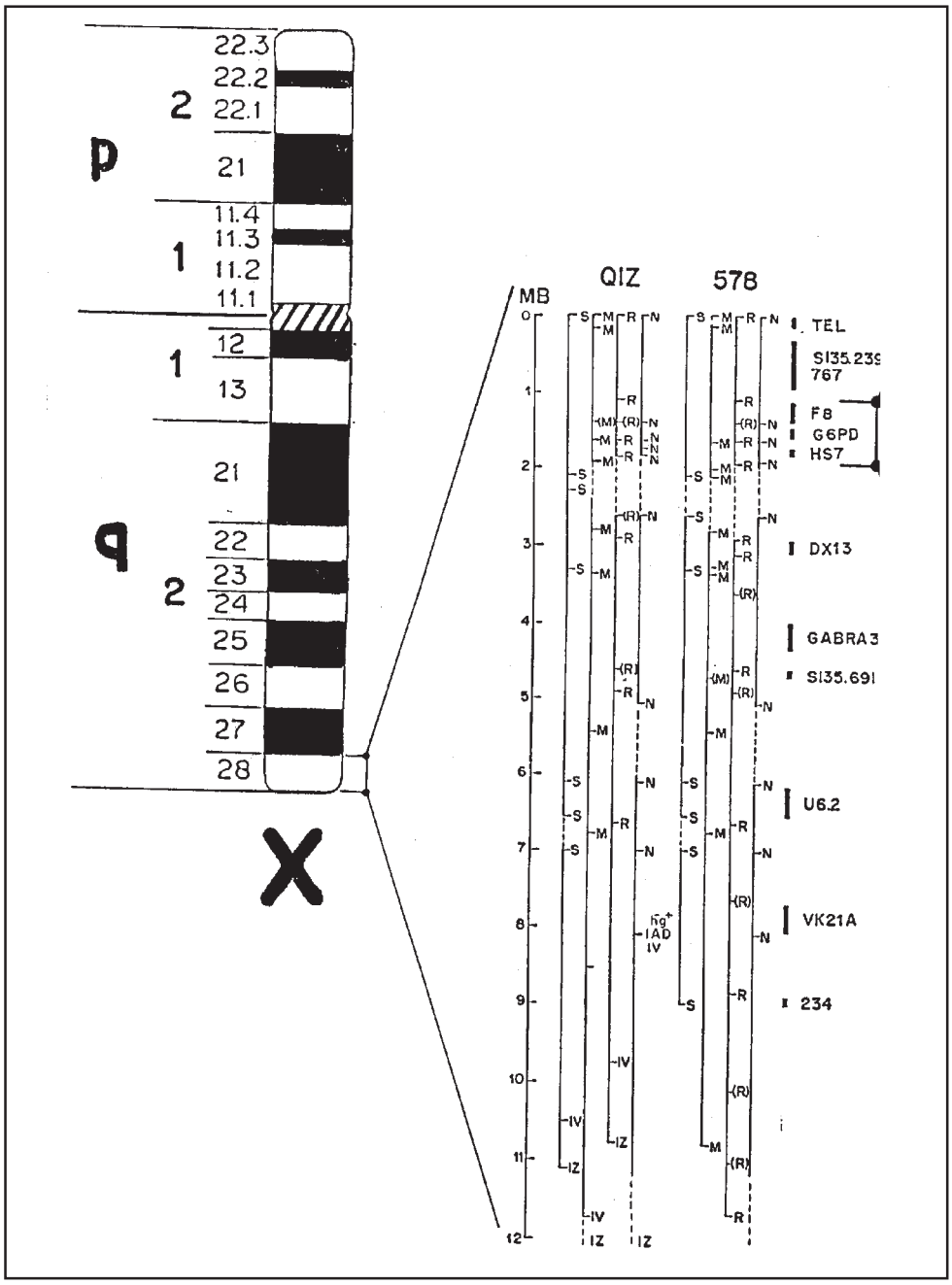

Figura 9.1: Mapa do cromossomo X – em detalhes região q27-8,com pontos de digestão enzimática,distância genética e genes mais importantes.

A INATIVAÇÃO DO CROMOSSOMO X

Os genes ligados ao cromossomo X se encontram, na sua maioria, sob efeito de inativação relacionada à compensação de dose, em um dos cromossomos X das mulheres, ou em todos menos um dos cromossomos X do lote cromossômico, num processo conhecido como "lyonização". A inativação de um cromossomo X leva à situação em que a mulher, geralmente é transmissora normal de um gene mutante presente no cromossomo X.

A proposição de um "locus" específico que controla o processo de inativação do cromossomo X em fase precoce da embriogênese levou à localização deste "locus" na região proximal do braço longo, em uma região de aproximadamente 5 megabases na região Xq13.

Alguns genes têm sido descritos como transcritos em ambos os cromossomos X, o ativo e o inativo, escapando pois à inativação. Cinco genes ativos nos dois cromossomos X são descritos como A1S9T (complemento-sensibilidade à temperatura A1S9), STS (esteróide sulfatase), MIC2 (antígeno identificado pelos anticorpos monoclonais 12E7, F21 e O13), XG (grupo sangüíneo XG) e ZFX (proteína ligada ao zinco). STS, MIC2 e ZFX têm seqüências homólogas no cromossomo Y, enquanto que nenhum gene descrito como sujeito à inativação no cromossomo X tem homólogo no Y. Por outro o gene A1S9T não têm homólogo ligado ao Y.

Mais recentemente, um gene denominado "XIST" ("**X-inactive specific transcript"**) foi descrito, cujos produtos são detectados provenientes apenas do cromossomo X inativo, com possível ação no desenvolvimento do processo de inativação do cromossomo X.

Paralelamente, genes normalmente inativados em um dos cromossomos X podem ser reativados eventualmente e espontaneamente em células somáticas ou como resultado do tratamento de híbridos celulares interespecíficos com 5-azacitidina, agente demetilante do DNA.

Eventos primários associados à inativação do cromossomo X em todas as linhagens celulares incluem replicação assincrônica com repressão uniforme dos genes ligados a este cromossomo. A replicação assincrônica seria suficiente para manter um padrão diferencial de expressão gênica em linhagens hipometiladas, sendo a metilação do DNA responsável pela estabilização e manutenção da inatividade de um cromossomo X em linhagens embrionárias, em um padrão transmissível envolvido em um mecanismo denominado *"imprinting"*.

Mecanismos de reativação do cromossomo X inativado têm sido propostos acompanhados por um produto gênico que se ligaria a seqüências específicas do cromossomo, com papel primário de reverter as condições de inatividade de transcrição e replicação tardia. Este produto ativador teria sua síntese mantida através da ovogênese e dos estágios de clivagem embrionária.

A inativação do cromossomo X começa com a diferenciação celular, acompanhada por mudanças na expressão gênica, incluindo a expressão de novos produtos gênicos e o desligamento de genes associados a células indiferenciadas. A diferenciação pode ou não ser acompanhada por mudanças na metilação do DNA.

Estudos moleculares comparando os dois cromossomos X não detectaram diferenças de conteúdo de DNA ou seqüências reguladoras, mas

sim na replicação e metilação dos genes ligados ao X, revelando nitidamente a relação entre situações de metilação dos dinucleotídeos CpG e compensação de dose.

Os padrões de metilação são herdados de célula a célula, mantidos por uma enzima metilase de manutenção: as metiltransferases são capazes de reconhecer sítios hemimetilados formados após a replicação do DNA e convertem as citosinas recém-incorporadas em 5-metilcitosinas.

Os estudos de metilação nos genes ligados ao cromossomo X, específicos a certos tecidos, mostram que os padrões de metilação tissulares não são suficientes para desencadear o processo de inativação, mas sim estabilizá-lo de forma que seja transmissível de célula a célula.

O mecanismo de inativação ocorre em forma "cis", relacionado ao produto do gene "XIST".

SÍNDROMES DE HERANÇA LIGADAS AO CROMOSSOMO X COM COMPROMETIMENTO INTELECTUAL

Comprometimento Intelectual tem sido definido como uma taxa de desenvolvimento psicomotor mais lenta do que o normal na infância, levando a uma função mental significantemente menor que a média geral, no adulto.

O Comprometimento Intelectual pode ser classificado dentro de variações dos níveis do chamado Quociente de Inteligência (QI): assumindo-se como (100 +/- 15) a média populacional, chamaríamos de Retardo Leve QIs entre 50 a 70 (+/- 3,0), Retardo Moderado QIs entre 35 a 50 (+/-4,3) e Retardo Profundo QIs entre 0 a 20 (+/- 5,3). O QI reflete o potencial intelectual determinado poligenicamente, modificado durante o desenvolvimento por fatores vários.

No Comprometimento Intelectual leve, o cérebro desenvolve-se, em geral, com características histológicas e tamanho normais, enquanto que nos casos de retardo grave, pode-se verificar anormalidades anatômicas cerebrais. Por outro lado, é possível verificar-se casos de anomalias no sistema nervoso e cerebrais, tais como microcefalia, hidrocefalia, convulsões, hipotonia e paralisia cerebral com desempenho intelectual dentro da normalidade.

Estudos clássicos relatam preponderância de indivíduos com Comprometimento Intelectual do sexo masculino entre afetados por Comprometimento Intelectual, fornecendo evidência indireta para a ligação entre inteligência e o cromossomo X, com descrição de que entre 25% e 50% de todos os casos de Comprometimento Intelectual são de origem genética ligados ao cromossomo X.

A Figura 9.2 apresenta uma genealogia com padrão característico de herança ligado ao cromossomo X: afetados do sexo masculino e portadoras normais transmitindo a característica.

Dentre as doenças genéticas ligadas ao X, algumas são descritas como tendo no Comprometimento Intelectual sua principal e muitas vezes única característica (**Comprometimento Intelectual Inespecífico**), enquanto outras associam Comprometimento Intelectual a alterações múltiplas, com ou sem disfunções metabólicas.

A Tabela 9.1 apresenta as descrições relacionadas ao cromossomo X

em que o Comprometimento Intelectual é a principal e muitas vezes única característica da ou das genealogias relatadas. Tais situações foram definidas como **Comprometimento Intelectual Inespecífico Ligado ao Cromossomo X**. Em muitas destas genealogias a distinção entre elas só é possível através do mapeamento gênico, com inerentes dificuldades na rotina do Aconselhamento Genético. A Tabela 9.2 apresenta as descrições de síndromes de Comprometimento Intelectual associado a outras anomalias clínicas, com os mapeamentos já estabelecidos. É possível verifique as mais variadas afecções se acham descritas juntamente com Comprometimento Intelectual em síndromes ligadas ao X. Analisando as síndromes citadas, é possível relacionar algumas características de incidência maior, como por exemplo alterações neurológicas , ósseas, genitais e baixa estatura.

Dentre as síndromes listadas, algumas já têm mapeamento mais preciso dentro do cromossomo X, sendo no braço curto ou no braço longo, com outras com localização possível em região compreendida entre segmentos dos dois braços (Figura 9.3). Dentre as síndromes listadas, uma tem importância maior devido a sua alta prevalência, a Síndrome do Sítio Frágil do Cromossomo X (FRAXA). Com características clínicas muito variáveis, incluindo diferentes níveis de Comprometimento Intelectual e consequentes dificuldades em diagnóstico e aconselhamento genético. Como exemplo das abordagens necessárias para estudos em patologias ligadas ao cromossomo X, a discussão será convergida para esta afecção.

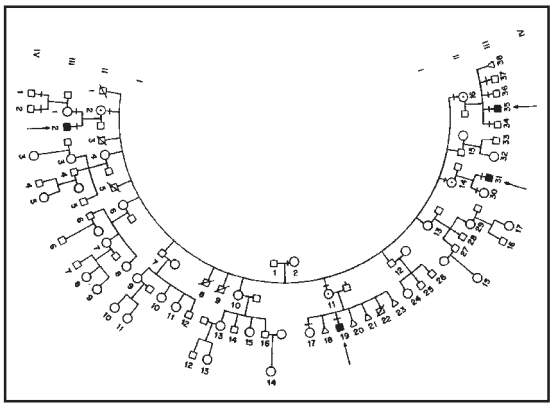

Figura 9.2: Heredograma com padrão de herança ligada ao cromossomo X. As setas indicam os afetados recebidos para Aconselhamento Genético.

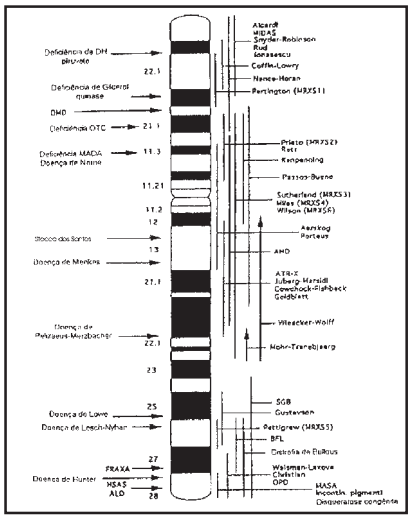

Figura 9.3: Esquema do cromossomo X com localização das principais síndromes já mapeadas.

A SÍNDROME DO SÍTIO FRÁGIL DO CROMOSSOMO X (FRAXA)

A Síndrome do Sítio Frágil do Cromossomo X (FRAXA) é uma importante forma de Comprometimento Intelectual hereditário, inicialmente definida unicamente pela presença de um sítio frágil do cromossomo X, no sítio A (em Xq27.3), em homens com Comprometimento Intelectual. O termo "sítio frágil" foi introduzido para descrever intervalos ou descontinuidades devido a constricções em cromátides do cromossomo X, sob certas condições específicas (como deficiência em ácido fólico). Os sítios frágeis são classificados como raros e comuns. Todos os indivíduos são provavelmente homozigotos para sítios frágeis comuns. Os sítios frágeis são subdivididos ainda, de acordo

com as condições específicas de cultura requeridas para a sua expressão. O maior grupo de sítios frágeis raros é o grupo sensível ao folato ou às perturbações do metabolismo da timidina, que inclui o Xq27.3, associado à FRAXA e às formas de Comprometimento Intelectual, conhecidas como FRAXE e FRAXF, bem como o sítio comum FRAXD, não-patogênico, de baixa expressividade e de alta freqüência, em Xq27.2. Tais sítios muito próximos e com similaridades clínicas têm conduzindo à superestimativa da prevalência de FRAXA. O sítio Xq27.3 é demonstrável citogeneticamente , em cerca de 3-4% das metáfases de virtualmente todos os homens afetados, da maioria das mulheres afetadas, e em algumas mulheres heterozigotas.

FRAXA foi considerado, muitas vezes, de prevalência semelhante à da Síndrome de Down como causa de Comprometimento Intelectual. No entanto, diferentes parâmetros e métodos diagnósticos considerados para a sua identificação, bem como comprometimentos intelectuais de outras etiologias, levaram à necessidade de reformulação da definição e também da estimativa da prevalência da Síndrome da FRAXA, calculada em torno de 1:4000 nascimentos de sexo masculino. Admite-se atualmente que a Síndrome do FRAXA seja devida a alterações genéticas do gene **FMR1,** causando total ou parcial deficiência da proteína **FMRP**, normalmente abundante nos neurônios. O Comprometimento Intelectual, moderado a grave, com conseqüentes distúrbios comportamentais é a característica clínica mais marcante, com alguns sinais de dismorfismo. As características comportamentais incluem autismo, hipertatividade, problemas de linguagem e agressividade. Cerca de 90% dos homens pós-púberes afetados apresentam macrorquidismo. Pode ocorrer também, uma face típica com dismorfismos como macrocefalia, occipto achatado, face longa e estreita, mandíbula e orelhas proeminentes, prognatismo, pés chatos e hiperextensibilidade das articulações (Figuras 9.4 e 9.5).

Figura 9.4: Paciente afetado por FRAXA, com ênfase no occipto achatado e no prognatismo.

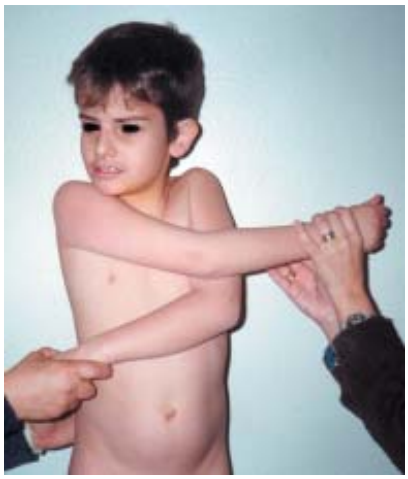

Figura 9.5: Paciente afetado por FRAXA,com hiperextensibilidade de articulações.

Cerca de metade das mulheres portadoras da mutação apresentam manifestações clínicas da Síndrome, menos acentuadas, com leve Comprometimento Intelectual e problemas comportamentais, de aprendizagem, comunicação e interação social , provavelmente refletindo a inativação do X. As portadoras da Síndrome do FRAXA têm maior risco de menopausa prematura, antes dos quarenta anos, devido a deficiências ovarianas que levam a alteração na maturação dos ovócitos.

O diagnóstico precoce da Síndrome pode permitir aos educadores orientar a sua conduta pedagógica, bem como, o aconselhamento genético para as famílias.

A SÍNDROME FRAXA COMO MODELO DE CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DA PATOGÊNESE DO COMPROMETIMENTO INTELECTUAL

A Síndrome conhecida como FRAXA é devida a uma mutação do gene designado do Comprometimento Intelectual do Sítio Frágil do Cromossomo X-1 (FMR1), mapeado na região distal do braço longo do cromossomo X (Xq27.3).O gene tem 38 kb de extensão, contendo 17 éxons e codifica uma proteína de ligação ao RNA, chamada "Proteína do Comprometimento Intelectual Ligado ao Sítio Frágil do Cromossomo X" - FMRP. A mutação envolve uma grande amplificação do número normal de repetições do trinucleotídeo **CGG** na extremidade 5' não traduzida do éxon 1 do gene (Figura 9.6), associada a hipermetilações que inibem a expressão do mesmo. Na população geral, ocorrem normalmente repetições deste trinucleotídeo CGG, em número aproximado de 6 a 54 (com uma moda de 30). Em pacientes afetados com a Síndrome do FRAXA, esta repetição se expande a centenas ou mesmo a milhares de repetições. Quando o número de repetições excede a cerca de 200 (Figura 9.7), ocorrem hipermetilações nestas seqüências e na ilha flanqueadora CpG (a cerca de 250pb) e a transcrição não ocorre. A ausência do RNAm e consequentemente, da proteína correspondente (FMRP) estão relacionados às manifestações clínicas da Síndrome. O indivíduo afetado é considerado como tendo a mutação completa, uma vez que expansões das repetições de CGG em número intermediário (entre 50 e 200 repetições), conduzem a um estado designado de premutação. Neste caso, o indivíduo geralmente é um transmissor normal.

A localização temporal da mutação pode ocorrer na proliferação das células germinativas ou no início da embriogênese. O substrato é uma premutação materna herdada e o produto é usualmente um mosaico paterno com mutações completas detectáveis no início da vida fetal. Os modelos de mutação completa têm se mostrado mitoticamente estáveis nos diferentes tecidos somáticos de fetos, o que pode ser presumido como resultado da hipermetilação. Esta hipótese prediz que as amplificações das repetições não metiladas são instáveis. As repetições não metiladas são, então, de

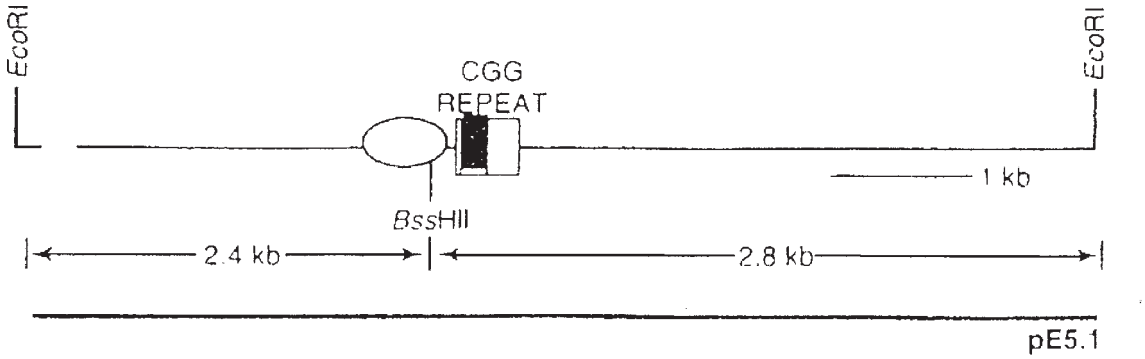

Figura 9.6: Esquema da região do exon 1 do gene FMR1 evidenciando a localização das sequências amplificadas e a localização de alguns sítios enzimáticos para diagnósticos.

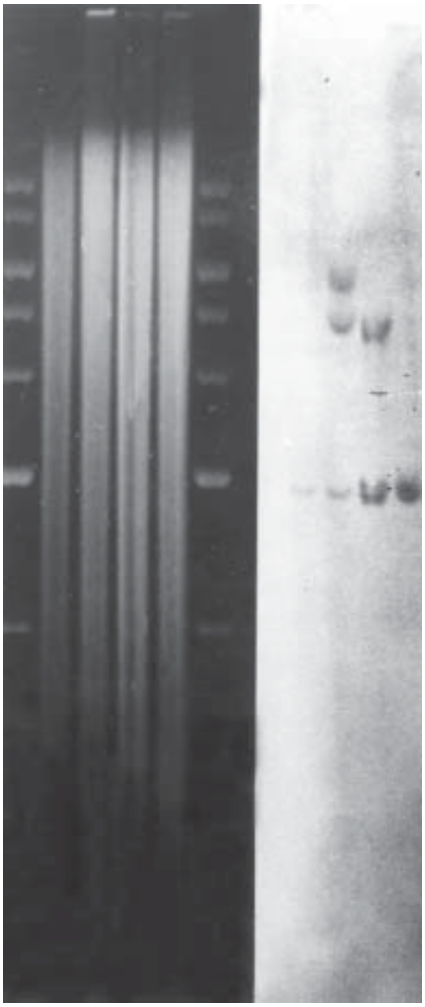

Figura 9.7: "Southern blot " identificando paciente de Síndrome de Down também afetada por FRAXA: A- Gel de agarose, B- radioautografia com hibridização – linhas 1 e 6 – marcador de peso molecular, linhas 2 e 5 controle masculino normal, linha 4 controle feminino normal, linha 3 paciente afetada.

particular interesse, podendo estar associadas a modelos incomuns de expansões de repetições CGG. Recentemente foram descobertos homens transmissores normais ou no limiar da normalidade, com ou sem as características da Síndrome, e com mutações completas, Na maioria destes casos, a mutação completa não foi associada a 100% de metilação e era mosaico para premutações e mutações, sugerindo que a mutação em homens, com menos de 10% de metilação, poderia produzir proteína em quantidade suficiente para evitar deficiências intelectuais. Mutações completas não metiladas foram encontradas também em amostras de vilosidades coriônicas. Outros tipos de mutações infrequentes no gene FMR1, como grandes e pequenas deleções ou mutações sem sentido foram relatadas em associações à deficiência ou à ausência da proteína FMRP, bem como a um fenótipo característico de FRAXA. Há uma tendência de amplificação do número de repetições nas gerações sucessivas.

Assim, a penetrância da doença ou o risco das manifestações clínicas, parece ser uma função da posição genealógica, e parece aumentar nas gerações sucessivas , fenômeno conhecido como **"Antecipação Genética"**. A amplificação das repetições é também altamente instável durante as mitoses e afeta os indivíduos mostrando extensivo mosaicismo somático quanto ao número de repetições nos diferentes tecidos.

PROTEÍNA FMRP COMO MODELO DE PRODUTO GÊNICO RELACIONÁVEL COM A ETIOLOGIA DO COMPROMETIMENTO INTELECTUAL

A função precisa da FMRP é parcialmente desconhecida, o que torna complexo o conhecimento do exato mecanismo que causa as anormalidades observadas na Síndrome do FRAXA. A proteína FMRP tem sido extensivamente encontrada, mas não ubiquamente. Expressa-se em vários tecidos, sendo particularmente encontrada no cérebro, no hipocampo, na camada granular do cerebelo. No cérebro de mamíferos, a proteína mostra limitada ou ausente expressão glial, mas abundante expressão em neurônios, particularmente no pericário e dendritos, incluindo as espinhas dendríticas pós-sinápticas. Acredita-se que a proteína FMRP esteja envolvida com o metabolismo do RNA, porque possui características de proteínas de ligação ao RNA. Comparada com o tipo selvagem, a proteína mutada tem sua capacidade de ligação demonstrada como reduzida. Estudos bioquímicos e moleculares demonstraram a presença de sinal de localização nuclear (NLS) e sinais de exportação nuclear dentro da proteína sugerindo um potencial de intercâmbio entre os compartimentos citoplasmáticos e núcleo. A FMRP pode ser encontrada em partículas de ribonucleoproteínas, sugerindo que a FMRP nascente possa entrar no núcleo e se reunir em partículas de RNAm (RNA mensageiro) antes de voltar para o citoplasma. O alto nível de expressão do gene FMR1 nos neurônios, principalmente no hipocampo, sugere que o gene tenha papel durante o desenvolvimento do sistema central, possivelmente na migração e diferenciação celular. O distúrbio do desenvolvimento do neurônio por expressão anormal do gene FMR1 pode conduzir ao Comprometimento Intelectual. O múltiplo fenótipo, resultante da anormalidade de expressão do gene, pode ser causado pela expressão anormal de genes regulados pelo gene FMR1. Um processamento alternativo do gene poderia contribuir para a diversidade funcional. Modelos alternativos de processamento do gene FMR1 em neurônios de fetos humanos foram analisados, encontrando-se onze isoformas, incluindo uma que pode codificar uma proteína alterada com um diferente c-terminal. Formas diferentes de processamentos alternativos resultam em proteínas FMRP que variam em tamanho de 70-85 kDa .A FMRP é traduzida perto de sinapses em resposta à ativação de neurotransmissores. Ao microscópio eletrônico a proteína foi localizada associada a polissomos, nos dendritos e espinhas dendríficas. Pensa-se que a tradução das proteínas na parte distal dos dendritos auxilie a plasticidade estrutural sináptica. O RNAm para FMRP foi identificado pelo uso de frações subcelulares sinápticas chamadas sinaptoneurossomos. O RNAm se associa com o complexo traducional nos sinaptoneurossomos, dentro de um a dois minutos após o estímulo com o receptor glutamato metabotrópico (mGluR1), ocorrendo, então, aumento da expressão da FMRP. Além disso, a proteína se associa com complexos polirribossomais, nestas frações. **In vivo**, foi observada imunorreatividade em dendritos, espinhas e no corpo celular no desenvolvimento de cérebro de rato, mas não no núcleo ou nos axônios. Sugeriu-se que a rápida produção de FMRP regulada sinapticamente, possa estar envolvida na maturação das espinhas dendríticas e é possível se postular que o processo possa ser prejudicado na Síndrome do FRAXA. Foi proposto que a FMRP possa estar envolvida na regulação da tradução das proteínas

na sinapse e que sua ausência possa impedir esta síntese e, consequentemente, prejudicar a maturação sináptica.

Tabela 9.1:
COMPROMETIMENTO INTELECTUAL INESPECÍFICO LIGADO AO CROMOSSOMO X

Gene	Localização	Outras características além do Comprometimento Intelectual
MRX1	Xp11.3-q12	-
MRX2	Xp22.2-p21.3	Macrocefalia, face quadrada, macroorquidia, baixa estatura
MRX3	Xq28	-
MRX4	Xp11.22-q21.3	Atraso de linguagem, dificuldade de aprendizagem
MRX5	Xp11.4-q21.2	Atraso de linguagem, hiperatividade
MRX6	Xq27	Baixa estatura, face grosseira, mãos e pés curtos e largos, manifestação heterozigótica
MRX7	Xp11.23-q12	-
MRX8	Xp11.2-q13	-
MRX9	Xp21.2-q12	-
MRX10	Xp21.3-11.4	Hipotelorismo, orelhas grandes, manifestação heterozigótica
MRX11	Xp21.1-p11.4	Hipotelorismo, orelhas grandes, manifestação heterozigótica
MRX12	Xp21.2-p11.21	Hipotelorismo, orelhas grandes, baixo peso ao nascimento, baixa estatura
MRX13	Xp22.3q22.3	Orelhas grandes
MRX14	Xp21.1-11.2	-
MRX15	Xp21.1-p11.2	Hipotonia congênita, atraso de linguagem, corpo delicado e longilíneo, escoliose
MRX16	Xq28	-
MRX17	Xp11.q12	-
MRX18	Xp21.1-p11	-
MRX19	Xp22.3-p22.1	-
MRX20	Xp11.4-q21.2	-
MRX21	Xp22.3-p21.1	Manifestação heterozigótica
MRX22	Xp22.1-q21.31	Hipotonia, incontinência, atrofia muscular generalizada grave
MRX23	Xq23-q24	-
MRX24	Xp22.32-p22.2	Face levemente grosseira, perímetro cefálico reduzido
MRX25	Xq27.3-qter	Manifestação heterozigótica
MRX26	Xp11.3-q21.33	-
MRX27	Xq23-q26.3	Déficit de crescimento, mutismo, convulsões, baquicefalia, face quadrada
MRX28	Xq28	-
MRX29	Xp22.12-p11.4	-
MRX30	Xq21.33-q23	-
MRX31	Xp11.23-q13	-
MRX32	Xp22.2-p21.3	-
MRX33	Xp22.12-p11.4	-
MRX34	Xp22.1-21.3	-
MRX35	Xq22-q26	Manifestação heterozigótica
MRX36	Xp22.1-p22.31	-
MRX37	Xp22.32-p22.31	-
MRX38	Xp22.12-p21.1	Macrocefalia, convulsões
MRX39	Xp11	-
MRX40	Xq2	-
MRX41	Xq24-q25	-
MRX42	Xq24-q25	-
MRX43	Xp22-p21	-
MRX44	Xp11.3-p11.2	-
MRX45	Xp11.3-p11.2	-
MRX46	Xq26.1-q27.1	-
MRX47	Xq23	-
MRX48		-
MRX49	Xp22.3-p22.2	-
MRX50	Xp11.3-p11.21	-
MRX51	Xp11.3-p11.23	-
MRX52	Xp11.22-q21.1	-
MRX53	Xq22.2-q24	-
MRX54	Xp22.1-p11.21	-
MRX55	não disponível	-
MRX56	Xp21.1-p11.21	-
MRX57	Xq24.q25	-
MRX58	Xp11.3-q13.1	-
MRX59	Xp22.2-p21.2	-

Tabela 9.2:
SÍNDROMES DE COMPROMETIMENTO INTELECTUAL LIGADO AO CROMOSSOMO X COM OUTRAS ALTERAÇÕES CLÍNICAS

1. COMPROMETIMENTO INTELECTUAL ASSOCIADO À MACROCEFALIA		
Gene	**Outras características clínicas associadas**	**Mapeamento**
FG	Macrocefalia; agenesia parcial do corpo caloso; convulsões; surdez; estrabismo; camptodactilia; criptorquidia; hipospadia; ânus imperfurado; hipotonia congênita	Xq12-q21.3
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel (GPC3)	Hipertelorismo; macrostomia; polidactilia pós-axial; criptorquidia; hipotonia; visceromegalia; idade óssea avançada; macrossomia	Xq26
Hidrocefalia ligada ao X	Ausência de pirâmides medulares polegares aductos	Xq28
Comprometimento Intelectual com características marfanóides (Lujan-Fryns)	Face longa; palato alto; mandíbula hipoplásica; macroorquidia	--
Síndrome de Martin-Bell FRAXA	Face longa; prognatismo; orelhas displásicas; macroorquidia; occipto achatado	Xq27.3
Síndrome de Atkin-Flaitz	Crista supraorbital proeminente; hipertelorismo; orelhas displásicas; macroorquidia; obesidade; baixa estatura	--
Comprometimento Intelectual com displasia esquelética	Falanges medianas encurtadas; fusão de vértebras; escoliose	Xq27.q28
Comprometimento Intelectual com alteração de gânglios basais	Convulsões; alteração extrapiramidal de ocorrência precoce; estrabismo; palato alto e ogival	Xq27-qter
1. COMPROMETIMENTO INTELECTUAL ASSOCIADO À MICROCEFALIA		
Gene	**Outras características clínicas associadas**	**Mapeamento**
Síndrome GMS	Anomalia ocular de Rigger; hipodontia; baixa estatura	Os autores discutem possível herança ligada ao X, sem descartar hipótese de possível herança autossômica dominante
Síndrome de Borjenson-Forsman-Lehman	Convulsões; ptose; nistagmo; cristas supraorbitais proeminentes; ginecomastia; microgenitália; hipogonadismo hipogonadotrófico; hipotonia; cifoescoliose; atraso de idade óssea; obesidade	Xq.26-q27
Síndrome de Aicardi	Convulsão; agenesia de corpo caloso; corioretinopatia bilateral; coloboma do nervo óptico, papila e íris; microftalmia; fusão de vértebras, hemivértebras	Xp.22.3
Hipoplasia dérmica focal	Microftalmia unilateral; coloboma de íris e coróide; alopecia; papilomas facio-orais; dentes e unhas displásicos; polissindactilia; despigmentação; herniação adiposa; perda de dígitos	--
Incontinência pigmentar 1	Convulsão; estrabismo; catarata; anodontia parcial; atrofia hemifacial/alopecia; espasmos; displasia ectodérmica	Xp.11.21.cen
Incontinência pigmentar 2	Convulsões; espasmos; alopecia; anodontia parcial; catarata; estrabismo; perda da visão; displasia ectodérmica	Xp.27.q.28

***Continuação:* Tabela 9.2:**
SÍNDROMES DE COMPROMETIMENTO INTELECTUAL LIGADO AO CROMOSSOMO X COM OUTRAS ALTERAÇÕES CLÍNICAS

2. COMPROMETIMENTO INTELECTUAL ASSOCIADO À MICROCEFALIA *(continuação)*

Gene	Outras características clínicas associadas	Mapeamento
Síndrome de Renpenning	Microorquidia; baixa estatura	Xp11.4-p11.2
Comprometimento Intelectual tipo Smith-Fineman-Meyers	Convulsões; ptose; face estreita; micrognatia; Hipotonia; baixa estatura	--
Síndrome de Rett	Convulsão, hiperventilacão com apnéia; ataxia; autismo; movimentos distônicos	Xq28
Síndrome de Comprometimento Intelectual de Chudley-Lowry	Estreitamento bitemporal; palato alto; criptorquidia; microrquidia; baixa estatura; obesidade moderada	--
Doença de Morrie	Surdez; catarata; orelhas grandes; hipotelorismo; criptorquida	Xp.11.4
Síndrome de Porteus	Hipotonia; criptorquidia; pênis pequeno	Xp11.3-q21.1
Síndrome do Arco branquial	Orelhas protusas de baixa implantação; palato ogival alto; pescoço alado; baixa estatura; surdez	Xp11-Xq.21.3
MRXS$_{3}$	Microrquidia; diplegia espástica; baixa estatura	--
Síndrome de Paine-Seemanova	Diplegia espástica; crises mioclônicas; atrofia óptica	--
Síndrome de Holmes-Gang	Hipotonia; fraqueza; fontanela anterior alargada; nariz curto com narinas antivertidas	--
Síndrome de MESD	Convulsões; espasmos; surdez	--
Síndrome de Seemanova	Tetraplegia espástica; convulsões clônicas	--
Síndrome de Comprometimento Intelectual com “Keratosis follicularis"	Alopecia; nanismo proporcional	--
Comprometimento Intelectual com atraso de crescimento intrauterino	--	--
Síndrome de Schimke	Hipotonia; coreoatetose com espasmos tardios; surdez	--
Comprometimento Intelectual com contratura	Hipermobilidade de articulações	Xq.21.2.22.1/
Síndrome de Otto-Proud	Agenesia do corpo caloso; artrogripose; displasia renal; hipospadia	Xp11.3-p21.3

3. COMPROMETIMENTO INTELECTUAL COM HIPOGONADISMO

Gene	Outras características clínicas associadas	Mapeamento
Síndrome de Aarskog - Scott (FGDY)	Ptose,hipertelorismo; clinobraquidactilia; "pectus excavatum"; alargamento de dedos; criptorquidia; escroto em cachecol; idade óssea; atrasada; baixa estatura; convulsões; bossa frontal; catarata;	Xp11-2.1

***Continuação:* Tabela 9.2:**
SÍNDROMES DE COMPROMETIMENTO INTELECTUAL LIGADO AO CROMOSSOMO X COM OUTRAS ALTERAÇÕES CLÍNICAS

3. COMPROMETIMENTO INTELECTUAL ASSOCIADO À MICROCEFALIA *(continuação)*

Gene	Outras características clínicas associadas	Mapeamento
Síndrome de Lowe (OCRL1)	Glaucoma; buftalmos; acidose tubular renal; cifoescoliose; atrofia muscular difusa; criptorquidia; Hipotonia; baixa estatura	Xq.25-q26.1
Síndrome de Juberg-Marisidi	Ponte nasal achatada; surdez; unhas displásicas; criptorquidia; micropênis; escroto rudimentar; atraso de idade óssea; baixa estatura	Xq13
Síndrome de RUD	Retinite pigmentosa; surdez; dentes hipoplásicos; unhas hipoplásicas; hipogonadismo hipo ou hipergonado trófico; ictiose; baixa estatura	Xp22.1
Síndrome de Vasquez (uma única família)	Anomalias variadas nas mãos; ginecomastia; testa estreita; microgenitália; obesidade; baixa estatura	--
Disqueratose congênita	Leucoplacia da mucosa oral; distrofia de unhas; pigmentação da pele	Xq.28
Síndrome de Young-Hughes (uma única família)	Microgenitália; hipogonadismo primário; baixa estatura; obesidade	--

4. COMPROMETIMENTO INTELECTUAL COM ALTERAÇÕES DE PELE

Gene	Outras características clínicas associadas	Mapeamento
Síndrome de Fitzsimmons	Hiperqueratose plantopalmar; paraplegia espástica	--
Comprometimento Intelectual com psoríase Tranebjaerg I	Ataxia; hipotonia; convulsão	Xq22.1

5. COMPROMETIMENTO INTELECTUAL COM COMPROMETIMENTO NEUROLÓGICO

Gene	Outras características clínicas associadas	Mapeamento
Comprometimento Intelecutal com agneia parcial do corpo caloso	Convulsões	Xq1.3
Síndrome "MASA"	Afasia; polegares aductos; camptodactilia; lordose lombar; baixa estatura; paraplegia espástica	Xq.28
Tranebjaerg II	Ataxia; convulsões; dispraxia; macroorquidia; pés equinovarus	--
Arena	Paraplegia espástica; ataxia; depósitos de ferro nos gânglios banais	Xq22-q25
Comprometimento Intelectual associado a disfunção cerebelar	Ataxia; hipotonia; nistagmo, reflexos normais	--
Síndrome de Allan-Herndon-Dudley	Ataxia; disartia; atetose; crise mioclônica; orelhas grandes; face estreita e alongada; paraplegia espástica; hipoplasia muscular	Xq.21
Neuropatia moto-sensorial - II	Fraqueza grave; arreflexia; surdez	Xpter-Xq.22.1
Síndrome de ataxia ligada à surdez	Esotropias; disfunção cerebelar progressiva; problemas bulbares graves; atrofia óptica; surdez	--
Comprometimento Intelectual com paraplegia espástica	Quadriparesia espástica lentamente progressiva	--

Continuação: **Tabela 9.2:**
SÍNDROMES DE COMPROMETIMENTO INTELECTUAL LIGADO AO CROMOSSOMO X COM OUTRAS ALTERAÇÕES CLÍNICAS

5. COMPROMETIMENTO INTELECTUAL COM COMPROMETIMENTO NEUROLÓTICO (continuação)

Gene	Outras características clínicas associadas	Mapeamento
Paraplegia espástica tipo Barr e Gabriel	Paraplegia espástica de início na infância; atetose; nistagmo	--
Paraplegia espástica tipo Goldblatt	Ataxia de membros superiores; nistagmo, atrofia óptica	Xq.13-q21.1
Distrofia muscular Duchenne	Distrofia muscular pseudo hipertrófica	Xp21.2
Síndrome de Mohr- Tranebjaerg	Disfunção visual; perda de audição; ataxia; paraplegia	Xq22.1-3.3
Síndrome de Wieacker-Wolff	Contraturas de pés e outras articulações; atrofia muscular distal progressiva; apraxia oculomotora e facial	Xq.11-q.22
Síndrome de Partington (MRXS2)	Disartria; distonias episódicas das mãos; ataxia; convulsões	Xp.21.1-pter
Comprometimento Intelectual com distrofia escapuloperoneal e cardiomiopatia letal		
Síndrome de Plott	Paralisia de adutor laríngeo	--

6. COMPROMETIMENTO INTELECTUAL COM CARACTERÍSTICAS DISMÓRFICAS

Gene	Outras características clínicas associadas	Mapeamento
Síndrome de Coffin-Lowry	Inclinação antimongolóide ocular; hipertelorismo; crista hipotenar; supercílio proeminente; nariz alargado; surdez; hipodontia; dedos afilados; mãos alargadas; cifoescoliose; frouxidão ligamentar; idade óssea atrasada; baixa estatura	Xp.22.2-22.1
Síndrome de Tariverdian	Acromegalia; distúrbio do sistema nervoso central; macroorquidia	--
Síndrome de Zollino	Disgenesia de corpo caloso; falha na orientação; Convulsão; hipotonia; face pecular	--
Síndrome de Microftalmia de Lenz	Deslocamento de retina; deslocamento de cristalino; Microcórnea; microftalmia; anoftalmia; dentes sobrepostos; palato fendido; orelhas dismórficas; ombros inclinados tórax longo; duplicação de polegares; polidactilia; sindactilia; clinodactilia; anomalias urogenitais	--
Síndrome de OFD-I	Aplasia de alas nasais; fenda em linha mediana de lábios, palato, língua e mandíbula; nódulo na língua; sindactilia a nível ósseo e cutâneo; polidactilia assimétrica; braquidactilia de artelhos; cabelo esparso	Xp22.2-3
Comprometimento Intelectual com malformação de Dandy-Walker	Alterações de gânglio basais, espacidade	Xq25-q27
Comprometimento Intelectual com obesidade e puberdade precoce	Obesidade; puberdade precoce; cardiomiopatia	--
Síndrome de Oosterwijk	Deficiência auditiva, imunodeficiência, anomalias distais de membros	Xp11.4-Xq2.4

***Continuação:* Tabela 9.2: SÍNDROMES DE COMPROMETIMENTO INTELECTUAL LIGADO AO CROMOSSOMO X COM OUTRAS ALTERAÇÕES CLÍNICAS**		
6. COMPROMETIMENTO INTELECTUAL COM CARACTERÍSTICAS DISMÓRFICAS *(continuação)*		
Gene	**Outras características clínicas associadas**	**Mapeamento**
Comprometimento Intelectual associado a ginecomastia e obesidade (MRXS6)	Problemas de linguagem; labilidade emocional; dedos afilados; ginecomastia; pés pequenos; obesidade	Xp.11.3-q.2
Comprometimento Intelectual associado a baixa estatura e hipertelorismo	Testa proeminente; hipertelorismo; bossa frontal; narinas antivertidas; nariz alargado; hipoplasia malar; baixa estatura	--
7. COMPROMETIMENTO INTELECTUAL ASSOCIADO A ANOMALIAS ESQUELÉTICAS		
Gene	**Outras características clínicas associadas**	**Mapeamento**
Síndrome de Pallister	Camptodactilia; subluxação de cotovelo	--
Síndrome de Golabi-Ito-Hall	Deficiência de crescimento pós-natal; surdez	--
Comprometimento Intelectual com dimorfismo (MRXS$_{,}$)	Subluxação de patela; deformação dos membros inferiores	Xq11-q21
Carpenter	Face peculiarbraquidactilia; baixa estatura	Xq11-q22
Stocco dos Santos	Luxação bilateral de quadris; hirsutismo; baixa estatura; estrabismo; convulsões	Xq1.3

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A primeira consideração final a ser tecida é : como caracterizar o retardo mental de etiologia genética? A variabilidade das manifestações encontrada nos pacientes diagnosticados como apresentando retardo traz sérias dificuldades para o Aconselhamento Genético. Particularmente, o paciente pode ser referido desde como portador de comportamentos altamente alterados, deficiências em todo sistema de interação com o meio até apenas por ter problemas de linguagem ou aprendizado. Tais pacientes podem pertencer a famílias de meio socio-econômico carente e como tal com inúmeros problemas de ordem ambiental influenciando seu desenvolvimento.

A segunda consideração diz respeito às próprias genealogias em estudo: muitas vezes o paciente é o único filho e/ou único afetado em uma família pequena (como tendem a ser as atuais). Embora, sendo do sexo masculino, o padrão de herança não se torna claro, visto que normalmente as portadoras são assintomáticas.

A terceira consideração discute a perspectiva de estabelecimento de prognósticos devido à variabilidade da manifestações, inclusive ao longo de gerações sucessivas, considerando-se o fenômeno de antecipação genética.

Em tais situações, os avanços da biologia molecular têm trazido valiosas contribuições, embora devamos lembrar que das 59 entidades descritas até o momento com Comprometimento Intelectual Inespecífico (Tabela 9.1), o mapeamento e consequente diagnóstico preciso só foi possível com técnicas de

mapeamento indireto com microsatélites em genealogias amplas , com meioses informativas o suficiente que permitam a identificação, inclusive de regiões de recombinação.

Nas síndromes em que o retardo é acompanhado por outras afecções (Tabela 9.2), a caracterização clínica minuciosa e ao longo do desenvolvimento é imperiosa para que as afecções sejam perfeitamente distintas, com acurácia diagnóstica, ficando o prognóstico ligado mais às consequências das outras anomalias.

Finalmente, o exemplo aqui explorado, FRAXA, se por um lado tem sua caracterização molecular bastante estudada, a superestimativa de sua prevalência e a variabilidade de seu quadro clínico levam a uma demanda em Aconselhamento muito elevada e muitas vezes acima da capacidade de atendimento em nossa realidade, tornando premente a hierarquização das metodologias diagnósticas para estabelecimento de sistemas de triagem.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BROCKDORFF, N .The role of XIST in X-inactivation. **Curr. Opin. Genet. Dev**, v.8, p.328-33, 1998;
2. CONSTANCIA, M.; Pickard, B.; Kelsey, G.; Reik, W. Imprinting mechanisms. **Genome Res**., v.8, p.881-900, 1998;
3. KOBASHI, L.S.; Souza, D.H.; Rodrigueiro, D.A.; Stocco dos Santos, R.C.; Moretti-Ferreira, D. Síndrome de Down e Síndrome do X-frágil (FRAXA) em um mesmo paciente. **Genetics and Molecular Biology, in press**;
4. LUBS, H.A.; Chiurazzi, P.; Arena, J.F.; Schwartz, C.; Tranebjaerg, L.; Neri, G. XLMR Genes: Update 1996. **Am.J.Med.Genet**., v.64, p.147-57, 1996;
5. MCKUSICK,V.OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man, 1999);
6. MOSCOSO, I.L. Integração e hierarquia das técnicas diagnósticas da síndrome do sítio frágil do cromossomo X. Monografia. Universidade de Taubaté, 1999;
7. OHNO, S.; Beçak, W.; Beçak, M.L. X-autosome ratio and the behaviour pattern of individual X-chromosome in placental mammals. **Chromosoma**, v.15, p.14-30, 1964;
8. SCHWARTZ, C.E. Invited Editoriah X-linked Mental Retardation:in pursuit of a Gene Map. **Am.J.Hum.Genet**., v.52, p.1025-31, 1993;
9. STOCCO DOS SANTOS, R.C.; Barretto, O.C.O.; Nonoyama, K.; Castro, N.H.C.; Ferraz, O.P.; Walter-Moura, J.; Vesccio, C.C.S.; Beçak, W. X-linked syndrome: mental retardation, hip luxation, andG6PDVariant (Gd+Butantan). **Am. J. Med. Genet**. v.39, p133-36, 1991;
10. SUTHERLAND, G.R.; Baker, E.; Richards, R.I. Fragile sites still breaking **TIG**, v.14, p.501-06, 1998;
11. WANG, L.H.; Collins, A.; Lawrence, S.; Keats, B.J.; Morton, N.E. Integration of gene maps:chromosome X. **Genomics** v.22, 590-604, 1994.