

## RETARDUL MENTAL ÎN BOLILE NEUROLOGICE CU DETERMINISM GENETIC. CAZ ILUSTRATIV MENTAL RETARDATION IN NEUROLOGICAL DISEASES WITH GENETIC CAUSES. CAS PRESENTATION

**Anamaria Todoran Butilă<sup>1</sup>, Foișoreanu Voica<sup>2</sup>, Elisabeta Szabo-Racoș<sup>2</sup>,  
Claudia Bănescu<sup>3</sup>, Ionela Pașcanu<sup>3</sup>**

1 - medic rezident neurologie pediatică, preparator univ. genetică UMF Tg. Mureș;

2 - medic primar neurologie și psihiatrie pediatică, Clinica de Neuropsihiatrie  
Pediatică Tg. Mureș

3 - medic specialist genetică, departamentul Genetică Medicală, UMF Tg. Mureș

### Rezumat

Patologia ereditară sau genetică reprezintă o parte importantă a etiologiei bolilor neurologice în special a entităților întâlnite la copil. Acest grup de boli reprezintă un procent important din patologia neurologică a copilului. În ultimii ani genetica moleculară a revoluționat medicina prin progresele sale. Tehnicile de bandare de înaltă rezoluție, tehnicile de citogenetică moleculară, ADN recombinat, reacția de polimerizare, metoda microarray, utilizarea de cip-uri ADN, permit evidențierea anomaliilor cromozomiale submicroscopice, a mutațiilor punctiforme, a mutațiilor în mai multe gene simultan, ceea ce reprezintă un mare progres în diagnosticul, uneori tratamentul și mai ales în sfatul genetic acordat familiilor cu risc. Există o mare asociere între retardul mental și bolile neurologice cu determinism genetic.

Cauzele genetice răspunzătoare de producerea retardului mental asociat bolilor neurologice sunt reprezentate în cea mai mare parte de anomalii cromozomiale (numerice, structurale) și mutații monogenice transmise mendelian (unele boli metabolice, mucopolizaharidoze, tulburări de dezvoltare – holoprocencefalia, boli neuromusculare – distrofia musculară Duchenne, sindroame neuro-cutanate, malformații ale SNC).

În cazul asocierii unor semne neurologice cu RM - constatate în cadrul unui sindrom, testele genetice care se vor efectua depind de manifestările clinice. În acest sens vom prezenta un caz ilustrativ, pacient care s-a adresat serviciului nostru pentru acuze neuropsihice, cu retard mixt în dezvoltare ( motor, psihic, de limbaj ) și care, în urma investigațiilor s-a dovedit a avea un determinism genetic.

Stabilirea etiologiei bolilor cu determinism genetic este o acțiune dificilă și reprezintă o provocare continuă pentru toți cei care se ocupă de această problemă. Numai identificarea cauzelor poate ajuta la stabilirea unui prognostic și a unui sfat genetic corect; în plus, va permite organizarea corespunzătoare a testelor de laborator și alcătuirea unui plan adecvat de îngrijire și tratament.

**Cuvinte cheie:** boli genetice, retard mental, boli neurologice, teste genetice, mutații

### Abstract

The hereditary or genetic pathology represents an important part of the neurological diseases etiology, specially at the entities meet at children. This group of diseases represents an important percent from neurological pathology of a child. In the last past years the molecular genetic revolutionized the medical system towards its progress. The techniques as : the band of high resolution, molecular cithogenetic, recombined AND, polymerized reaction, microarray method, usage of AND cip allows the distinguishes of submichroschopic chromosomal anomaly , of point mutation, of mutation in several gens in the same time, which represents a big progress in establishing the diagnosis and sometimes the treatment but most of all in the genetic advise

given to the high risk families. There is an association between mental retard and neurological diseases with genetic determinism. The genetic causes responsible of mental retard associated to neurological diseases are represented mostly by chromosomal disorders (numerical, structural) and monogenic mutations with mendelian transmission (metabolic disorders, mucopolysaccharidoses, disturbance development – holoprosencephalia, neuromuscular disorders - Duchenne muscular dystrophy, neurocutaneous disorders, SNC malformations. In case that a syndrome is associated with neurological signs with RM the genetic tests to follow depend of the clinical appearance. To sustain this we will present to you an illustrated case which represents an patient that addressed to us with neuropsychiatry problems with neuromotor, language and psychic retard and after complete investigations proved to have a genetic determinism. There is a difficult action to establish the etiology of the illnesses with genetic causes but in the same time is a continue challenge for all involved in this process. The only way to give a prognostication and a correct genetic advice is to identify the causes. In addition it will allow to proper organize the lab tests and elaborating an adequate plan of treatment and care.

**Keywords:** genetic disorders, mental retard, neurological disorders, genetic tests, mutations

## Introducere

Patologia ereditară sau genetică reprezintă o parte importantă a etiologiei bolilor neurologice în special a entităților întâlnite la copil .

Cauzele genetice ale retardului mental:

- anomalii cromozomiale
- mutații monogenice transmise mendelian

Stabilirea etiologiei bolilor cu determinism genetic este o acțiune dificilă și reprezintă o provocare continuă pentru toți cei care se ocupă de această problemă. Numai identificarea cauzelor poate ajuta la stabilirea unui prognostic și a unui sfat genetic corect. (2)

În ultimii ani **genetica moleculară a revoluționat medicina prin progresele sale.**

\* Tehnicile de bandare de înaltă rezoluție, \* tehnicile de citogenetică moleculară, \* ADN recombinat, reacția de polimerizare, \* metoda microarray, \* utilizarea de cip-uri ADN, **permit:** \* evidențierea anomaliilor cromozomiale submicroscopice, \* a mutațiilor punctiforme, \* a mutațiilor în mai multe gene simultan, ceea ce reprezintă un mare progres în diagnosticul, uneori tratamentul și mai ales în sfatul genetic acordat familiilor cu risc. (1, 2)

### 1. Anomalii cromozomiale (1)

- cea mai frecventă cauză de Retard Mental sever ~ 40%

- Retard Mental ușor ~ 10%

### Anomalii cromozomiale numerice

(1,8)

Autozomale: (singurele viabile la om)

- \* Trisomia 21 – Sindromul Down (cea mai frecventă cauză de retard mental)
- \* Trisomia 13 – Sindromul Patau
- \* Trisomia 18 – Sindromul Edwards
- \* Trisomia 8

Heterozomale:

- \* Sindromul Turner (45,X)
- \* Sindromul Klinefelter (47,XXY)
- \* Sindromul XYY
- \* Sindromul Triplo X (47,XXX) sau alte polisomii X (49, XXXXY)

Observație - cu cât numărul de cromozomi X este mai mare cu atât retardul mental este mai exprimat.

### Anomalii cromozomiale structurale

(1,8)

- \* Sindromul Wolf Hirschhorn (del 4p)
- \* Sindromul Cri du Chat (del5p)
- \* Sindromul Pallister-Killian (tetrasomia 12p)
- \* Deleția 18p
- \* Trisomii sau monosomii parțiale, unele submicroscopice

### Sindroame caracterizate prin microdeleții (1)

- \* Sy Prader Willi (15q11-q12), \* Sy Angelman (15q11-q12), \* Sy Williams (7p13.3), \* Sy Rubinstein-Taybi (16p13.3), \* Sy DiGeorge (deleția 22q11), \* Sy Miller

Dieker (de17p13.3) \* Sy Smith Magenis (de17p11.2.)

În RM considerat idiopatic s-a constatat prezența unor anomalii subtelomerice la 5,1%, din care: - deleții de novo: la jumătate din cazuri

- anomalii de structură neechilibrate la jumătate din cazuri

#### 2. Mutații monogenice (1,8)

• 5-10% dintre formele de Retard Mental ușor

• 20-25% cazuri cu Retard Mental sever

• boli metabolice 1-5%

• tulburări de dezvoltare (holoprozencefalia)

• boli neuromusculare

• sindroame cu anomalii congenitale multiple asociate cu Retard Mental

• Retard Mental sindromic / specific – asociază anomalii fizice, neurologice

• RM nesindromic / nespecific – RM cu

transmitere mendeliană

#### 3. Malformațiile SNC

• complexitatea proceselor embriologice prin care se formează sistemul nervos central, pot genera erori de morfogeneză

• frecvența malformațiilor cerebrale la pacienții cu RM este de aproximativ 7-17% Studii mai recente de neuroimagnostică CT / RMN arată valori cuprinse între 9 - 60% (exemplu: lisencefalia, agenezia de corp calos, hipoplazia cerebeloasă...)

RM legat de cromozomul X (RMLX

a) RMLX nespecific

• RM ușor / moderat la o persoană de sex masculin

Caracteristici: • hipotonie neexplicabilă (în primele luni de viață)

• microcefalie, hipotrofie staturală,

• asocierea sau nu a crizelor convulsive

b) RMLX specific

**Tabel 1 – RMLX specific**

Sindroame malformative	Sindr. X fragil (FRAXA), Borjeson, Aarskog, Cantu, Gustavson, Coffin-Lowry, Lenz, Nance-Horan,
Boli neuromusculare	manifestări neurologice sau musculare, izolate sau asociate
Af. metabolice	Lesch-Nyhan, Menkes, Lowe, Hunter
Boli transmise AD	Rett, Incontinentia pigmenti, Aicardi, Bloch-Sulzberger, Goltz, OFD1

**Sy. Borjeson** – microcefalie, dismorfism facial, convulsii, ginecomastie, organe genitale externe de tip infantil, obezitate, RM (gena PHF6)

**Sy. Aarskog** – dismorfism facial, schiță de sindactilie, scrot în șal, RM (gena FGD1)

**Sy. Cantu** – microcefalie, piele pigmentată, distrofia unghiilor, RM (gena DKC1)

**Sy. Gustavson** - atrofie optică, surditate, convulsii, RM (gena GUST)

**Sy. Coffin-Lowry** – dismorfism facial, hipotonie, degete conice, RM (gena RSK2)

**Sy. Lenz** – microoftalmie, microcefalie, retard în dezvoltare, malformații ale urechilor, a dinților, RM

**Sy. Nance-Horan** – cataractă, afecțiuni dentare, RM (gena NHS)

**Sy. Lesch-Nyhan**- hiperproducție de

acid uric, afecțiuni neurologice, tulburări de comportament, debut la 3-6 luni, RM (gena HPRT)

**Sy. Menkes** – retard în dezvoltare, convulsii, păr rar, hipopigmentat, piele uscată, Cu seric și, ceruloplasmina crescute (gena ATP7A)

**Sy. Lowe** – cataractă, copil hipoton, malformații renale, sindrom autist, afectare osoasă, epilepsie, RM (gena OCRL1)

**Sy. Bloch-Sulzberger** – incontinența pigmenti (boală neurocutanată) (gena NEMO)

**Sy. Goltz** – afecțiuni ale pielii, RM (gena NBCCS)

**Sy. OFD 1**- dismorfism facial, sindrom oro-facio-digital, rinichi polichistic, RM (gena OFD1, Cxorf5)

Prezentăm cazul uinui băiat, B.M., **4,6 ani**.

**AHC:** părinți sănătoși, are un văr primar cu Sy Down. Provine din - a III-a sarcină, menținută medicamentos pentru iminență de avort. Naștere la termen, GN: 2900g, Apgar 9; **APP-** bronhopneumonii repetate, ITU recurente.

A avut numeroase internări în serviciul nostru (la 7 luni, 8 luni, 9 luni, 11 luni,

1 an și 3 luni, 1 an și 10 luni), evidențiindu-se:

- hipotonie musculară marcată;
- atrofii musculare ale centurilor;
- tetrapareză flască severă;
- ROT prezente;
- tulburări de deglutiție;
- distrofie grad II;
- retard sever motor, psihic, limbaj (la 1,10 ani prezenta nivel motor de aproximativ 5 luni și psihic de aproximativ 7 luni) și o
- anemie feriprivă.

Examinările de laborator și cele paraclinice au arătat până la această vârstă:

valori ridicate ale fosfatazei alcaline, creatinphosphokinazei, LDH-ului, transaminazelor. S-a exclus un eventual Sy TORCH.

Ecografia cardiacă: a pus în evidență o malformație cardiacă congenitală, respectiv Defect Septal Atrial tip ostium secundum cu șunt larg stânga-dreapta.

CT cranian- relații normale

EMG-fără contracție musculară voluntară; tentativa de contracție modifică traseul, fără elemente miogene.

**Diagnostic inițial:** Sindrom hipoton. În observație Werdnig-Hoffman, miopatie congenitală. Malformație cardiacă (DSA). Anemie feriprivă.

La vârsta de **2 ani și 2 luni**, tabloul neurologic este ușor ameliorat (ține capul de la vârsta de 1 an și 5 luni, șade cu sprijin de la 2 ani și 2 luni).

S-au reluat o serie de determinări clinice și paraclinice care au evidențiat:

EMG – fără modificări evidente

Valori ale enzimelor musculare în limite normale

RMN - imagini milimetrice demielinizante în substanța albă subcortical fronto-parietal bilateral; spații lichidiene interne și externe

discret lărgite la nivel supratentorial;

Examenul genetic pentru amiotrofia spinală nu decelează mutație în gena SMN1;

Examen histopatologic– biopsie de nerv sural stâng –aspect morfologic normal;

biopsie de mușchi gastrocnemian stâng - modificări musculare discrete și nespecifice.

Diagnosticul în acest moment a fost : Sindrom hipoton de origine periferică. Întârziere în dezvoltarea psihomotorie (nivel psihic și de limbaj de aproximativ

1 an). Megalencefalie. Malformație cardiacă (DSA) . Anemie feriprivă

Revine la vârsta de 4 ani și 6 luni cu următorul tablou clinic:

- hipotonie musculară generalizată;
- progrese pe plan neuro-psiho-motor: mers independent la 4,3 ani cu baza de susținere lărgită, cu titubații și dezechilibrări,

- nivel motor ~ 1,3 ani;
- înțelege folosirea obiectelor uzuale,
- execută ordine verbale,
- intolerant la frustrări,
- spune ~ 10 cuvinte cu sens,
- nivel psihic ~ 1,4 ani

În acest moment se lărgesc investigațiile cu suspiciunea unui sindrom genetic.

Ex. endocrinologic - deficit de hormon de creștere (GH) și criptorhidie bilaterală precum și vârstă osoasă întârziată.

Ex genetic – cariotipul efectuat a evidențiat o polisomie X – 49, XXXXY

#### **Dismorfism cranio-facial:**

- Microcefalie, facies triunghiular
- Hipertelorism, epicantus
- Creastă frontală, urechi mici, jos inserate
- Microretrognatism
- Gât scurt, lat (pterygium coli)
- Inserția pilară joasă



Fig. 1. Aspect fenotipic caracteristic



Fig. 2. Gât scurt, inserție joasă a părului

### Anomalii scheletice

- Torace lat
- Distanța intermamelonară mare
- Torace cu sechele rahitice
- Stern infundibuliform
- Cubitus valgus bilateral
- Clinodactilie, degetul V încurbat

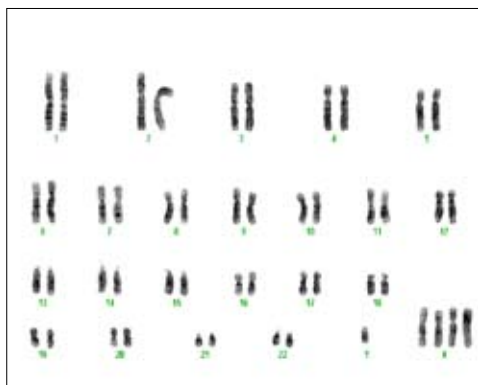


Fig. 3. Cariotip 49, XXXXY

Sindromul 49,XXXXY → Incidența: 1/85000 - 1/100000 nou născuți băieți.

Este considerat o variantă severă a sindromului Klinefelter de către unii specialiști sau o entitate independentă de către alții. Se datorează unei non-segregări în meioza I și II maternă. (4)

#### Tablou clinic: (3,5,6,7,9)

- Retard psihic și de limbaj, cu mari dificultăți de învățare;
- retard neuro-motor;
- aspect al faciesului caracteristic sindromului Turner,
- anomalii scheletice;
- malformații cardiace;

- hipogonadism hipergonadotrop;
- copil hipostatural;

Hiperactivitatea, timiditatea, toleranță scăzută la frustrări, impulsivitatea, comportamentul antisocial - sunt caracteristici des întâlnite în cazul celor cu sindrom 49,XXXXY. (10)

Tratamentul cu testosteron la pubertate va avea un efect semnificativ în creșterea calității vieții; în plus, are și un efect pozitiv asupra comportamentului și dispoziției. (3)

Se disting trei tipuri (7)

1. întârziere psihomotorie severă (de la început) - cazul pacientului nostru
2. întârziere psihomotorie ușoară - prezentă din copilărie
3. dezvoltare inițială normală, apoi declin cognitiv cu retard psihic sever

Sindromul 49XXXXY este o entitate foarte rară și distinctă.

Un îndelungat proces de urmărire a pacienților cu polisomi X de către o echipă de specialiști în neuropsihiatrie pediatrică, endocrinologie și cardiologie este obligatorie. Părinții ar trebui informați nu doar cu privire la aspectele: retard mental, al vorbirii și al tulburărilor comportamentale ci și cu privire la posibilele tulburări endocrine și a dezvoltării pubertale.

### Referințe:

1. Covic M., Rusu C., Retardul Mental, în: Covic M., Ștefănescu D, Sandovici I (sub red.), Genetică Medicală, Ed. Polirom, Iași, 2004, 457-468.
2. Dobrescu I, Psihiatria Copilului și Adolescentului – Ghid practic, Întârzieri Mentale, Ed Medicală București, 2005, 81-101
3. Dotsch J, Foerster W, Holl R, Rascher W. Case of XXXXY syndrome. Development throughout adolescence and endocrine aspects. Horm Res 2000; 53(3):154-6.
4. Huang THM, Greenberg F, Ledbetter DH. Determination of the origin of nondisjunction in a 49,XXXXY male using hypervariable dinucleotide repeat sequences. Hum Genet 1991; 86 (6):619-20.
5. Hersh JH, Bloom AS, Yen F. Mild

intellectual deficits in a child with 49,XXXXY. *Res Dev Disabilities* 1988; 9(2) :171-176.

6. Karsh RB, Knapp RF, Nora JJ, Wolfe RR, Robinson A. Congenital heart disease in 49,XXXXY syndrome. *Pediatrics* 1975; 56(3):462-4.

7. Linden MG, Bender BG, Robinson A. Sex chromosome tetrasomy and pentasomy. *Pediatrics* 1995; 96(4):672-82.

8. Popescu V., Budişteanu M., Neurogenetică. Deficienţele mentale genetice, în: Popescu V (sub red), *Neurologie*

*Pediatrică*, vol.2, Ed Teora, Bucureşti, 2001, 1448- 1476.

9. Shapiro LR, Brill CB, Hsu LYF. Deceleration of intellectual development in a XXXXY child: a follow-up. *Am J Dis Child* 1971;122(2):163-164.

10. Tartaglia N, Reynolds A, Visootsak J, Gronly S, Hansen R, Hagerman R. Behavioral phenotypes of males with sex chromosomal aneuploidy. *J Dev Behav Pediatr* 2005; 26:464–465.