

## Anomalias cromossômicas como causa de deficiência mental

MARIA DE JESUS FEIJÓ \*

Toda a informação genética respeitante a qualquer organismo vivo encontra-se contida numa cadeia química de elevado peso molecular, cuja constituição é, quase sempre, o ácido desoxiribonucleico (DNA), e que constitui o esqueleto dos cromossomas.

Foi em 1953 que Watson e Crick estabeleceram a estrutura dessa cadeia de DNA, apresentando um modelo estrutural capaz de explicar o código genético e a sua tradução em cadeias polipeptídicas sintetizadas nos ribosomas citoplásmicos.

A constituição da cadeia do DNA é monótona, pois nela entram apenas o ácido fosfórico, uma pentose que é a desoxiribose e quatro bases azotadas, que são a adenina, a citosina, a timina e a guanina. Mas é na especial disposição sequencial das bases de DNA que reside o segredo do código genético, ou seja a forma como determinada porção dessa cadeia se pode responsabilizar pela síntese de determinadas proteínas com funções indispensáveis na estrutura e funcionamento do organismo.

A cada região da cadeia do DNA, responsável pela síntese de uma determinada cadeia polipeptídica, poderemos chamar gene. A espécie humana possui em cada núcleo das suas

células somáticas, 46 cromossomas (número diplóide), e a estrutura básica de cada cromossoma é precisamente uma dupla cadeia de DNA enrolada em hélice (Fig. 1).

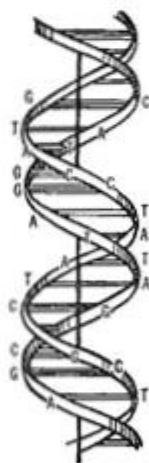


Fig. 1 — Dupla cadeia de DNA enrolada em hélice. G - guanina; C - citosina; A - adenina; T - timina.

Os 46 cromossomas de cada célula somática são, na realidade, constituídos por 23 pares, em que se distinguem 22 pares de cromossomas idênticos em ambos os sexos e chamados autosomas, e um par que define o sexo e que é constituído no sexo feminino por dois cromossomas chamados X, e no sexo masculino por um cromossoma X e por um pequeno cromos-

\* Médica pediatra. Assistente de Genética da Faculdade de Ciências Médicas, Lisboa.

soma chamado Y e no qual estão contidos genes importantes que fazem parte do complexo responsável pela diferenciação do embrião no sentido masculino. Os cromossomas sexuais são também conhecidos com o nome de gonossomas.

Na figura 2 está representada a carta cromossómica de um indivíduo do sexo feminino.

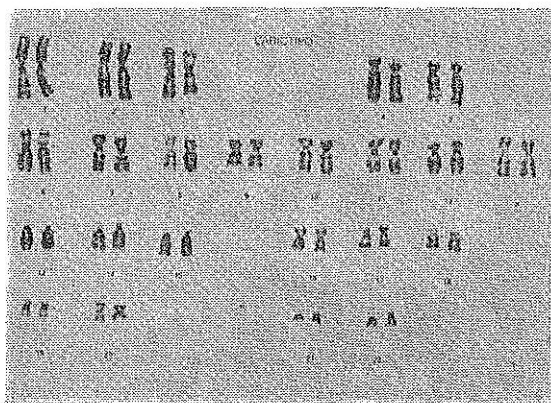


Fig. 2 — Carta cromossómica de um indivíduo normal do sexo feminino.

Na figura 3 está representada a carta cromossómica de um indivíduo do sexo masculino.

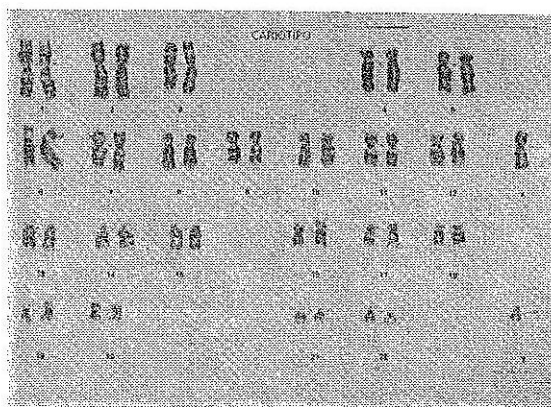


Fig. 3 — Carta cromossómica de um indivíduo normal do sexo masculino.

Cada par de cromossomas é constituído por um cromossoma de origem materna e um cromossoma de origem paterna. No caso do par sexual masculino, é evidente que o cromossoma

X tem obrigatoriamente uma origem materna e o outro é de origem paterna.

As células sexuais, quer os óvulos quer os espermatozoides, contêm apenas 23 cromossomas (número haplóide) e não 23 pares. Este facto, que é fundamental para a reconstituição do número diplóide de cromossomas após a fecundação, deve-se à existência de uma divisão celular especial chamada meiose ou mitose reducional, na qual cada cromossoma se separa do seu homólogo, originando-se assim células haplóides com 23 cromossomas.

Pouco tempo após a descoberta do mecanismo do código genético, todos os cientistas se surpreenderam com a quantidade de DNA presente nos núcleos das células. Segundo vários estudos efectuados nesse sentido, o conteúdo de DNA de uma célula humana diplóide seria da ordem dos  $7,3 \times 10^{-12}$  g, contendo  $7,1 \times 10^9$  pares de bases. No entanto apenas uma pequena parte dessa cadeia do DNA contém zonas codantes, isto é, constituídas por sequências nucleotídicas capazes de conterem mensagens genéticas responsáveis pela síntese de proteínas.

A forma como se dá essa descodificação, o transporte da mensagem do núcleo para o citoplasma, o mecanismo do início e da paragem do funcionamento genético, as interacções entre genes, e entre estes e o ambiente, são aspectos muito importantes, alguns já conhecidos e outros ainda por descobrir, mas que não é oportuno discutir no âmbito deste trabalho. Remetemos o leitor mais interessado para os livros da especialidade (Egozcue, 1979; Vogel e Motvisky, 1979).

O que se sabe é que os genes são responsáveis, através das proteínas estruturais ou funcionantes que codificam, pela maturação e funcionamento dos gâmetas, pela diferenciação e desenvolvimento do embrião e do feto, pelo conjunto de características morfológicas e bioquímicas constituintes do indivíduo, e, até, por certos aspectos do seu comportamento e da sua personalidade. Para a evolução normal do indivíduo, como realidade psicobiológica, é necessário portanto a existência do conjunto cromossómico característico da espécie. Qualquer

defeito no número ou na estrutura dos cromossomas, na sequência de bases da cadeia do DNA, nos complexos processos de descodificação ou na síntese proteica, pode ser responsável por desvios mais ou menos graves do natural processo de crescimento e desenvolvimento.

### 1. Anomalias cromossómicas

A estrutura ou o número dos cromossomas estão sujeitos ao aparecimento de anomalias, cujo mecanismo é variado e complicado, e que podem ou não ser responsáveis por uma expressão fenotípica que se manifesta por alterações do desenvolvimento mental ou físico.

Estas anomalias podem aparecer «de novo» em qualquer indivíduo, ou terem sido transmitidas por um ou ambos os progenitores.

Se essa alteração patológica se deu na estrutura química da cadeia do DNA, modificando a sequência de bases prevista, constitui em si um erro do código genético e traz como consequência a síntese de uma proteína qualitativamente diferente do normal e capaz de produzir doença. Uma alteração desta natureza na cadeia do DNA chama-se uma mutação génica, é pontual, estável e transmissível, e não é demonstrável no cariótipo, pelo menos com as técnicas actualmente disponíveis. Talvez a única excepção a esta regra seja o locus frágil q28 do cromossoma X, a que nos referiremos adiante.

Segundo os geneticistas, todos somos portadores de alguns destes genes mutantes patológicos, que devido à sua natureza recessiva não se exprimem fenotipicamente quando no estado heterozigoto. A última edição do catálogo de doenças hereditárias de McKusic (1978), cita mais de 2000 situações patológicas dependentes de genes mutantes, muitos dos quais se acompanham de D. M.<sup>1</sup> No entanto, não é intenção deste artigo o estudo das doenças devidas a mutações génicas.

No que respeita aos cromossomas considerados na sua globalidade, as anomalias podem dividir-se em dois grandes grupos: as anomalias de estruturas e as de número.

Segundo a maioria dos autores, a lesão inicial nas anomalias estruturais seria uma rotura num ponto do cromossoma, que por falta de um mecanismo normal de reparação (ele próprio sob dependência génica e que funcionaria em 95 % dos casos de rotura, reparando-a), traria como consequência uma alteração da estrutura cromossómica.

Existem vários tipos de alterações estruturais:

*Deleções* — quando há perda terminal ou intersticial de um fragmento cromossómico. Esta situação conduz à perda de material genético, e provoca uma homozigotia dos genes da zona perdida.

*Duplicações* — neste caso existe adição de um fragmento após rotura dupla.

*Translocações* — consistem numa troca de fragmentos entre cromossomas. O indivíduo portador de uma translocação equilibrada, isto é, em que não houve perda ou ganho de material genético na sua globalidade, pode não ter expressão fenotípica se não tiver havido efeitos de posição, mas tem um alto risco de produzir gâmetas que incluem o cromossoma afectado. Neste caso, pode ter descendentes com anomalias cromossómicas, por falta ou excesso de material genético. As translocações equilibradas representam a fonte mais importante de anomalias cromossómicas com alto risco de repetição num casal.

Além destas, existem outras formas de alteração estrutural, como cromossomas em anel, isocromossomas, cromossomas dicêntricos, inserções, etc.

A existência de um número diferente de 46 (célula diplóide) no cariótipo de qualquer indivíduo, revela a existência de uma anomalia numérica (aneuploidia). Esta anomalia pode atingir teoricamente qualquer par cromossómico, uma vez que a perda ou ganho de um cro-

<sup>1</sup> D. M. — Deficiência mental.

mossoma em determinados pares é letal para o desenvolvimento embrionário.

Quando um dos pares cromossômicos tem três cromossomas em vez de dois chama-se uma trissomia, e quando tem um cromossoma em vez de dois chama-se uma monossomia. Se todo o conjunto está em triplicado chama-se triploidia, o que é praticamente incompatível com a vida.

Os mecanismos pelos quais aparecem estas situações situam-se em geral no decorrer da mitose reducional ou meiose. Assim, no momento em que os pares cromossômicos se deviam separar, migrando cada cromossoma para uma célula filha, essa separação não se dá, por motivos ainda não muito bem esclarecidos, e cada célula filha recebe o par inteiro, formando-se, portanto, óvulos ou espermatozóides com 24 ou 22 cromossomas em vez de 23. Se houver fecundação, a célula daí resultante (o ovo) e da qual derivarão todas as células do organismo, receberá à partida 45 ou 47 cromossomas.

Pode acontecer também que esta separação anormal ocorra nas primeiras divisões do ovo, originando portanto células com um número normal de cromossomas e células com um número anormal. É o que se chama um mosaico. Pode acontecer ainda que durante a divisão celular um cromossoma se atrase e se perca. É o chamado *anaphase lagging* e o resultado é o aparecimento de células com um número normal de cromossomas e células com monossomia.

A patologia da meiose tem sido muito estudada ultimamente, quer a nível da ovogénese quer a nível da espermatogénese.

No que diz respeito à ovogénese, sabe-se que ela se inicia já no 3.º mês da vida do embrião feminino e a entrada na primeira fase da meiose dá-se nessa altura, sofrendo uma longuíssima paragem temporária, pois só se vai continuar quando a ovulação se produzir. Há portanto uma retenção, durante muitos anos, de óvulos que iniciaram a meiose e não a completaram; daí se pensar que não só essa paragem representa uma extrema vulnerabilidade do óvulo

a efeitos ambientais desfavoráveis que poderão estar na base da não separação dos pares cromossômicos, como explicaria o aumento do risco de trissomia 21 (mongolismo) com a idade materna. No que respeita aos espermatozóides, a meiose só se inicia na puberdade, e, portanto, o quadro é completamente diferente; mas os recentes estudos de Pearson (1974) revelaram que 60 % dos espermatozóides são aneuplóides, isto é, têm um número anormal de cromossomas. Felizmente, quer a maioria dos óvulos quer a maioria dos espermatozóides anormais, ou se perdem ou dão origem a ovos que são muito precocemente eliminados. Com efeito, os recentes estudos de Boué (1979) demonstraram que cerca de 50 % dos ovos fecundados da espécie humana são eliminados muito precocemente, sendo a maioria portadores de anomalias cromossômicas. Assim, os recém-nascidos com anomalias cromossômicas e que representam cerca de 0,5 % dos recém-nascidos vivos, não representariam mais do que a ponta visível de um icebergue.

Estão descritas, no recém-nascido, numerosas anomalias cromossômicas, quer de estrutura quer de número. As mais bem estudadas são:

No cromossoma 4: a deleção do braço curto ou síndrome de Wolf.

No cromossoma 5: a deleção do braço curto ou síndrome do grito do gato.

No cromossoma 13: a trissomia 13 ou síndrome de Patau.

No cromossoma 18: a trissomia 18 ou síndrome de Edwards.

No cromossoma 21: a trissomia 21 ou síndrome de Down (mongolismo).

No cromossoma X: a monossomia X ou síndrome de Turner, a trissomia X e o duplo X no sexo masculino ou síndrome de Klinefelter.

No cromossoma Y: o duplo Y.

Uma grande parte das anomalias cromossômicas acompanha-se de D.M. mais ou menos marcada, bem como de distorções de gravidade variável. Contudo, algumas anomalias estruturais com perdas mínimas de material genético,

ou as anomalias numéricas ou estruturais dos cromossomas X e Y, podem ocorrer em indivíduos cujo desenvolvimento intelectual se processa normalmente. Mas mesmo nestes, certas alterações do desenvolvimento físico, ou alterações diversas da personalidade e do comportamento, podem sugerir a possibilidade da existência de uma anomalia cromossómica daquele tipo.

Uma grande parte das anomalias cromossómicas, pela gravidade das lesões viscerais e do desenvolvimento físico que manifestam, são rapidamente letais, não chegando por isso a levantar problemas pelo facto da D.M. ser um sintoma importante. Ao contrário destas, as anomalias compatíveis com a vida e que vão chegar e ultrapassar a idade escolar, vão levantar problemas pela existência do sintoma D.M. E ainda, mesmo no caso de anomalias cromossómicas que se não acompanham de D.M., certas alterações sensoriais mais ou menos graves ou modificações do comportamento e da personalidade poderão estar na base de problemas escolares ou de integração social. É o caso do síndrome de Turner, que se acompanha de surdez em 40 % dos casos, e das alterações do comportamento encontradas no síndrome de Klinefelter, no duplo Y e nos mosaicos XO/XY.

Um estudo realizado por Polani (1969) em instituições para débeis mentais e escolas de educação especial, mostrou que:

a) Nas instituições para débeis mentais havia:

- 5 vezes mais indivíduos 47,XXY do que na população em geral;
- 5 vezes mais indivíduos 47,XXX do que na população em geral;
- incidência de indivíduos XO igual à população em geral.

b) Nas escolas de educação especial havia:

- 5 vezes mais indivíduos 47,XXY do que na população em geral;
- 5 vezes mais indivíduos 45,XO do que na população em geral;
- 2 vezes mais indivíduos 47,XXX do que na população em geral.

Outro problema que tem sido muito discutido é o dos indivíduos 47,YYY. A existência do chamado «síndrome do duplo Y» no sexo masculino tem sido atribuída estatura elevada, comportamento «anti-social», agressividade e deficiência mental. Dado que não há certezas acerca da incidência real do síndrome 47,YYY na população em geral, tem sido difícil perspectivar adequadamente estes dados achados. Contudo, estudos de Price e colaboradores (1981) revelaram que entre 1972 e 1976 foram avaliados na Grã-Bretanha 6000 pedidos de internamento em instituições psiquiátricas com segurança especial, e dos 1400 admitidos 26 tinham um cariótipo 47,YYY (1,8 %) e representavam 4 ‰ dos 6000 pedidos. Quanto à incidência na população, estudos preliminares revelaram 1 para 800 indivíduos do sexo masculino.

## 2. Deficiência mental com transmissão ligada ao cromossoma X

Num estudo publicado pelo investigador inglês Penrose em 1938, e que incidiu sobre 1280 indivíduos com D.M., foi notada a existência de um excesso de indivíduos do sexo masculino da ordem dos 25 %. Este facto fez pensar que, entre outras causas, pudessem existir genes mutantes de natureza recessiva localizados no cromossoma X, e por conseguinte sem expressão fenotípica nos indivíduos de composição cromossómica XX. A sua forma de transmissão seria em tudo semelhante à dos outros genes recessivos localizados em X, como é por exemplo o caso da hemofilia, e por outro lado a expressão fenotípica dos homozigotos (XY) poderia ter uma certa variabilidade, provavelmente condicionada por circunstâncias ambientais.

Estes factos continuaram a ser notados em todos os estudos semelhantes realizados posteriormente em várias partes do mundo, e actualmente McKusick refere que  $\frac{3}{4}$  das 205 doenças génicas às quais se atribui localização no cromossoma X, estão associados a D.M. A maioria destes síndromas distinguem-se por um quadro clínico específico ou por alterações bioquímicas bem conhecidas. Mas dois dos síndromas apon-

tados por McKusick, e ainda mal definidos na altura da sua publicação, têm sido ultimamente objecto de grande atenção por parte de clínicos e geneticistas. São eles:

1— O síndrome de Renpenning (n.º 30950 do catálogo de McKusick), em que além de D.M. grave com transmissão ligada ao X, existe baixa estatura, perímetro cefálico ligeiramente diminuído e evidência de certos traços dismórficos faciais.

2— D.M. com transmissão ligada ao cromossoma X e com macrogenitalismo, principalmente evidente a nível testicular (macrorquidismo), assinalado com o número 30957 no catálogo de McKusick.

Na altura em que se realizaram os primeiros estudos sobre epidemiologia da D.M., nomeadamente o notável estudo de Penrose (1938), não era ainda possível o estudo dos cromossomas humanos. Mas Lubs (1969) constatou a existência de uma alteração estrutural do cromossoma X em quatro indivíduos do sexo masculino com D.M. cujo modo de transmissão era claramente ligado ao cromossoma X. Este achado não foi devidamente valorizado na altura, mas posteriormente não só se confirmou repetidas vezes como se verificou outro facto muito importante: essa alteração estrutural existia também num dos cromossomas X das mães dos doentes, que funcionavam portanto como portadoras e transmissoras.

A partir de 1977, investigadores como Harvey *et al.* (1977), Sutherland (1978) e Turner *et al.* (1980a; 1980b) publicaram os seus trabalhos acerca da natureza e aspectos citogenéticos da anomalia estrutural do cromossoma X, que passou a ser conhecido como «marcador X».

Essa alteração estrutural consiste no aparecimento de uma imagem semelhante a dois satélites na extremidade do braço longo do cromossoma X, a nível da banda q28, e que se pensa corresponder a uma porção frágil ou locus frágil da estrutura cromossómica a esse nível, respon-

sável pelo aparecimento de uma solução de continuidade no cromossoma<sup>2</sup>.

Essa alteração estrutural transmite-se segundo as leis de Mendel (Fig. 4), é visível apenas numa baixa percentagem de células, quer do doente quer dos portadores, e a sua expressão citológica está dependente da composição do meio de cultura, nomeadamente do seu teor em ácido fólico.

Um indivíduo do sexo masculino portador dessa alteração terá a fórmula cromossómica 46, frag. X (q28) Y, e é portanto um homozigoto para o locus frágil. Um indivíduo do sexo feminino portador dessa alteração estrutural terá a fórmula cromossómica 46, frag. X (q28) X, e é um heterozigoto para o locus frágil.

É importante notar desde já que dada a natureza relativamente recente destes estudos, nada se sabe de concreto acerca da expressividade do marcador X na população geral, mas sabe-se que até à data o marcador nunca foi evidenciado em indivíduos do sexo masculino com desenvolvimento intelectual normal. Por outro lado, sabe-se que meios de cultura deficientes em ácido fólico ou enriquecidos com os seus antagonistas, aumentam a expressividade de um certo número de locus frágeis nos autosomas de indivíduos perfeitamente normais, nomeadamente nos pares 1, 3 e 6. Além disso, doentes com alteração adquirida do metabolismo dos folatos ou da vitamina B12 manifestam uma fragilidade aumentada nos autosomas e evidenciam alterações estruturais semelhantes sem contudo terem qualquer alteração do seu desenvolvimento intelectual.

No que diz respeito às portadoras verificou-se desde o início destes estudos que havia uma nítida dependência em relação à idade, de forma que o locus frágil que é facilmente detectável até aos 25 anos, começa a diminuir a partir dessa altura.

À medida que se foram estudando melhor as famílias afectadas com D.M. de transmissão

<sup>2</sup> Não há acordo total entre os autores na localização do locus frágil em Xq27 ou Xq28, pelo que aparecem descritas estas duas localizações indistintamente, referindo-se à mesma anomalia.

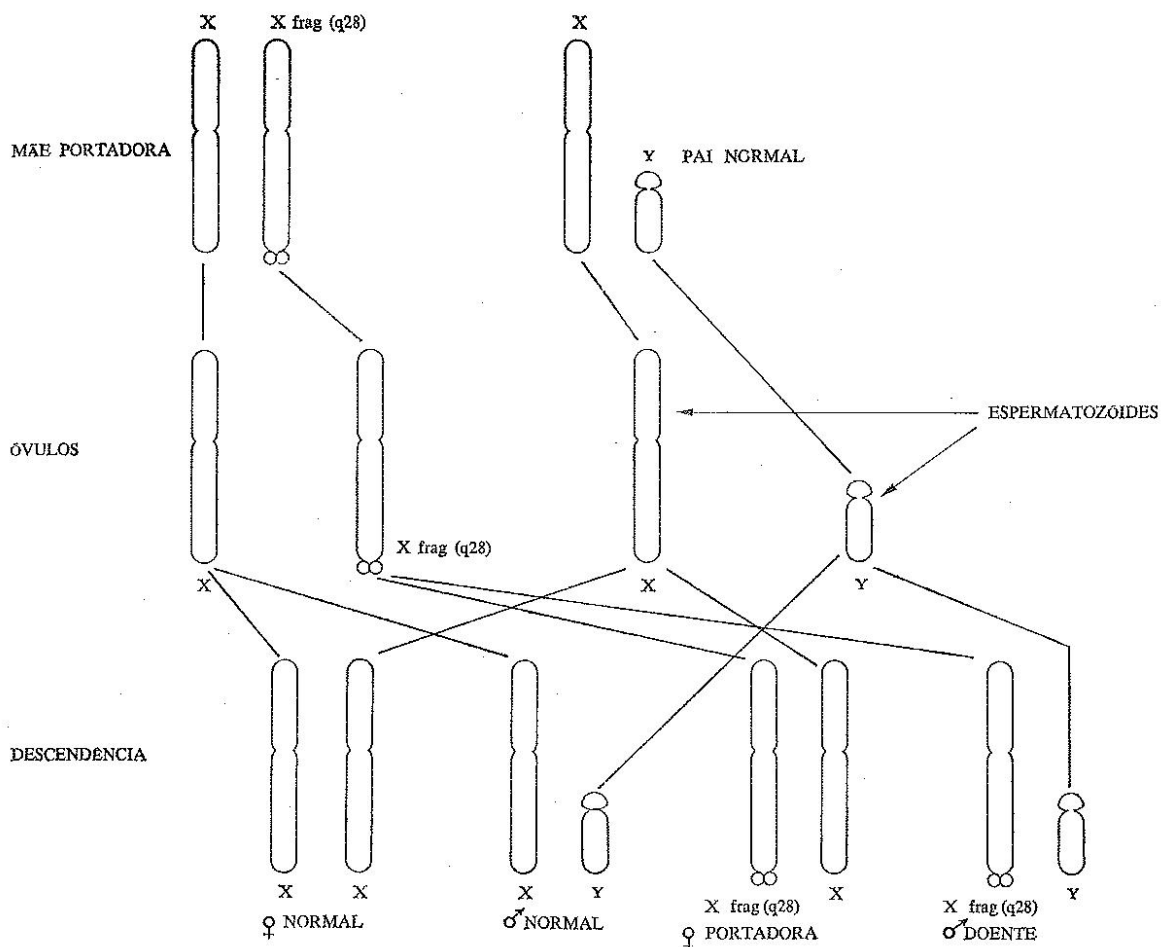


Fig. 4 — Transmissão do marcador Xq28 segundo as leis de Mendel. Um casal em que a mulher é portadora do cromossoma X alterado, tem 25 % de risco de ter um filho doente, e 25 % de risco de ter uma filha portadora. Esse risco mantém-se em cada gravidez.

ligada ao X, muitos autores começaram a fazer notar que provavelmente o síndrome de Renpenning não se poderia separar como entidade clínica do síndrome com macrogenitalismo, uma vez que não só em ambos aparece o locus frágil no cromossoma X dos doentes e das portadoras, como há famílias em que ocorrem simultaneamente as características do síndrome de Renpenning e o macrogenitalismo.

A partir de 1978 começou então a delinear-se um síndrome, que inclui as manifestações clínicas do síndrome de Renpenning, com ou sem macrogenitalismo, cujo sintoma predominante é a D.M., e que se transmite de uma forma mendeliana ligada ao X. Do ponto de vista citogenético é caracterizado pelo aparecimento de um locus frágil na porção telomérica do

braço longo do cromossoma X. Numa revisão de 24 famílias feita por Herbst em 1980, verificou-se que:

— Nos doentes do sexo masculino encontra-se um quadro clínico de expressividade variável e que inclui orelhas largas e proeminentes, prognatismo, nariz largo, hipoplasia do andar médio da face, macrogenitalismo, principalmente a nível testicular, e convulsões.

— As portadoras podem ter um desenvolvimento intelectual normal, mas algumas foi encontrada D.M. ligeira, correspondendo certamente à expressão clínica da sua qualidade de heterozigotas.

— O desenvolvimento intelectual era muito variável, sendo o Q.I. dos doentes observados

entre 20 e 85. É provável que devido aos estudos terem sido feitos em Instituições para débeis médios ou profundos, os casos ligeiros tenham passado despercebidos. De qualquer forma, dentro da mesma família afectada, o desenvolvimento intelectual é também bastante variável, o que poderá ser atribuído à influência de outros factores implicados na diferenciação intelectual. Em todos os casos estudados foi muito evidente a importância do défice de expressão verbal, que foi sempre mais acentuado que o défice nas áreas não verbais.

— Cerca de metade dos doentes observados evidenciaram alterações não específicas do comportamento, nomeadamente hiperactividade, personalidade imatura e alterações emocionais.

— O marcador X encontrou-se em 20 % das células dos doentes, e em 3 % das células das portadoras obrigatórias.

À medida que se começaram a delinear os traços desta nova entidade — a D.M. ligada a um locus frágil no cromossoma X — e se começaram a estudar melhor as famílias afectadas, quer do ponto de vista clínico quer do ponto de vista citogenético, começaram a surgir numerosas publicações, algumas ainda controversas, mas que no seu conjunto ajudam a esclarecer cada vez melhor este problema, e por outro lado apontam para a necessidade do prosseguimento das investigações.

Os estudos realizados até agora, mas que não são de forma nenhuma considerados suficientes, apontam para uma frequência da doença de 1,83 por 1000 indivíduos do sexo masculino. A verificarem-se estes números, a D.M. no sexo masculino dependente do marcador Xq28 seria mais frequente do que o mongolismo, e constituiria cerca de  $\frac{1}{4}$  de todos os casos de D.M. no sexo masculino.

A frequência das portadoras foi calculada em 2,44 por 1000 indivíduos do sexo feminino, e o risco de repetição da doença nos filhos de uma portadora será de 25 %. É portanto da maior importância, em termos de prevenção da D.M., localizar, estudar e aconselhar geneticamente estas famílias.

### 3. *Mecanismos da deficiência*

Nas anomalias cromossómicas numéricas ou estruturais graves em que há evidência da perda ou ganho de uma quantidade apreciável de material genético, o crescimento e o desenvolvimento de várias estruturas do corpo humano foram afectadas e o indivíduo apresenta uma série de malformações congénitas que incluem o sistema nervoso central e explicam a deficiência mental mais ou menos grave que acompanha estes síndromas.

Assim, por exemplo, na trissomia 21 (mongolismo) o cérebro é mais pequeno, principalmente os lobos frontais bem como o tronco cerebral. As células ganglionares do córtex cerebral estão muito diminuídas e são frequentes as heterotípicas. Na trissomia 13 as malformações do sistema nervoso são muito graves ainda.

Christensen e Nielsen (1981), estudando recentemente o sistema nervoso de doentes com síndrome de Turner, verificaram que a falta de um cromossoma X predispõe para certas malformações de certas áreas do hemisfério direito e da porção basal da região frontal. Estes achados estariam relacionados com os défices selectivos encontrados nestes doentes, como a existência de dificuldades espaciais, deficiências sensoriais, como anósmia e surdez neurosensorial, e Q.I. mais deficiente nas áreas não verbais.

Por outro lado, é conhecido de há muito que quanto maior for o número de cromossomas X além de dois, maior é a deficiência intelectual. Um doente com uma fórmula cromossómica 49,XXXXX será mais afectado que um doente com a fórmula cromossómica 47,XXX.

Além das dismorfias do sistema nervoso, tem sido apontada a existência de defeitos enzimáticos específicos atribuíveis à presença de um excesso de genes num determinado locus como nas trissomias, ou à sua falta como nas deleções totais ou parciais, ou ainda em alterações estruturais mais finas como o locus frágil q28 do cromossoma X.

A síntese de proteínas e enzimas é um processo complexo cuidadosamente regulado, no qual estão implicados genes estruturais e genes



reguladores. Não sendo um processo simplesmente quantitativo, uma dose génica em triplicado não se traduz necessariamente por um aumento de 50% de uma determinada proteína ou enzima. E no caso específico dos genes reguladores poderá haver, até, uma diminuição da síntese das proteínas previstas. Com efeito, os genes reguladores actuam por meio da síntese de produtos que se fixam de forma reversível em locais específicos dos cromossomas, bloqueando temporariamente o gene estrutural e regulando assim o seu funcionamento. Os genes reguladores poderão assim influenciar negativamente o ritmo da descodificação.

O facto de um certo número de mulheres portadoras do locus frágil q28 no cromossoma X evidenciaram graus variáveis de D.M., é perfeitamente explicável pela variabilidade do número de cromossomas X inactivados no seu organismo. Aos indivíduos em cuja composição cromossómica entrem dois ou mais cromossomas X, todos se inactivam em interfase excepto um. Uma mulher normal, XX, tem pois apenas um cromossoma X activo em interfase. O cromossoma inactivado é determinado numa fase precoce da vida embrionária e é sempre o mesmo para cada linha celular. Uma mulher portadora do marcador Xq28 terá teo-

ricamente 50% de células com o cromossoma anormal.

Jacobs e colaboradores (1980) encontraram que a percentagem de células Xq28 detectadas nas portadoras está na relação directa com o nível mental das suas possuidoras, e na relação inversa com a respectiva idade. A explicação da D.M. nas portadoras poderá estar relacionada com a percentagem de células em o cromossoma X alterado está activo. Por outro lado, que o locus frágil é susceptível de rotura e o cromossoma poderá perder a sua banda distal, o que o torna dificilmente detectável; se essa perda ocorrer no cromossoma X activo, esse facto será letal para a célula, que será eliminada selectivamente. Haveria uma tendência final para a eliminação das células com marcador X activo, e uma acumulação de células com marcador X inactivo mas deletadas e por isso não detectáveis. Isto explicaria a diminuição com a idade.

Um estudo realizado por Turner (1980), numa instituição para débeis ligeiros, mostrou a existência do marcador X em 7% das raparigas aí internadas. Por outro lado, a existência de portadoras do marcador X com expressão fenotípica poderá explicar por que razão uma mulher com D.M. tem um risco de 35% de ter um filho com D.M., ao passo que um homem com D.M. tem apenas um risco de 9%.

Jacob e colaboradores (1980), no estudo referido acima, verificaram ainda que não existe recombinação (*crossing-over*) entre o locus frágil e a D.M. Assim, em 36 hipóteses de recombinação, nunca houve separação entre a expressão citológica e a expressão fenotípica. Este facto é a favor da relação íntima entre a lesão cromossómica e o quadro clínico.

O locus frágil do cromossoma X e a sua relação com um quadro de D.M. grave é um achado importante da citogenética clínica, pois pela primeira vez se está a relacionar a acção de um gene no locus frágil com uma anomalia bioquímica e com uma alteração cromossómica específica. O erro é certamente de natureza bio-

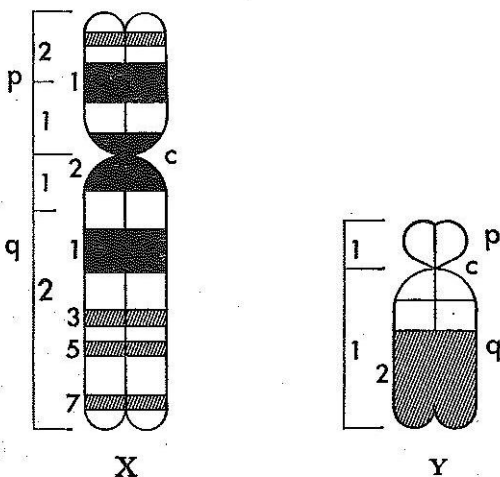


Fig. 5 — Cromossomas X e Y com bandas G. p - braço curto; c - centrómero; q - braço longo; Xp28 - braço longo do cromossoma X, região 2, sub-região 8.

química e relacionado com o metabolismo do ácido fólico.

No entanto as investigações estão ainda no início. A curto prazo será necessário estudar a população normal em termos de expressão de locus frágil, estudar citogeneticamente as famílias com evidência de D.M. de transmissão ligada ao X, e melhorar as condições técnicas, quer para o estudo das portadoras quer para a execução do diagnóstico pré-natal.

#### 4. Conclusões

A existência de formas de D.M. fazendo parte de síndromas cromossómicos bem conhecidos e nalguns casos hereditariamente transmissíveis, abre novos caminhos na prevenção genética da D.M.

Mas a prevenção genética tem como condição essencial uma abordagem clínica e diagnóstica correcta. Um diagnóstico exacto da etiologia da D.M. só pode ser feito após uma investigação completa, devendo obrigatoriamente pesquisar-se a possível existência de factores ambientais, bioquímicos e cromossómicos; deverá fazer-se um estudo clínico detalhado de cada doente, e investigar outros casos de D.M. na família que permitam a identificação de uma possível forma de D.M. ligada ao cromossoma X.

O risco de repetição das formas não específicas de D.M. é variável, decorre de estudos empíricos e as formas de prevenção são escassas (Bundey e Carter, 1974). Pelo contrário, existem síndromas de etiologia bem esclarecida, em que os modos de transmissão são bem conhecidos e os riscos de repetição podem ser muito elevados, como por exemplo a D.M. ligada ao locus frágil do cromossoma X. Indivíduos portadores de translocações equilibradas e mães de idade avançada são também grupos de alto risco de aparecimento de anomalias cromossómicas.

Para todos estes casos existem possibilidades de prevenção através de aconselhamento genético e de diagnóstico pré-natal, pelo que o diagnóstico do síndrome a que pertence a D.M. e a correcta orientação da situação são da maior importância em termos de prevenção.

#### REFERÊNCIAS

- BOUË, A., HENRION, R., DAVID, G. (1979) — *Développement pré-natal normal et pathologique*. Paris: Flammarion Médecine.
- BUNDEY, S., CARTER, C. O. (1974) — «Recurrence risk in severe undiagnosed mental deficiency». *J. Ment. Defic. Res.*, 18:115-134.
- CHRISTENSEN, A. L., NIELSEN, J. (1981) — *A neuropsychological investigation of 17 women with Turner's syndrome*. Symposium on Human Behavior and Genetics, Zurich.
- EGOZCUE, J. e col. (1978) — *Genética Médica*. 1.ª ed., Barcelona: Editorial Espax.
- HARVEY, J., JUDGE, C., WIENER, S. (1977) — «Familial X-linked mental retardation with an X chromosome abnormality». *J. Med. Genet.*, 14:46-50.
- HERBST, D. S. (1980) — «Nonspecific X-linked mental retardation: a review with information from 24 new families». *Amer. J. Med. Genet.*, 7:443-460.
- JACOBS, P. A., GLOVER, T. N., MAYER, M., FOX, P., GERRARD, J. W., DUNNHG, HERBS, D. S. (1980) — X-linked mental retardation: a study of 7 families. *Amer. J. Med. Genet.*, 7:471-489.
- LUBS, H. A. (1969) — A marker X-chromosome, *Amer. J. Hum. Gen.*, 21:231-244.
- MC KUSICK, V. A. (1978) — *Mendelian Inheritance in man*. 5.ª ed., Baltimore: Johns Hopkins Press.
- PEARSON, P. L. (1974) — Chromosomal studies on human male gametes. In *Les accidents chromosomiques on la reproduction*. Inserm. Paris.
- PENROSE, L. S. (1938) — *A clinical and genetic study of 1280 cases of mental defect*, Special Report Series N.º 229, London: Med. Res. Council.
- POLANI, P. E. (1960) — Abnormal sex chromosomes and mental disorder. *Nature*, 223:680-686.
- PRICE, W. H., PARKER, E., BUCKTON K., CHAMBERS, M. (1981) — *XXY males at British Maximum Security Hospitals. The present position*. Symposium on Human Behavior and Genetics, Zurich.
- SUTHERLAND, G. R. (1978) — X-linked mental retardation with macroorchidism and the fragile site at Xq27 or Xq28. *Hum. Genet.*, 48:117-120.
- TURNER, G., BROOKWELL, R., DANIEL, A. (1980a) — Heterozygous expression of X-linked on mental retardation and the marker X. *New Engl. J. Med.*, 303:662-664.
- TURNER, G., DANIEL, A., FROST, M. (1980b) — X-linked mental retardation, macroorchidism and the Xq27 fragile site. *J. Ped.*, 96:837-841.
- VOGEL, F., MOTULSKY, A. G. (1979) — *Human Genetics: problems and approaches*. 1.ª ed., Berlin: Springer-Verlag.