

ELEMENTE ESENȚIALE ÎN INVESTIGAREA TULBURĂRII GLOBALE DE DEZVOLTARE ȘI A DIZABILITĂȚII INTELLECTUALE LA COPIL

Asist Univ. Dr. Diana Bârcă^{1,2}, Asist. Univ. Dr. Nina Butoianu^{1,2},
Asist. Univ. Dr. Oana Tarta-Arsene^{1,2}, Șef Lucr. Dr. Magdalena Budișteanu^{1,3,4},
Prof. Dr. Sanda Măgureanu^{1,2}, Prof. Dr. Dana Craiu^{1,2}

¹Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Alexandru Obregia“, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

³Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare în Domeniul Patologiei și Științelor
Biomedicale „Victor Babeș“, București

⁴Universitatea „Titu Maiorescu“, București

REZUMAT

Obiective. Lucrarea subliniază modalitățile de investigare a etiologiei tulburării globale de dezvoltare (TGD), retardului mental (RM) sau dizabilității intelectuale (DI) și ordinea efectuării acestora. TGD și RM/DI sunt entități cronice cu debut în perioada de dezvoltare, care afectează funcțiile personale, sociale, academice, ocupaționale. Elucidarea etiologiei este importantă pentru stabilirea managementului, prognosticului, riscului de recurență, eventualelor posibilități de prevenție și pentru scăderea impactului psihoemoțional asupra familiilor.

Material și metodă. Literatura relevantă a fost revizuită, în prezent fiind publicate recomandări de abordare a pacienților cu TGD/RM, pornind de la un istoric complet, o examinare clinică minuțioasă, apoi formulând o suspiciune etiologică și incluzând teste genetice, metabolice, neuroimagistice.

Rezultate și concluzii. Progresele din domeniul geneticii au modificat abordarea copilului cu TGD de etiologie neelucidată, crescând rata de identificare a anomaliilor cromozomiale patogene. Hibridizarea genomică comparativă este recomandată de primă linie, cu cariotiparea ca investigație complementară. Secvențierea permite analiza numeroaselor gene implicate în TGD, iar consultul genetic prioritizează investigațiile. Identificarea diagnosticului etiologic oferă posibilitatea stabilirii unor planuri de management anticipativ, individualizat, în vederea limitării complicațiilor și comorbidităților asociate, pentru îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Cuvinte cheie: tulburare de dezvoltare, retard mental, citogenetică, metabolic

INTRODUCERE

Copiii cu dizabilitate intelectuală necesită eforturi, susținere permanentă din partea familiei, a clinicienilor și personalului educațional pentru o dezvoltare cât mai aproape de normele pentru vârstă. Abordarea optimă a acestor copii începe cu stabilirea unui diagnostic etiologic corect, acest lucru permițând un plan de tratament țintit, individualizat, o urmărire anticipativă a eventualelor complicații, o apreciere a prognosticului și facilitarea accesului familiei la grupuri de suport, la studii de cercetare, la sisteme educaționale adecvate. Va permite în același timp aprecierea riscului de recurență și chiar

diagnostic prenatal în anumite cazuri. În primul rând însă va ajuta părinții să redobândească senzația de control și, astfel, un echilibru psiho-emoțional, predictibilitate asupra vieții lor de familie, scăzând anxietatea acestora (1).

Tulburarea globală de dezvoltare (TGD) și retardul mental (dizabilitatea intelectuală, DI) sunt o parte importantă a dizabilităților de dezvoltare, entități cronice care debutează în perioada de dezvoltare a copilului, care se manifestă tipic precoce, de obicei înainte de a merge la școală și se caracterizează prin afectarea funcțiilor personale, de autoservire, sociale, academice sau ocupaționale (2).

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Diana Bârcă, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, Str. Dionisie Lupu nr. 37, București

E-mail: diana_barca@yahoo.com

Tulburarea globală de dezvoltare (TGD) reprezintă o întârziere semnificativă (*semnificativ* referindu-se la sub două sau mai mult de două deviații standard sub normele de referință pentru vârstă) în cel puțin două din următoarele domenii de dezvoltare: motor grosier/fin, vorbire/limbaj, cogniție, social/personal și activități zilnice (3). Termenul este folosit pentru copiii cu vârste sub 5 ani, când nivelul de severitate clinică nu poate fi evaluat adecvat, dezvoltarea fiind un proces dinamic, unele din formele ușoare de TGD recuperând ulterior. Pentru copiii cu vârsta peste 5 ani se folosește termenul de **dizabilitate intelectuală (DI)** (4,5) fiind posibilă aplicarea de teste normative de inteligență, cu rezultate sub 2 deviații standard pentru vârstă, fiind definit ca un coeficient de inteligență (QI) sub 70 (2).

Prevalența TGD este estimată 1-3% la copiii cu vârstă sub 5 ani (4,6) corelându-se cu cea a DI raportată cu aproximativ aceeași valoare, 2%.(7)

ETIOLOGIE

Numeroase studii au încercat definirea **etiologiei** TGD, care acoperă un spectru larg de afecțiuni dobândite sau genetice, familiale, dar care rămâne într-un procent semnificativ necunoscută – 20-62% (8). Într-o încercare de clasificare a principalelor cauze de TGD, s-au descris cauze: prenatale intrinseci (afecțiuni genetice/metabolice, malformații ale sistemului nervos central), extrinseci (toxine/agenți teratogeni, infecții), cauze perinatale (asfixie, prematuritate, complicații neonatale) și postnatale (infecții postnatale, substanțe toxice, cauze psihosociale) (9).

Diagnosticul etiologic are ca punct de plecare o anamneză riguroasă, atentă și un examen clinic, neurologic și dismorfologic minuțios, o analiză a fenotipurilor comportamentale, pe baza cărora se vor programa cu discernământ investigațiile. O treime din diagnosticele etiologice sunt obținute doar pe baza anamnezei și a examinărilor clinice (10).

ISTORICUL ȘI EXAMENUL CLINIC

Istoricul familial legat de deficite cognitive, afecțiuni psihice, malformații, epilepsie (11) ocupă un loc important în algoritmul de diagnostic al unui copil cu TGD. Realizarea arborelui genealogic al familiei, cuprinzând minimum 3 generații, permite identificarea existenței altor membri cu dizabilități intelectuale și identificarea modului de transmitere – X-linkat în cazurile în care pe linie maternă există mai multe persoane de sex masculin cu retard mental, autosomal recesiv, mai ales în cazurile de con-

sangvinitate. Vârsta părinților poate orienta spre suspiciuni de anomalii cromozomiale (vârsta înaintată a mamei). Trebuie obținute date legate de posibile sarcini pierdute (posibil prin translocații dezechilibrate, rearanjamente cromozomiale), nou-născuți decedați, cazuri de moarte subită, iar în cazul existenței mai multor copii afectați ai aceleiași familii, trebuie ridicată suspiciunea unei etiologii toxice (consumul matern de alcool, expunerea la agenți teratogeni sau la substanțe toxice în mediul înconjurător, cum ar fi plumbul) sau metabolice (fenilcetonuria, boli peroxizomale, mitocondriale etc.) (11).

Istoricul personal va conține informații despre naștere (posibile complicații, greutate, scoruri Apgar, adaptare postnatală), urmate de evaluarea momentului și modelului principalelor achiziții psihomotorii (controlul capului, poziția șezând, mersul independent, urmărirea obiectelor, prehensiunea, limbajul etc.). Se vor nota vârsta la care s-a sesizat tulburarea de dezvoltare, dacă există elemente de regres, se vor evalua inserția socială a copilului, aspecte ale comportamentului său, inclusiv alimentația și somnul, precum și patologii asociate (de exemplu epilepsia).

Examenul clinic, cu rol esențial în alcătuirea planului de investigații pentru copiii cu TGD/DI, trebuie făcut minuțios, cu accent pe *parametrii de creștere* – perimetrul cranian, înălțime, greutate, dar și stigmatul cutanat care ar putea sugera o afecțiune neurocutanată (petele cafe-au-lait – neurofibromatoză, petele acrome – scleroza tuberoasă), precum și pe eventualul *dismorfism* – particularități constituționale, gradul de asemănare cu familia, anomalii congenitale asociate. Dezvoltarea dismorfologiei a îmbunătățit descrierea fenotipurilor, aducând consistență și precizie în comunicarea cu cei implicați în cercetarea genetică, crescând rata de recunoaștere, cu scăderea timpului de diagnosticare în principalele sindroame de microdeleție (del) – cri-du-chat (del cromozom 5), sindromul Williams (del cromozom 7), sindroamele Angelman și Prader-Willi (deleții la nivelul cromozomului 15) etc., în care suspiciunea de diagnostic duce la testarea țintită, specifică. DI asociată acestor sindroame este considerată sindromică (Fig. 1), spre deosebire de DI de etiologie neprecizată, fără dismorfism și anomalii congenitale asociate, nonsindromică.

Evaluarea clinică pe aparate și sisteme va nota eventualele organomegalii asociate (boli de stocaj) sau afecțiuni sistemice (cardiomiopatie, hepatopatie, etc.) și va fi completată cu examenul neurologic, în vederea evidențierii semnelor neurologice și afectării senzoriale (tulburări de vedere, hipoacuzie, surditate).



A



B

FIGURA 1. Dizabilitate intelectuală/retard mintal sindromic – Din cazistica secției de neurologie pediatrică a Spitalului Clinic de Psihiatrie „Alexandru Obregia”, București **A. Sindrom Williams** – fenotip clasic: obraji plini, edem periorbital, gura largă, buza inferioară proeminentă, bărbie mică **B. Sindrom Angelman** – fenotip clasic: blonzi, ochi albaștri, adânciți în orbite, hipoplazie mediofacială, gură largă, zâmbitoare

INVESTIGAȚII

1. Testarea genetică

Citogenetica – tehnici clasice și moleculare

În contextul dezvoltării tehnologice și al progreselor în domeniul geneticii, metodele clasice citogenetice, tehnicile de cariotipare rămân indicații limitate în TGD, a căror importanță nu poate fi însă contestată, cu o frecvență medie raportată a anomaliilor cromozomiale de 10% (12). **Cariotiparea** de înaltă rezoluție, cu marcaj (bandare G), care înainte de 2010 era prima linie de investigație în TGD, în special cea asociată cu dismorfism facial și anomalii congenitale multiple, și-a pierdut din valoarea diagnostică, rămânând indicată în prezent pentru pacienții cu sindroame cromozomiale identificabile clinic (Down, Turner, Edwards etc.), istoric familial de rearanjamente cromozomiale sau în caz de infertilitate și multiple sarcini pierdute. (13)

În situația în care este suspiciat un sindrom de microdeleție/microduplicație, **analiza FISH** (hibridizarea fluorescentă in situ), tehnică de citogenetică moleculară, poate fi folosită ca test inițial pentru

confirmarea diagnosticului, aceasta detectând în principal deleții la nivelul telomerelor cromozomilor, a doua cauză de TGD/ID după sindromul Down (14) prin legarea unor sonde specifice fiecărei regiuni cromozomiale (Fig. 2).

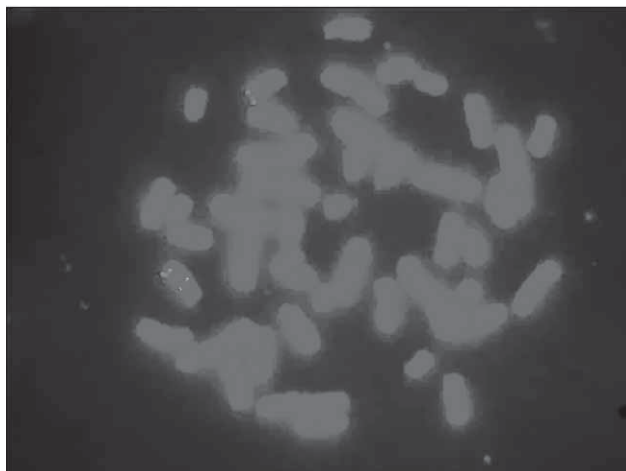


FIGURA 2. FISH cu sondă specifică pentru sindromul Angelman a confirmat deleția în regiunea 15q11-13

Dezvoltarea **tehnologiei microarray** reprezintă un pas uriaș în diagnosticul pacienților cu DI/TGD, cea mai utilizată tehnică fiind hibridizarea comparativă genomică bazată pe array (aCGH). Aceasta se bazează pe hibridizarea competitivă a unui amestec de acizi nucleici marcat fluorescenț (probă + referință), prin procesare computerizată generându-se un profil al probei, cu pierderi sau câștiguri de material genetic, denumite număr variabil de copii ADN (CNV – copy number variant). Acesta poate avea semnificație patogenică, posibil benignă sau pot fi variante cu semnificație incertă. Ghidurile de practică ale Colegiului American de Genetică Medicală recomandă tehnicile de microarray cromozomial ca primă linie de investigație pentru pacienții care prezintă DI/TGD nonsindromică (13) (Fig. 3). Rata de detecție a anomaliilor genetice este aproape dublă față de cariotip (15), cu o medie de 12% (13).

Tehnici de secvențiere

Progresele tehnologice în diagnosticul genetic aduc în prim plan ca metodă de detecție a anomaliilor genetice pentru multe afecțiuni rare, tehnicile de secvențiere. Este astfel disponibilă secvențierea de generație următoare (**NGS – next generation sequencing**), care permite analiza simultană a mai multor gene specifice asociate unor fenotipuri/patologii – epilepsii, boli mitocondriale, DI X-linkată sau asociată cu trăsături distincte (micro-/macrocefalie, autism, crize epileptice). Recent s-au dezvoltat secvențierea întregului exom (**WES – whole exome sequencing**), precum și secvențierea între-

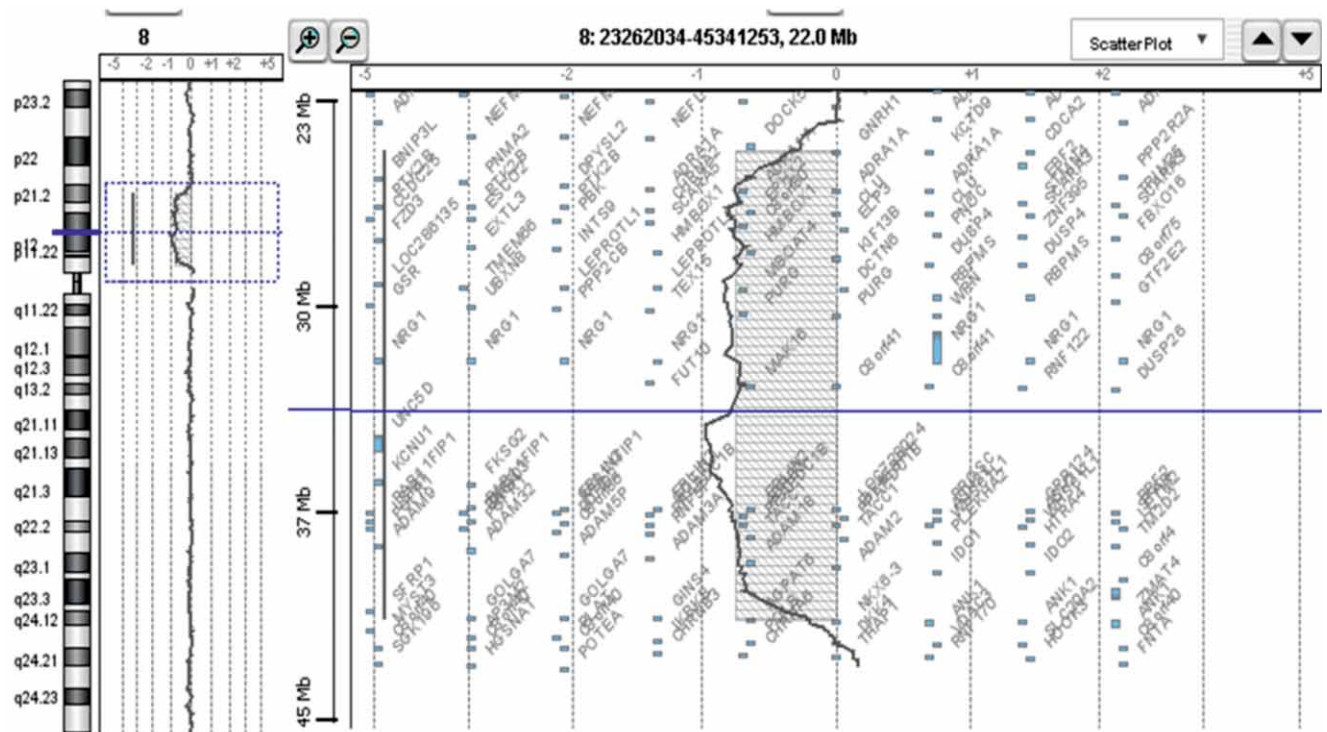


FIGURA 3. aCGH – 46,XX, del(8)(p11.21p21.2) – deleție la nivelul brațului scurt p al cromozomului 8, la o fetiță cu TGD și dismorfism, într-o regiune în care se află ~ 140 gene implicate în afecțiuni neuropsihiatrice – autism, schizofrenie și boli neurodegenerative, explicând fenotipul sever al copilului (autism, retard mental sever, dismorfism accentuat): ADRA1A, CHRNA2, CHRNA6, DPYSL2, FGFR1, FZD3 etc.

gului genom (WGS – *whole genome sequencing*), trecând astfel de la aplicarea în cercetare la implementarea în practică (16). Se analizează „trio-urile” – copil cu TGD și părinți neafecțați, pentru identificarea mutațiilor de novo în gene candidate pentru TGD/DI, demonstrând astfel rolul esențial al acestei metode în elucidarea diagnosticului genetic în retardul mental.

2. Testarea metabolică

În mod obișnuit bolile metabolice asociază, pe lângă TGD, semne de afectare neurologică (hipotonie, epilepsie, encefalopatie acută/recurentă etc.) și sistemică (trăsături faciale grosiere, organomegalie, afectare multiorganică, falimentul creșterii), alături de un caracter progresiv al tabloului clinic, cu regres sau cu decompensări episodice. Dovezile disponibile până în prezent nu susțin însă efectuarea de rutină a testării metabolice, incidența acestor

boli la pacienții cu TGD/DI variind între 1-5% (12,17). Deși nu există o recomandare standard, există în literatură liste cu „semne de alarmă” (Tabelul 1) și anomalii biologice care impun analize în această direcție, citate fiind acidoza metabolică/respiratorie, hiperamoniemia, hiperuricemia, valorile scăzute ale colesterolului (18).

O importanță deosebită o are identificarea afecțiunilor metabolice tratabile, cu prognostic ameliorat după tratament, 81 astfel de boli fiind indentificate (50 prin analize „de rutină”) (19). Testele metabolice trebuie efectuate selectiv, ținând, în funcție de disponibilitate, accesibilitate și grad de invazivitate, analize de I linie (biochimice), care trebuie efectuate tuturor pacienților cu DI și care includ amoniacul, lactatul, aminoacizii plasmatice, homocisteina totală, acilcarnitina, cuprul și ceruloplasmina (din ser), precum și acizii organici, purinele și pirimidinele, metaboliții creatinei, oligozaharidele și glicozaminoglicanii (din urină) și

TABELUL 1. Semne clinice care indică necesitatea testării metabolice

Falimentul creșterii
Regres psihomotor
Afecțiuni recurente de etiologie necunoscută
Come/episoade de somnolență recurente
Crize epileptice
Ataxia
Hipotonie
Aspect facial cu trăsături grosiere
Anomalii oculare (cataractă, afectare retiniană, oftalmoplegie etc.)
Surditate de etiologie incertă
Hepatosplenomegalie
Diferențiere sexuală anormală
Arahnodactilie
Anomalii de structură ale părului
Anomalii osoase (disostoză, calcificări punctiforme, coarne occipitale etc.)
Anomalii cutanate (angiokeratoame, ihtioză etc.)

teste de linia a II-a (biochimice și moleculare) (19) (Tabelul 2).

TABELUL 2. Investigații metabolice de linia a II-a – după Van Karnebeek et al. (19), cu permisiune

Investigații metabolice „specifice”, de a II-a linie – identifică 40% din bolile metabolice tratabile
Analize biochimice/moleculare
Mangan total
Colestanolul plasmatic
Raportul 7-dehidroxi-colesterol: colesterol
Acidul pipecolic plasmatic și semialdehida alfa-aminoadipică urinară (AASA)
Acizii grași cu lanț foarte lung, plasmatici
Vitamina B12 & folatii
Raportul lactat: piruvat (ser și LCR)
Activitatea enzimatică a numeroase enzime: arilsulfataza A, biotinidaza, glucocerebraozidaza etc.
Aminoacizii (LCR)
Neurotransmițătorii (LCR)
Raport glicorahie/glucoză serică
Deoxipiridonolina urinară
Coenzima Q (fibroblaști)
Teste moleculare: CA5A, NPC1, SC4MOL, SLC18A2, SLC19A3, PDHA1, PDHX, DLAT, SPR, TH*

*CA5A = carbonic anhydrase 5A; NPC1 = Niemann-Pick disease type C1; SC4MOL = sterol-C4-methyl oxidase-like gene; SLC18A2 = solute carrier family 18 (vesicular monoamine) member 2; SLC19A3 = solute carrier family 19 (thiamine transporter) member 3; PDHA1 = pyruvate dehydrogenase (lipoamide) alpha 1; PDHX = pyruvate dehydrogenase complex, component X; DLAT = dihydrolipoamide S-acetyltransferase; SPR = sepiapterin reductase; TH = tyrosine hydroxylase

3. Imagistica

În prezent nu există un consens legat de rolul imagisticii cerebrale la copiii cu TGD, recomandările variind între indicația efectuării acestei investigații în toate cazurile de TGD/DI și efectuarea doar

pe baza unui examen clinic riguros (20), cu poziționarea imagisticii în linia a doua de investigații.

Anomaliile cerebrale pot duce la recunoașterea unei cauze pentru TGD, însă în mare parte din cazuri nu sunt suficiente singure pentru a realiza acest lucru. Ca tehnică, se preferă imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), mai sensibilă decât tomografia computerizată (CT) și cu o rată mai mare de detectare a anomaliilor cu implicații diagnostice (3). Rata modificărilor patologice variază mult în funcție de criteriile de selecție ale loturilor studiate, cifrele fiind diferite în cazul în care s-au selectat copii cu circumferință anormală a capului (microcefalie, macrocranie), semne neurologice, față de studiile efectuate ca screening în grupuri de copii cu TGD/DI.

4. Alte investigații

În completarea investigațiilor descrise, în funcție de tabloul clinic, utile pot fi enzimele musculare (existând boli musculare cu modalitate de prezentare la vârste mici ca TGD), explorarea funcției tiroidiene, disfuncții ale tiroidei fiind întâlnite în multe boli genetice (Down, DiGeorge), investigarea metabolismului fosfo-calcic (DiGeorge, afectarea parathormonului), iar testarea TORCH este necesară în cazul oricărui nou-născut cu anomalii neurologice, microcefalie, tulburări de vedere și/sau auz (21). Electroencefalograma este indicată pentru cazurile care asociază crize epileptice.

Recomandări actuale legate de evaluarea copiilor cu TGD sau ID sunt cele ale Comitetului de Genetică al Academiei Americane de Pediatrie (22), referindu-se în principal la evaluarea genetică și stabilind etapele diagnosticului TGD/DI, precum și rolurile, responsabilitățile fiecărui membru al familiei și comunității medicale.

În primul rând vor fi realizate: istoricul medical complet, cel personal și cel familial, pe cel puțin 3 generații, precum și examenul clinic, dismorfologic, și neurologic.

Dacă un anumit diagnostic este cert, se va informa familia, personalul medical de lângă copil, se vor comunica prognosticul, sfatul genetic și opțiunile de tratament.

Dacă este suspiciunat un diagnostic, se vor programa analize genetice specifice.

Dacă nu există o suspiciune clinică se va efectua hibridizare genomică comparativă, teste metabolice și pentru sindromul X-fragil.

Dacă în această etapă diagnosticul este tot necunoscut, se vor testa gene specifice (de ex. MECP2 pentru fetele cu TGD/ID, baterii de teste genetice pentru cazurile cu retard mental X-linkat etc.).

Examenul neurologic anormal va indica imagistică cerebrală (IRM).

Dacă și imagistica este normală, se vor completa investigațiile cu evaluări complementare și eventual se va stabili un calendar al reevaluărilor, asigurându-se între timp serviciile necesare copilului și familiei sale.

CONCLUZII

Tulburările de dezvoltare, prezentări frecvente în serviciile de pediatrie și neurologie pediatrică, grup de afecțiuni extrem de heterogen, sunt probleme importante de sănătate publică, implicând pentru diagnostic efortul conjugat multidisciplinar, ser-

vicii sociale și educaționale, cu costuri implicit mari. Identificarea cu acuratețe a diagnosticului etiologic oferă posibilitatea îmbunătățirii calității vieții pacienților cu TGD/DI, stabilirii unor planuri de management anticipativ, individualizat, cu vizarea limitării complicațiilor și comorbidităților asociate,ducând astfel la ameliorarea prognosticului.

Mulțumiri echipei de cercetători de la laboratorul de genetică umană din cadrul Institutului Național de Cercetare-Dezvoltare în Domeniul Patologiei și Științelor Biomedicale „Victor Babeș”, București, care au făcut posibilă testarea și diagnosticarea multora dintre micii noștri pacienți.