



1 Understanding Chromosome & Gene Disorders

Duplicações Xq28



Duplicações e microduplicações Xq28

Uma duplicação Xq28 é o que ocorre quando as células do corpo têm uma quantidade extra de material genético num dos seus 46 cromossomas - no cromossoma X.

Estas duplicações podem ser variáveis em tamanho. Aquelas que são demasiado pequenas para serem visíveis ao microscópio são chamadas **microduplicações**.

Para um desenvolvimento típico e saudável, os cromossomas devem conter a quantidade certa de material genético – nem a mais nem a menos. Como na maioria das outras doenças cromossómicas, ter uma parte do cromossoma X a mais pode aumentar o risco de malformações à nascença, de atraso no desenvolvimento e de perturbação do desenvolvimento intelectual. No entanto, o quadro clínico é variável e depende de que material genético e de quanto material genético está duplicado, assim como do sexo da pessoa afetada.

Informação sobre cromossomas

O nosso corpo é constituído por diferentes tipos de células, quase todas elas contendo os mesmos cromossomas. Cada cromossoma contém centenas a milhares de genes que podem ser considerados como folhetos de instruções (ou receitas) individuais e que contêm a informação genética que diz ao corpo como se desenvolver, crescer e funcionar. Os cromossomas (e, por conseguinte, os genes) vêm geralmente em pares, sendo um membro de cada par de cromossomas herdado de cada progenitor. A maioria das células do corpo humano tem um total de 46 (23 pares de) cromossomas. O óvulo e os espermatozoides, no entanto, têm 23 cromossomas não emparelhados, de modo que quando o óvulo e o espermatozoide se juntam na conceção, o par de cromossomas é emparelhado e o número é restaurado para 46. Destes 46 cromossomas, 44 estão agrupados pares, numerados de 1 a 22. Os dois restantes são os cromossomas sexuais, e determinam o sexo biológico. Indivíduos de sexo cromossómico masculino têm um cromossoma X e um Y, e indivíduos de sexo cromossómico feminino têm dois cromossomas X.

No início do desenvolvimento embrionário, no sexo feminino, um dos dois cromossomas X (o herdado da mãe ou o herdado do pai) é aleatória e permanentemente inativado (desligado) em cada célula do corpo (com exceção dos óvulos). Este fenómeno chama-se "**inativação X**". Uma vez que a inativação é normalmente aleatória, algumas células do corpo feminino podem ter um cromossoma X inativo herdado do pai, enquanto outras células podem ter um cromossoma X inativo herdado da mãe.

Duplicações cromossómicas

Quando os espermatozoides e óvulos se juntam, formam uma única célula e esta célula continua a fazer cópias de si mesma (e de todo o seu material genético) a fim de produzir os milhares de milhões de células que se formam durante o crescimento e desenvolvimento humano.

Por vezes, durante a formação do óvulo, dos espermatozoides, ou durante este processo complicado de replicação, partes de um cromossoma são perdidas, duplicadas e/ou reordenadas.

O efeito de qualquer duplicação varia de acordo com a quantidade de ADN (material genético) que é duplicado (mais especificamente quais os genes incluídos) e quantas vezes é duplicado. O efeito de uma duplicação Xq28, tal como outras anomalias cromossômicas do cromossoma X, também varia se a criança for um rapaz ou uma rapariga.

Em geral, a duplicação Xq28 tem um efeito mais suave, ou nenhum efeito óbvio, nas raparigas, uma vez que as raparigas têm dois cromossomas X e o cromossoma com a duplicação é geralmente o que está “desligado”. Como resultado, o material genético extra desempenha pouco ou nenhum papel no desenvolvimento. Isto é conhecido como [desvio da inativação do cromossoma X](#), o que significa que o cromossoma que é desligado não é escolhido aleatoriamente.

No entanto, em algumas raparigas com uma duplicação Xq28, o cromossoma X com a duplicação não é inativado. Se o cromossoma X não afetado é inativado em algumas ou todas as células, isto significa que o desenvolvimento da rapariga é mais suscetível de ser afetado. Ocasionalmente, o material genético duplicado é deslocado para outro cromossoma, ocorrendo uma [translocação](#).

Se os genes deste pedaço de ADN duplicado permanecerem ativos podem afetar o desenvolvimento de indivíduos do sexo feminino (Lachlan 2004; Sanlaville 2005; Makrythanasis 2010; Bijlsma 2012; Shimada 2013; Fieremans 2014; Novara 2014; Scott Schwoerer 2014).

Os rapazes têm apenas um cromossoma X e este está sempre ativo. Como a porção duplicada do cromossoma X de um rapaz está sempre ativada, é comum que os efeitos da duplicação se manifestem nos rapazes.

Os recentes avanços tecnológicos permitiram o desenvolvimento de testes de ADN que podem identificar a quantidade exata e a localização do ADN que é duplicado em cada pessoa, bem como os genes incluídos na duplicação. Acredita-se que a maioria das características clínicas das duplicações Xq28, tais como os efeitos na aprendizagem e no desenvolvimento físico, sejam causados pela existência de cópias extra de um ou mais destes genes. Uma vez que as regiões duplicadas de ADN variam em tamanho, diferentes pessoas podem ter diferentes genes (ou não ter genes) incluídos na sua duplicação. Ainda estamos a aprender mais sobre as funções específicas dos genes nesta região (ver [Investigação em curso envolvendo Xq28](#) na página 20).

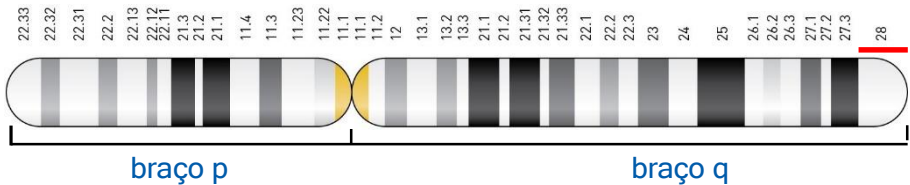
Fontes

A informação contida nesta brochura é extraída de literatura médica publicada e de informação de membros Unique. O primeiro autor e a data de publicação dos artigos nas revistas médicas são dados para permitir a procura dos resumos ou artigos originais na Internet na PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Se desejar, pode obter a maioria dos artigos na Unique. Os inquéritos a membros do Unique foram realizados em 2009 e 2015.

Olhando para Xq28

Os cromossomas não podem ser vistos a olho nu mas se as células forem preparadas de uma forma específica, os cromossomas podem ser tingidos e vistos ao um microscópio para mostrar um padrão distinto de bandas claras e escuras – o cariótipo. Pode-se ver o padrão de bandas para o cromossoma X no diagrama abaixo.

Padrão de bandas do cromossoma X



Cada cromossoma tem um braço curto (p) e um braço longo (q). As bandas são numeradas de dentro para fora a partir de onde os braços curto e longo se encontram, num ponto chamado centrômero (a área colorida a amarelo no diagrama acima). A região q28 está na extremidade do braço longo do cromossoma X (marcada com uma barra vermelha no diagrama).

Com qualquer duplicação, a quantidade de ADN duplicado pode variar. Se a quantidade for pequena, pode não ser possível ver ao microscópio e muitas pessoas que têm uma pequena duplicação podem ter sido previamente informadas de que a sua análise cromossômica era "normal". Uma técnica laboratorial chamada FISH (hibridação fluorescente *in situ*) permite analisar secções do cromossoma com mais detalhe e pode ajudar a detetar uma duplicação. Esta técnica utiliza pedaços de ADN fluorescentes que correspondem ao ADN de locais específicos de um cromossoma, pelo que este teste só será oferecido se houver uma suspeita de anomalia numa região específica de um cromossoma. O teste mais recente agora disponível que permite que o ADN seja analisado em grande detalhe chama-se hibridação genómica comparativa de microarray (*array CGH*). Um array CGH pode detetar duplicações Xq28 muito pequenas, mesmo quando este diagnóstico não é suspeitado.

As duplicações podem ser **duplicações terminais**, nas quais a duplicação se estende até ao fim do cromossoma X, ou **duplicações intersticiais**, nas quais um segmento de ADN que inclui q28 (ou parte de q28) mas não o fim do cromossoma X é duplicado. O ADN duplicado é chamado **translocado** se tiver sido deslocado para uma região diferente do cromossoma X ou para um cromossoma diferente. Uma translocação só pode ser diagnosticada utilizando uma cariótipo ou FISH, uma vez que o cromossoma precisa de ser visualizado.

Grandes duplicações de Xq28 (mais de 10Mbp) podem estender-se à região Xq27 ou Xq26 e assim incluir um grande número de genes diferentes. Estes são visíveis ao microscópio (Sanlaville 2004; Van Esch 2005; del Gaudio 2006).

As pequenas duplicações podem causar efeitos se incluírem um gene. A região Xq28 é muito rica em genes e o gene causador de sintomas mais frequentemente identificado nesta região chama-se *MECP2* (methyl CpG binding protein 2). É por isso que a duplicação Xq28 é por vezes chamada *síndrome de duplicação MECP2* (Ariani 2004; Meins 2005; Van Esch 2005; del Gaudio 2006; Friez 2006; Madrigal 2007; Smyk 2008).

Em casos extremamente raros, são encontradas células com uma composição cromossómica normal junto com células com ADN extra de Xq28. A isto chama-se *mosaicismo* e pode, em alguns casos, atenuar os efeitos do material cromossómico extra.

Resultados dos testes cromossómicos

O seu geneticista ou aconselhador genético irá informá-lo sobre o(s) ponto(s) em que o cromossoma do seu filho se rompeu e sobre o material genético extra que foi adicionado. A informação que lhe for dada dependerá do método utilizado para testar os cromossomas do seu filho. Se a peça de ADN duplicada foi identificada quando os cromossomas do seu filho foram observados sob um microscópio seguindo uma técnica básica de coloração, os resultados (do chamado cariótipo) podem ser algo como o seguinte exemplo:

Exemplo de cariótipo

46,XY,dup(X)(q28)dn

46 O número total de cromossomas em cada célula

XY Os dois cromossomas sexuais: XY indica um sexo masculino, XX indica sexo feminino.

dup Uma duplicação significa que existe uma quantidade extra de ADN

(X) A duplicação consiste no ADN do cromossoma X

(q28) O cromossoma quebrou-se num só lugar, q28, e o material desde este ponto até ao fim do cromossoma X (braço q) está incluído na duplicação

dn A duplicação ocorreu *de novo* (como um 'novo evento'). Os cromossomas dos pais foram verificados e nenhuma duplicação ou outra alteração cromossómica foi encontrada em Xq28.

Se a duplicação for identificada como *de novo*, é muito pouco provável que tenha sido herdada, pelo que o risco de os pais terem outro filho com a duplicação é baixo. Se o cariótipo for seguido de *mat*, a duplicação foi herdada da mãe (materna) da criança; se for seguido de *pat*, a duplicação foi herdada do pai (paterna), embora as duplicações Xq28 raramente sejam herdadas do pai, uma vez que é provável que um homem seja afetado pela sua duplicação.

Além de, ou em vez, de um cariótipo, podem ser-lhe dados os resultados de uma análise molecular tal como FISH ou array CGH. Neste caso, é provável que os resultados sejam como um dos seguintes exemplos:

Exemplo de FISH

46,XY,dup(X)(q28).ish dup(X)(RP11-119A22++)

46 O número total de cromossomas em cada célula

XY Os dois cromossomas sexuais: XY indica um sexo masculino, XX indica feminino

dup Uma duplicação significa que existe uma quantidade extra de ADN

(X) A duplicação consiste em material do cromossoma X

(q28) O cromossoma quebrou-se num lugar, q28, e o material desde este ponto até ao fim do cromossoma braço q do cromossoma X está incluído na duplicação

ish A análise foi feita por FISH

dup Uma duplicação significa que existe uma quantidade extra de ADN

(X) A duplicação consiste no ADN do cromossoma X RP11-119A22++

Uma região de ADN conhecida como RP11-119A22 foi detetada em duas cópias em vez da habitual cópia única

Exemplo de CGH

arr[hg19] Xq28(152,940,458-153,016,382)x3

arr A análise utilizou tecnologia de microarray

hg19 Construção *Human Genome 19*. Esta é a sequência de ADN de referência a que os números de pares de bases se referem. À medida que se encontra mais informação sobre o genoma humano, são feitas novas 'construções' do genoma e os números dos pares de base podem ser ajustados

Xq28 A análise revelou uma duplicação de ADN no cromossoma X, região q28 (152940458-153016382)

O fragmento duplicado é identificado pela posição dos pares de base (os pontos exatos onde o cromossoma se partiu e duplicou).

Neste exemplo, a peça extra de ADN é de 152.940.458 bp a 153.016.382 bp

(ver diagrama na página 7, a duplicação é mostrada como uma barra amarela)

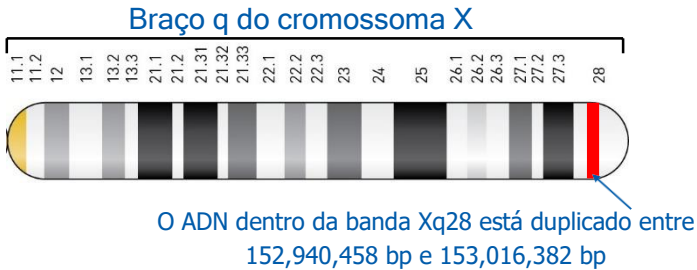
Isto significa que cerca de 75.924 pares de bases estão duplicados. Isto é normalmente quantificado como 75,9 Kb (1 Kb = 1.000 pares de bases)

x3 Existem 3 cópias desta secção de ADN

O número normal de cópias do cromossoma X é 2 em mulheres mas apenas 1 em homens



Duplicação Xq28: um exemplo



Pode querer comparar os resultados do seu filho com outros que tenham a mesma duplicação ou uma duplicação semelhante para ajudar a compreender o desenvolvimento do seu filho. Contudo, é importante lembrar que a mesma duplicação pode ter efeitos diferentes em pessoas diferentes, e mesmo irmãos com exatamente a mesma alteração genética podem ter um quadro muito diferente. Os outros genes, o ambiente e a personalidade única de uma criança ajudam a determinar o seu desenvolvimento futuro, as suas necessidades e sucessos. É muito importante ver o seu filho como um indivíduo e não confiar em comparações diretas com outros que parecem ter a mesma duplicação ou uma duplicação semelhante.

Quão comuns são as duplicações Xq28?

As duplicações Xq28 são consideradas bastante raras, mas agora que estão disponíveis técnicas laboratoriais mais específicas, a frequência do diagnóstico está a aumentar. Na altura da atualização deste folheto em 2015, mais de 100 casos masculinos e quase 100 casos femininos de duplicação Xq28 tinham sido relatados em bases de dados de variação de ADN utilizadas pela comunidade científica, e pouco mais de 100 destes incluíam uma duplicação do gene *MECP2*. O número real de pessoas com uma duplicação Xq28 será muito superior aos registos, uma vez que nem todos terão os seus testes de ADN publicados ou colocados numa base de dados e nem todos terão sido diagnosticados. Em 2014 foi estimado que 150 rapazes tinham sido reportados na literatura como tendo uma duplicação *MECP2* (Van Esch 2014).

Até à data (final de 2015), a Unique tem 63 famílias com pelo menos uma criança ou adulto com uma duplicação Xq28, das quais pouco menos de metade tem uma duplicação que se sabe incluir o gene *MECP2*. Estes membros variam em idade desde uma criança de dois anos até um adulto de 46 anos de idade.

Os membros Unique que não têm uma duplicação Xq28 'pura', ou seja, que têm uma perda ou ganho de material de outro cromossoma para além de uma duplicação Xq28 não são considerados neste guia, uma vez que a causa das suas características clínicas pode não ser explicada apenas pela duplicação de Xq28. No entanto, se o seu filho tiver sido diagnosticado como tendo um rearranjo cromossómico que inclui uma duplicação Xq28, este folheto pode ajudar a explicar alguns dos sintomas do seu filho.

Características comuns

Rapazes com uma duplicação Xq28

Os rapazes com uma duplicação Xq28 são, na maioria dos casos, mais severamente afetados pelo ADN duplicado do que as raparigas. Cada rapaz com uma duplicação Xq28 é único e por isso cada criança terá preocupações médicas e de desenvolvimento diferentes. Se o ADN duplicado não contiver um gene ou outra informação importante, pode não haver efeito aparente no desenvolvimento (a Unique tem um membro adulto do sexo masculino que não é afetado pelo seu pedaço de ADN duplicado).

No entanto, existe geralmente um efeito, e um gene está normalmente envolvido, razão pela qual é realizado o teste genético. O gene mais comumente identificado como a causa de preocupações de desenvolvimento ou médicas é o *MECP2*. A Unique tem 42 membros que são rapazes ou homens com uma duplicação Xq28 (6 dos quais também têm uma perda ou ganho de material genético de outra parte do cromossoma X ou outro cromossoma). A idade varia entre menos de um ano e 36 anos, cerca de metade dos quais têm uma duplicação que se sabe incluir o gene *MECP2*.

As características comuns das duplicações Xq28 em rapazes são as seguintes:

- Hipotonia ("moleza" ou tónus muscular baixo) em bebés e crianças pequenas
- Fala e linguagem com atraso, limitados ou ausentes
- Dificuldades de aprendizagem e perturbação do desenvolvimento intelectual
- Convulsões
- Espasticidade progressiva (os músculos são contraídos continuamente, o que causa aperto e rigidez e pode interferir com a marcha e o movimento)
- Infecções respiratórias recorrentes

Rapazes também podem ter outros sintomas como dificuldade de engolir, refluxo (quando o conteúdo do estômago volta para cima do tubo alimentar), babar-se excessivamente (que pode ser devido à hipotonia), e podem ter dificuldade em manter um peso saudável. Alguns rapazes também apresentam comportamentos do espectro autista (incluindo ansiedade, movimentos estereotipados das mãos, e diminuição da sensibilidade à dor/temperatura). Alguns rapazes apresentam características faciais discretas, tais como cabeça plana, face média pequena, orelhas grandes ou ponte nasal baixa. Outras características menos comuns incluem microcefalia (um distúrbio de desenvolvimento neurológico caracterizado por uma cabeça pequena), atraso no crescimento e anomalias dos sistemas urinário ou genital.

Raparigas com uma duplicação Xq28

Na maioria dos casos, as raparigas com uma duplicação Xq28 não são afetadas pelo ADN duplicado de forma evidente devido ao desvio a inativação do X (ver [duplicações cromossómicas](#) na página 2-3). No entanto, sintomas neuropsiquiátricos, incluindo depressão, ansiedade, e características autistas foram descritos em portadoras (aquelas que têm o ADN duplicado no cromossoma X que está desligado) que têm capacidades intelectuais normais [Ramocki 2009].

As raparigas que são afetadas pela sua duplicação Xq28 apresentam normalmente sintomas mais leves e variáveis do que os rapazes afetados (Lachlan 2004; Sanlaville 2005; Makrythanasis 2010; Bijlsma 2012; Shimada 2013; Fieremans 2014; Novara 2014; Scott Schwoerer 2014).

No entanto, nos últimos anos, verificou-se um aumento no diagnóstico de raparigas afetadas por uma duplicação Xq28 e estão a ser relatados casos mais graves. Numa família, as irmãs gémeas demonstraram perturbações do desenvolvimento intelectual graves mas variáveis, convulsões, hipotonia, fala limitada/ausente e défices motores graves (Schwoerer 2013).

A Unique tem agora 28 membros do sexo feminino afetados, com idades entre 2½ e 30 anos, bem como 8 portadoras aparentemente não afetadas, e em menos de metade destas sabe-se terem no ADN duplicado o gene *MECP2*. Doze membros também têm ADN duplicado, apagado ou rearranjado noutras regiões do cromossoma X ou em outros cromossomas. É difícil descrever as características comuns das duplicações Xq28 em raparigas sem desvio da inativação do X, uma vez que os sintomas variam enormemente. Quando este folheto foi escrito pela primeira vez, pensava-se que as raparigas a quem se diagnosticava uma duplicação Xq28 fossem levemente afetadas em áreas como a aprendizagem, linguagem e capacidades motoras (e algumas tinham sido descritas como tendo convulsões). Mais recentemente, algumas raparigas com duplicações Xq28 foram descritas com sintomas mais graves, semelhantes aos observados em rapazes (ver página 8).

“ Ficamos preocupados com o seu desenvolvimento, quando aos 18 meses ela ainda não tinha começado a falar, e também não se estava a desenvolver e a progredir ao mesmo ritmo que os seus pais. Isto levou a um referimento para Fala e Linguagem, depois para um Pediatra que eventualmente sugeriu testes genéticos. ”



8 anos de idade

Qual é a perspetiva?

A perspetiva de um menino ou menina com uma duplicação Xq28 depende da parte do cromossoma Xq28 que foi duplicada e de como isso perturbou o desenvolvimento inicial. Aqueles com uma grande duplicação Xq28 são mais propensos a ter mais sintomas. Ocasionalmente, estão presentes **duas** cópias extra de todo ou parte do Xq28, o que é conhecido como uma triplicação. Quando isto acontece, é provável que os efeitos sejam mais graves (del Gaudio 2006; Tang 2012).

Tanto quanto sabemos, a pessoa mais velha afetada pela sua duplicação Xq28 (ou seja, não uma portadora do sexo feminino) que inclui *MECP2* é um homem de 45 anos (Friez 2006; ver [Adultos com uma duplicação Xq28](#) página 19). Um artigo relatou que seis dos 11 rapazes com uma duplicação Xq28 lá descritos faleceram (de infecções respiratórias secundárias recorrentes ou pneumonia) antes dos 25 anos de idade (Sexez 2006). Neste artigo, os rapazes também tiveram graves problemas funcionais do intestino e/ou da bexiga que se pensa terem afetado a respiração ao restringir a capacidade pulmonar. A Unique tem sete membros adultos com mais de 18 anos de idade. Tanto quanto sabemos, apenas um membro Unique com uma duplicação Xq28 faleceu. Ele tinha hipertensão pulmonar e pulmões subdesenvolvidos, e a família acredita que de outra forma a sua perturbação cromossômica seria controlável.

“Kaleb era um rapazinho extremamente contente e feliz, apesar de tudo o que passou clinicamente. Tenho orgulho em dizer que posso contar os 'dias maus' numa mão, nunca foram 'dias', foram meia hora.”

Gravidez e nascimento

As mães grávidas de bebês com uma duplicação Xq28 não costumam ter problemas durante a gravidez. Normalmente têm um parto normal e só descobrem que o seu bebê é afetado após o nascimento. Das 11 famílias Unique que nos falaram das suas experiências de gravidez, 7 mencionaram que não tiveram dificuldades. Dois bebês nasceram com 37 semanas, um dos quais nasceu com baixo peso à nascença, o outro foi diagnosticado com RCIU (restrição de crescimento intrauterino, que significa mau crescimento do feto) às 34 semanas. Um bebê nasceu com 33 semanas após uma gravidez complicada por pré-eclâmpsia e uma mãe teve 3 ameaças de parto. Não existem relatos na literatura médica sobre gravidez ou complicações congénitas.

Recém-nascido

Normalmente os bebês que são afetados pela sua duplicação Xq28 são “molinhos” (hipotônicos) no período neonatal. Isto pode resultar em atrasos no atingimento de marcos de desenvolvimento, como sentar, rolar, rastejar e andar, e pode também causar problemas alimentares.

Crescimento e alimentação

Os bebês com uma duplicação Xq28 têm geralmente um peso de nascimento normal. A gama de pesos à nascença (a termo ou a curto prazo) na Unique e na literatura médica ia de 2,1 quilos (4lb 10oz) a 4,3 quilos (9lb 8oz). Seis bebês Unique dos 17 para os quais temos um registo do seu peso à nascença tinham um baixo peso à nascença (abaixo de 2,6 quilos ou 5lb 12oz), embora dois tenham nascido prematuros e um seja gémeo. As dificuldades de alimentação são, contudo, uma área de grande preocupação para as famílias. Alguns bebês são descritos como tendo tendo [má evolução estaturponderal](#). Este termo é utilizado para descrever um bebê que tem um fraco ganho de peso e um atraso no crescimento físico durante um período de tempo. A hipotonia que é comum em bebês com uma duplicação Xq28 pode levar a dificuldades na sucção e deglutição, e/ou a agarrar o peito.

Um estudo relatou que mais de 50% (15/29) dos rapazes têm graves problemas na alimentação. Um bebê da literatura médica beneficiou de uma sonda nasogástrica temporária (tubo NG, passou pelo nariz acima e abaixo da garganta) e dois bebês na Unique precisaram de uma sonda de gastrostomia (um tubo G) para satisfazer as suas necessidades nutricionais (Vasquez 1995; Goodman 1998; Lammer 2001; Van Esch 2005; Friez 2006; Echenne 2009; Sanlaville 2009).

A hipotonia pode também afetar a passagem dos alimentos e contribuir para o refluxo gastroesofágico (GE) (os alimentos sobem novamente o esófago). Isto pode geralmente ser bem controlado dando mamadas lentamente, posicionando um bebê semilevantado para as mamadas e, quando necessário, levantando a cabeça da extremidade da cama para dormir. Os espessantes do leite e os medicamentos prescritos para inibir o ácido gástrico podem controlar o refluxo. Se estas medidas não forem suficientes, alguns bebês beneficiam de uma intervenção cirúrgica como a funduplicatura (um procedimento no estômago) (Friez 2006; Sanlaville 2009).

Os rapazes com uma duplicação de Xq28 têm geralmente um crescimento normal e têm uma altura e peso normais. Embora haja relatos na literatura médica de rapazes com atraso de crescimento, isto tem sido associado a uma duplicação cromossômica maior (Sanlaville 2009; Van Esch 2014). As raparigas Unique com uma duplicação Xq28 foram descritas como sendo altas, baixas e de estatura normal para a sua idade.



Aparência

As crianças com uma duplicação de Xq28 têm por vezes características faciais específicas, das quais a mais comum é as orelhas grandes. Podem também ter uma ponte nasal plana. A hipotonia facial pode resultar num lábio superior em forma de V invertido ("tenda"), uma boca aberta e tendência para se babarem. Microcefalia (uma cabeça involuntariamente pequena) foi descrita numa minoria de rapazes (3 membros Unique), no entanto, a maioria das crianças tem um tamanho normal da cabeça. As características faciais podem ser muito subtis e as crianças podem não parecer muito diferentes das outras crianças e podem assemelhar-se muito aos seus irmãos ou pais (Van Esch 2005; Friez 2006).

Aprendizagem

As perturbações intelectuais afetam rapazes com uma duplicação Xq28, com a maioria das crianças sendo gravemente afetada e uma pequena minoria profundamente afetada. Um rapaz descrito na literatura médica, que tem uma duplicação muito pequena, tem uma perturbação da aprendizagem moderada. As raparigas também podem apresentar dificuldades de aprendizagem que podem variar consideravelmente. As crianças necessitam de apoio e poderão beneficiar de programas de intervenção precoce e prosperar melhor num ambiente de ensino especial (Madrigal 2007; Echenne 2009).

“Grande progresso na comunicação nos últimos 2 anos, ele tem realmente interesse e uma grande capacidade de adaptação” - 10 anos

“Tem uma boa memória e adora música e televisão” - 4½ anos

“A sua memória dele não é boa ” - 16 anos

Discurso e comunicação

A fala apresenta atraso ou está ausente em rapazes com uma duplicação Xq28. Algumas crianças utilizam a linguagem gestual para ajudar a comunicar as suas necessidades e desejos, e muitas crianças têm terapia da fala a longo prazo para ajudar nas suas capacidades de comunicação. As crianças usam gestos, expressões faciais e ruídos vocais para indicar as suas necessidades e expressar os seus sentimentos. Uma criança Unique sem discurso formal é muito expressiva com os seus olhos e sorrisos (Van Esch 2005; Friez 2006).

“Ele não usa palavras mas grita e aponta” - 4½ anos

“Ele não tem fala” - 16 anos



As raparigas podem apresentar atrasos ou défices na aquisição da fala e da linguagem e as dificuldades parecem variar consideravelmente. Há muitas razões para a ausência ou atraso na fala, incluindo a associação entre a capacidade de aprender e a capacidade de falar. A hipotonia, que muitas crianças têm, resulta em fraqueza dos músculos da boca, o que também pode afetar o desenvolvimento da fala.

Desenvolvimento: capacidades motoras globais

(Sentar, movimentar, andar)

Os rapazes com uma duplicação Xq28 são tipicamente lentos a atingir os seus marcos motores de desenvolvimento, tal como algumas raparigas. A evidência na literatura médica e na Unique mostra que rapazes com uma duplicação Xq28 sentam entre os 7 meses e os 4 anos (média 19 meses); rastejam entre os 14 meses e os 6 anos (média 31 meses) e andam entre os 14 meses e os 3 anos (média 26 meses). A marcha autónoma não é possível para todos os rapazes. O efeito pode ser mais leve nas raparigas e o desenvolvimento motor global pode não ser afetado. Algumas crianças necessitam de apoio (tais como verticalizador, andarilho, cadeira de rodas e/ou botas de apoio) enquanto aprendem a andar. Muitas crianças têm **ataxia** que é uma perturbação que afeta o seu equilíbrio e/ou coordenação. Pessoas com ataxia têm problemas de coordenação, pelo que muitas vezes caminham de forma instável ou desajeitada (Van Esch 2005; Echenne 2009).

Há várias razões para estes atrasos motores, incluindo a hipotonia. A fisioterapia e a terapia ocupacional podem ser benéficas. A hipotonia melhora frequentemente à medida que as crianças amadurecem. Pode, no entanto, progredir para espasticidade na infância tardia ou adolescência e normalmente afeta mais as pernas do que os braços (Van Esch 2005; Friez 2006; Echenne 2009).



Desenvolvimento: capacidades motoras finas

(coordenação e destreza mão-olho)

Há pouca informação detalhada sobre as capacidades motoras finas dos rapazes com uma duplicação Xq28. No entanto, estas parecem estar afetadas em alguns rapazes.

A hipotonia pode ter influência e as crianças podem demorar mais tempo a atingir os seus marcos de desenvolvimento. As três famílias que responderam ao nosso inquérito de 2015 sobre as suas filhas mencionaram que estas tinham dificuldades ou atrasos na aquisição de competências motoras finas. A terapia ocupacional pode ajudar a melhorar estas componentes.

Preocupações médicas

■ Imunidade e infecções respiratórias

Embora haja poucas evidências de alterações da imunidade ou aumento do risco de infecções respiratórias em raparigas menos severamente afetadas, uma maior suscetibilidade à infecção parece ser comum em rapazes com uma duplicação do Xq28. As infecções respiratórias recorrentes são especialmente comuns. Num estudo, quase todos os 18 indivíduos tinham precisado de ventilação mecânica em pelo menos numa ocasião, e quatro dos cinco indivíduos com mais de 15 anos de idade tinham feito uma traqueostomia. Uma traqueostomia é um procedimento cirúrgico em que é criada uma abertura na parte frontal da traqueia (via aérea). Um tubo de traqueostomia é inserido através da abertura no interior da traqueia. Se a via aérea de uma pessoa (o tubo que liga a boca e o nariz aos pulmões) estiver bloqueada ou inutilizável, a abertura que é criada durante uma traqueostomia permite respirar livremente. Para além de ajudar alguém a respirar, uma traqueostomia também pode ser utilizada para remover fluidos indesejados produzidos pelos pulmões ou pela garganta.

Em contraste, um outro estudo com cinco rapazes com uma duplicação Xq28 revelou que nenhum tinha infecções frequentes (Friez 2006; Echenne 2009). Treze membros Unique mencionaram que os seus filhos sofreram infecções respiratórias recorrentes e sabe-se que seis membros tiveram pneumonias. É possível que a fraqueza muscular também possa desempenhar um papel nos problemas respiratórios. Cinco membros mencionaram infecções recorrentes dos ouvidos e seis informaram-nos que os seus filhos tinham otite média com efusão (situação em que o ouvido médio se enche de líquido e pode afetar a audição). Recomenda-se a deteção precoce da infecção e a utilização de antibióticos (del Gaudio 2006; Friez 2006).

A amigdalectomia (remoção cirúrgica das amígdalas) e a adenoidectomia (remoção cirúrgica das adenoides) são normalmente referidas nos relatos de casos. Quatro membros Unique informaram-nos que os seus filhos tinham tido as adenoides e amígdalas removidas e três outras crianças foram relatadas como tendo amigdalite frequente.

“Devido ao problema muscular, ele tem dificuldade em exteriorizar muco ao tossir. A adenoidectomia, amigdalectomia e CPAP ajudam-no a dormir. Dorme menos durante o dia, mais concentração e mais enérgico. Notamos que recuperou da sua constipação mais depressa do que antes. ”

“Foi-me dito durante uma das suas hospitalizações que a sua obstipação poderia causar problemas respiratórios, uma das radiografias mostrou a possibilidade das fezes no seu intestino ocuparem espaço para ele respirar. ”

“Avaliando a sua respiração antes da adenoidectomia, o médico disse-nos que notou que o músculo dele é fraco, o que pode causar-lhe dificuldades em tentar descongestionar quando tem constipações. ”

“É muito importante controlar as infecções torácicas. Pode ser difícil, pois mesmo que se evite a aspiração, eles por vezes ficam doentes na mesma. ”

Foi também relatado pelos membros da Unique e na literatura médica que a obstipação grave pode restringir a capacidade pulmonar. Nove membros Unique relataram que o filho tem problemas de obstipação.

O aumento da suscetibilidade a infeções visto em alguns rapazes com uma duplicação Xq28 poderia também ser explicado em parte por fatores contribuidores como o refluxo e as dificuldades de deglutição. Outra explicação é os níveis baixos de um anticorpo contra infeções, a IgA (imunoglobulina A), encontrados em alguns rapazes com uma duplicação Xq28. A IgA desempenha um papel importante na defesa contra infeções que invadem o corpo através das mucosas, tais como o nariz, olhos, pulmões e intestinos. Assim, pessoas com baixo nível de IgA são mais suscetíveis a infeções e constipações. No entanto, o nível baixo de IgA é também frequentemente encontrado em crianças com desenvolvimento normal. Um estudo recente mostrou que uma maior suscetibilidade à infeção em pessoas com uma duplicação Xq28 que incluía *MECP2* pode estar associada à deficiência de IgA/IgG2. Verificou-se também que as crianças do estudo tinham uma menor concentração de anticorpos contra o *Pneumococo* (uma bactéria conhecida por causar pneumonia) e alterações do sistema de defesa precoce do corpo contra a infeção (Bauer 2015). Um membro Unique é também conhecido por ter baixos níveis de anticorpos pneumocócicos. Recomenda-se a vacinação contra agentes patogénicos comuns.

■ Convulsões

Estima-se que aproximadamente 50% dos rapazes com uma duplicação Xq28 que inclui o gene *MECP2* tenham convulsões (Van Esch 2014) e este valor pode aumentar à medida que as crianças chegam à adolescência. A idade de início das convulsões varia muito desde a primeira infância até após a adolescência. A medicação demonstrou ser eficaz no controlo das convulsões, embora para alguns as convulsões se tenham tornado resistentes à medicação (Sanlaville 2009; Vignoli 2012). Sete famílias Unique relataram que a sua criança (cinco rapazes e duas raparigas) teve convulsões.

■ Anomalias genitais

Anomalias *minor* dos órgãos genitais são comuns em rapazes com doenças cromossómicas. Foi observada criptorquidia (testículos não descidos) em vários rapazes com duplicação Xq28. Os testículos podem ser descidos com uma simples operação cirúrgica se não descerem espontaneamente a tempo. Foi também relatada hipoplasia (subdesenvolvimento) genital.

Hipospadias (quando o buraco normalmente situado na extremidade do pénis se encontra na parte inferior) e micropénis (pénis pequeno) também foram descritos na literatura médica (Vasquez 1995; Goodman 1998; Lammer 2001; Meins 2007). Tanto quanto sabemos, não existem anomalias genitais nas raparigas.

■ Cérebro

A imagem do cérebro mostrou que vários rapazes com uma duplicação Xq28 têm anomalias cerebrais. Alguns rapazes apresentam o atraso na mielinização. A mielina é a substância que cobre os neurónios (muito como o revestimento de plástico envolve os fios dos cabos elétricos).

A mielinização, formação da mielina, é um processo contínuo que começa no útero e continua após o nascimento e até à meia-idade. Em alguns rapazes com uma duplicação Xq28 o processo de mielinização parece normalizar-se.

Um estudo recente (Chehadeh 2015) utilizou imagens de ressonância magnética (RM) do cérebro para analisar o cérebro de 30 pessoas com duplicações Xq28 que incluíam *MECP2*. Vinte e oito das 30 pessoas estudadas mostraram anomalias cerebrais, mas o tamanho da duplicação do ADN não se correlacionava com anomalias específicas. Um artigo recente também identificou anomalias cerebrais numa doente do sexo feminino (Shimada 2013) e um outro artigo descreveu lesões císticas em três doentes do sexo masculino e em uma paciente do sexo feminino (Shimada 2012). Alterações neurorradiológicas inespecíficas foram observadas na RM cerebral, incluindo hipoplasia (subdesenvolvimento) do corpo caloso (a banda de fibras nervosas que liga os hemisférios esquerdo e direito do cérebro), ventrículos aumentados, alterações inespecíficas na substância branca, e hipoplasia cerebelar (subdesenvolvimento da parte do cérebro (cerebelo) que controla as capacidades motoras) (Friez 2006; Philippe 2013). Dois rapazes Unique tiveram hidrocefalia (uma acumulação de fluido no cérebro) que se resolveu sem qualquer intervenção. Um membro Unique tem um atraso da mielinização, um corpo caloso fino e uma subtil perda de volume da substância branca. Dois outros membros têm anomalias nas substâncias cinzenta e branca do cérebro.

■ Digestão

A obstipação é comum em rapazes com uma duplicação Xq28. Alterações na dieta e/ou medicação podem ajudar a gerir o problema. Um relato de uma série de rapazes com uma duplicação Xq28 descreveu graves problemas funcionais do intestino desde o período neonatal. Em várias crianças foram necessários enemas regulares e a dilatação do intestino afetava a função respiratória (Goodman 1998; Clayton-Smith 2009). Nove famílias Unique informaram-nos que o seu filho ou filha tem problemas de obstipação.

■ Visão

Na maioria dos casos, a visão dos rapazes e raparigas com uma duplicação Xq28 parece não ser afetada. Um rapaz Unique tinha estrabismo (quando um ou ambos os olhos se viram para dentro, para fora ou para cima). Outro rapaz Unique tinha síndrome de Horner (uma perturbação nos nervos do olho) no olho direito. Um rapaz da literatura médica tinha uma hipermetropia (Meins 2007).

■ Audição

Tal como a visão, a audição parece não ser frequentemente afetada nas crianças com uma duplicação Xq28. Um rapaz na literatura médica tinha surdez bilateral (afeta ambos os ouvidos). Outro rapaz da literatura médica tinha otite com efusão, que ocorre quando há uma acumulação de fluido no ouvido médio. Isto resolve-se geralmente à medida que as crianças envelhecem, mas se tal não acontecer, a criança pode precisar de um tubo de timpanostomia (pequeno tubo de ventilação) inserido no seu tímpano.

■ Problemas cardíacos

As doenças cardíacas (do coração) não parecem ser uma característica comum da duplicação Xq28. Apenas um membro Unique (uma rapariga) tinha um problema de coração. Ela tinha um sopro cardíaco, com um defeito do septo atrial (uma alteração do coração em que o sangue flui entre as câmaras superiores) e com a aurícula e ventrículo direitos ligeiramente aumentados. Dois rapazes da literatura médica tinham problemas associados à aorta, que é a principal artéria que fornece sangue oxigenado ao sistema circulatório (Madrigal 2007).

■ Pés

Os pés das crianças com uma duplicação Xq28 frequentemente não são afetados. Contudo, algumas anomalias nos pés têm sido descritas tanto na Unique como na literatura médica. Estas anomalias incluem arcos dos pés altos, pés planos, pés inchados e/ou pés que se voltam para dentro. Algumas crianças podem precisar de palmilhas, inserções especiais nos seus sapatos ou calçado especial de apoio (Friez 2006).

■ Dentes

Em geral, as crianças com doenças cromossómicas parecem ter mais problemas dentários do que os seus pares, pelo que se recomenda tratamento de alta qualidade e consultas dentárias frequentes (del Gaudio 2006; Unique). Não tem havido relatos de anomalias dentárias específicas em crianças com duplicações Xq28.



■ Outras preocupações

Foi relatada escoliose (curvatura da coluna vertebral) num rapaz Unique e numa rapariga referida na literatura médica. Três rapazes da literatura médica tinham hérnias inguinais (onde uma protuberância de tecido dos intestinos se encontra na virilha). Uma hérnia inguinal pode necessitar de cirurgia. Um rapaz na Unique teve refluxo renal (vesico-ureteral – ocorre quando a urina flui para cima desde a bexiga até ao rim, podendo danificar os rins). Alguns rapazes da literatura médica sofreram de infeções urinárias frequentes (Vasquez 1995; Goodman 1998; Lammer 2001; Friez 2006).

Comportamento

As crianças com uma duplicação Xq28 são tipicamente agradáveis, calmas e sociáveis. No entanto, são tão vulneráveis à frustração como outras crianças com dificuldades de comunicação e birras e agressões podem representar desafios para os prestadores de cuidados. Perturbações no espectro do autismo têm sido relatado tanto na literatura médica publicada como em algumas de crianças Unique com uma duplicação Xq28. Algumas crianças não têm um diagnóstico de perturbação do espectro autista (PEA), mas mostram algumas tendências ou traços autistas. Os comportamentos autistas que têm sido observados incluem uma gama limitada de expressões faciais, diminuição do contacto visual, comportamentos repetitivos, comportamentos autoestimulantes e movimentos repetitivos como abanar a cabeça ou torcer os dedos. Um artigo recente que estudou o comportamento de 10 rapazes com uma duplicação Xq28 que inclui o gene *MECP2* (com idades compreendidas entre 3 e 10 anos) afirma que uma sobre-expressão deste gene (que geralmente ocorre quando o gene é duplicado) está associada às características centrais da PEA (Peters 2013). Este artigo também descreveu que 9 em 10 dos rapazes tinham uma resposta reduzida à dor e temperatura, a que se chama hiporesponsividade sensorial, e os autores sugerem que isto pode ser uma característica comum. Um diagnóstico de autismo pode ser extremamente útil no acesso aos serviços e na adaptação da terapia educacional e comportamental para satisfazer as necessidades específicas de uma criança com autismo (Meins 2005; del Gaudio 2006; Friez 2006).

Comportamento agressivo e perturbações do humor têm sido descritos numa pequena minoria de rapazes. Um rapaz descrito na literatura médica mostrou comportamentos autistas aos 4 anos de idade, que desapareceram dois ou três anos mais tarde. Entre os 15 e 20 anos de idade, ele desenvolveu um transtorno do humor e teve comportamentos de oposição, mas estes desapareceram aos 20 anos (Meins 2005; Van Esch 2005; del Gaudio 2006; Echenne 2009).

“Ele é feliz mas tem alguns problemas de comportamento” - 4½ anos

“Tem muitos problemas de comportamento e vai para uma escola especial para isso, também tem um atraso intelectual moderado a severo” - 10½ anos

Puberdade

Infelizmente, há muito pouca informação disponível sobre a puberdade em crianças com uma duplicação Xq28, seja na Unique, seja na literatura médica. Um membro da Unique que respondeu ao nosso inquérito mencionou que tinha notado que o seu filho tinha "mais crises emocionais" ao entrar na puberdade (10½ anos). Outra mãe mencionou que o seu filho estava mais agressivo e frustrado (15½ anos). Dois pais da Unique mencionaram que as convulsões dos filhos foram piores durante a puberdade. Uma mãe de uma rapariga da Unique mencionou que a filha passou pelas alterações típicas mas entrou na puberdade cedo e menstruou aos 10 anos.

Adultos com uma duplicação Xq28

Não temos muita informação sobre adultos com uma duplicação Xq28. Isto deve-se em parte ao facto de, há anos atrás, as análises cromossómicas não serem suficientemente precisas para detetar pequenas duplicações, e muitas pessoas ainda não estarem diagnosticadas. Por exemplo, dois homens nos seus 40 foram

recentemente diagnosticados como tendo uma duplicação Xq28, e ambos os homens têm perturbações do desenvolvimento intelectual graves (Prof. Van Esch, comunicação pessoal). Outra razão para não existir muita informação pode ser o facto de nem todos sobreviverem até à idade adulta.

A Unique tem 7 membros adultos afetados por uma duplicação Xq28 (3 homens e 4 mulheres). O membro masculino mais velho tem agora 36 anos de idade, adora música, tem problemas de memória e tem uma PEA. Não tem fala, precisa de cuidados a tempo inteiro e usa uma cadeira de rodas (*Unique*). Outro membro na casa dos vinte anos é fortemente afetado pela sua duplicação e um membro com 20 anos de idade tem graves dificuldades de aprendizagem. Os dois membros adultos mais jovens têm atraso do desenvolvimento. Um tem dificuldades de aprendizagem, défice visual e perda de audição, o outro tem epilepsia. Os dois membros mais velhos do sexo feminino são mães com sintomas ligeiros.

Dois irmãos de 25 anos e 33 anos foram descritos na literatura médica. Ambos tinham dificuldades de deglutição e um tinha um tubo de alimentação. Devido a uma pneumonia recorrente, ambos tinham sido submetidos a traqueostomia. Um homem de 24 anos está descrito na literatura médica com dificuldade de aprendizagem profunda. Um homem de 26 anos foi descrito como tendo um QI baixo, mas a dificuldade de aprendizagem não se agravou com o tempo. Foi-lhe diagnosticado PEA quando criança, mas estas características desapareceram com o tempo. Ele conseguiu ter marcha autónoma e a ataxia que teve quando era mais novo diminuiu ao longo do tempo. Tem epilepsia. O sobrinho de 20 anos deste indivíduo também está descrito: não tem autismo mas sofre de epilepsia, embora menos severamente que o seu tio (Van Esch 2005; Friez 2006; Echenne 2009).

Porque é que isto aconteceu?

É necessária uma análise ao sangue para verificar os cromossomas de ambos os pais para descobrir porque ocorreu a duplicação Xq28. Na maioria dos casos, um rapaz herda o Xq28 da sua mãe (portadora) que ou não é de todo afetada ou é apenas ligeiramente afetada pela duplicação. Em alguns casos, a duplicação Xq28 ocorreu apesar de ambos os pais terem cromossomas normais. O termo que os geneticistas utilizam para este efeito é *de novo* que significa que alteração ocorreu no indivíduo afetado. Pensa-se que as duplicações de *novo* Xq28 sejam causadas por uma alteração que ocorre quando os espermatozoides ou óvulos dos pais se formam, ou possivelmente durante a formação e cópia das primeiras células após a união do óvulo e do esperma.

Algumas duplicações Xq28 são acompanhadas por uma perda de material de outro cromossoma. Isto pode ser uma alteração *de novo* ou pode ser o resultado de um rearranjo nos cromossomas de um dos pais. O rearranjo é conhecido como uma **translocação equilibrada**, em que o material trocou de lugar entre cromossomas. Uma vez que nenhum material geneticamente importante foi perdido ou adquirido, estes pais geralmente não têm problemas clínicos ou de desenvolvimento, embora possam ter dificuldades de fertilidade ou de procriação.

Em poucas pessoas, as células contendo o cromossoma com uma duplicação Xq28 existem em conjunto com células com um número e disposição cromossômica normal. Isto é conhecido como **mosaicismo** e surge tipicamente após a fertilização. O mosaicismo pode diminuir o impacto da duplicação.

Quer a duplicação seja herdada ou *de novo*, o facto é que, como pai, não há nada que tenha feito ou não tenha feito para causar a duplicação Xq28 e nada que pudesse ter feito para evitar que ela ocorresse. Não são conhecidos fatores ambientais, dietéticos, laborais ou de estilo de vida que causem estas alterações cromossômicas. Ninguém é culpado quando isto ocorre e ninguém tem culpa, não há razão para que alguém se sinta culpado.

Pode acontecer de novo?

A possibilidade de ter outra gravidez com uma duplicação Xq28 depende dos cromossomas dos pais. Se nenhum dos pais tiver a duplicação quando as suas amostra de sangue for testada, é pouco provável que a duplicação se repita. Por outro lado, se a mãe for portadora, o risco em cada gravidez de ter outro rapaz afetado é de 25% e o risco de ter uma rapariga portadora é de 25%. Uma vez que as raparigas portadoras têm geralmente desvios da inativação, resultando na inativação da duplicação Xq28, as raparigas são, na maioria das vezes, não afetadas pela duplicação. Se um dos pais tiver um rearranjo cromossômico envolvendo Xq28, a possibilidade de ter outras gravidezes afetadas é muito maior.

É muito improvável que o pai seja portador da duplicação uma vez que, na maioria dos casos, ele será afetado pela sua duplicação. No caso de duplicações *de novo*, existe a possibilidade de que a mãe possa ter mosaicismo e, por conseguinte, apenas tenha o cromossoma X com a duplicação nos seus ovários ou óvulos (ou apenas em algumas destas células). Como este tipo de mosaicismo não pode ser excluído em casos *de novo*, o risco de gravidezes subsequentes em casos *de novo* é considerado entre um e dois por cento. Até à data, não foram comunicados casos de homens que transmitissem uma duplicação contendo o gene *MECP2*. Isto porque, tanto quanto sabemos, todos os rapazes/homens que têm a duplicação têm a síndrome de duplicação *MECP2*.

Os pais devem ter a oportunidade de se encontrarem com um conselheiro genético para discutir os seus riscos específicos de recorrência e opções para o diagnóstico genético pré-natal e pré-implantação (DGPI). O DGPI requer a utilização de fertilização *in vitro* e biópsia embrionária, e apenas embriões saudáveis são transferidos para o útero da mãe. Se os pais optarem por conceber naturalmente, as opções de diagnóstico pré-natal incluem a biópsia de vilosidades coriônicas (BVC) e a amniocentese para testar os cromossomas do bebé. Para uma duplicação Xq28 ou *MECP2*, um teste específico conhecido como MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) pode ser realizado para determinar se o bebé é portador da duplicação. Os testes são geralmente muito precisos, embora nem todos estes testes estejam disponíveis em todas as partes do mundo.

Investigação em curso envolvendo Xq28

A região q28 do cromossoma X é conhecida pela sua densidade genética (contém mais de 100 genes) e tem sido estudada desde há mais de 30 anos. Um grande número de síndromes ligadas ao cromossoma X (síndromes conhecidas por serem causadas por uma alteração no conteúdo de ADN do cromossoma X) foram mapeadas para esta região e os genes responsáveis pelas síndromes foram identificados. A utilização de técnicas moleculares como o array-CGH e FISH permitiu a deteção de microduplicações que anteriormente não eram identificáveis utilizando técnicas mais antigas. Isto permitiu uma definição mais precisa dos pontos de quebra cromossómicos (onde ocorreu a alteração do ADN) o que, por sua vez, permitiu aos investigadores identificar regiões no cromossoma que se correlacionam com as diferentes características clínicas de diferentes doenças. O tamanho e a posição das peças de ADN Xq28 duplicadas identificadas até agora variam enormemente, desde uma pequena duplicação de 4,88 kb (4880 pares de bases) a uma região duplicada de 155,27 Mb (155 270 000 pares de bases) (1Mb é equivalente a 1.000.000 pares de bases).

Olhando para as mais bases de dados genómicas mais recentes, foram identificadas muitas duplicações Xq28 diferentes, mais de 100 das quais contêm o gene *MECP2*. Embora muita investigação relacionada com o gene *MECP2* esteja a decorrer, há uma série de outros genes que se sabe estarem incluídos em duplicações maiores que podem contribuir para a variação dos sintomas (ver diagrama na página 22). A duplicação do gene *RAB39B* tem sido associada a dificuldades de aprendizagem e/ou incapacidade intelectual, bem como alterações comportamentais (Vanmarsenille 2014; Giannandrea 2010; El-Hattab 2011 & 2015). O *GDI1* também foi identificado como um gene responsável por dificuldades de aprendizagem (Bienvenu 1998; Clayton-Smith 2009; Vandewalle 2009), mas a(s) consequência(s) de uma duplicação do gene *GDI1* ainda não é(são) conhecida(s). O *IKBKKG* tem estado ligado a uma variedade de síndromes distintas, incluindo imunodeficiência, mas não deficiência intelectual. O *L1CAM* (molécula de adesão celular L1) foi identificado como um gene ligado à perturbação do desenvolvimento intelectual e à espasticidade (uma contração incomum dos músculos; del Gaudio 2006; Stumpel 2015).

Os rapazes que também têm duplicação do gene *FLNA* (Filamina A) demonstraram estar em risco de pseudo-obstrução intestinal (uma doença do sistema digestivo que afeta o movimento dos alimentos através do intestino).

Há relatos de uma pequena duplicação que inclui os genes *H2AFB*, *F8A*, *FUNDC2*, *MTCP1NB*, *MTCP1*, *BRCC3*, *VBP1*, *RAB39B* e *CLIC2* (mas não *MECP2*) que foi identificada em homens com dificuldades de aprendizagem e/ou défice intelectual e que partilham dificuldades comportamentais e características faciais. Pensa-se que as mulheres são afetadas em menor escala (El-Hattab 2015).

Os genes *AFF2* e *FMR1* (um gene situado na fronteira de Xq28 dentro da banda adjacente Xq27.3) estão ambos associados à síndrome de X frágil quando ocorre uma alteração deletéria em qualquer um destes genes. As crianças com síndrome do X frágil podem ter dificuldades de aprendizagem e/ou perturbação do desenvolvimento intelectual, autismo e, em alguns casos, convulsões. Os possíveis efeitos de ter uma duplicação de qualquer um destes genes ainda não são bem compreendidos.

Cromosoma



posição bp

148 Mb

149 Mb

150 Mb

151 Mb

152 Mb

153 Mb

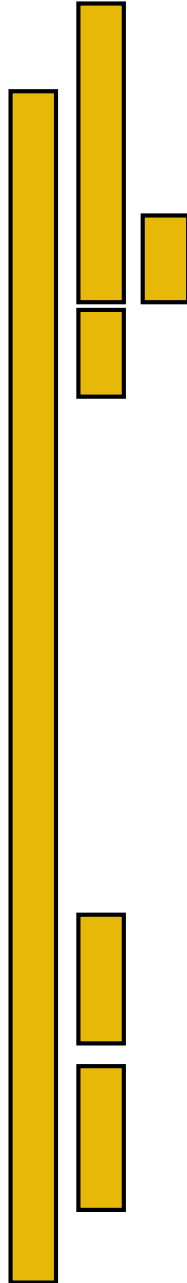
154 Mb

155 Mb

genes

- FMR1
- AFF2
- IDS
- TMEM185A
- MAMLD1
- MTM1
- HMGB3
- VMA21
- NSDHL
- L1CAM
- MECP2**
- FLNA
- GDI1
- IKBKG
- DKC1
- H2AFB
- F8
- FUNDC2
- MTCP1
- BRCC3
- VBP1
- RAB39B
- CLIC2
- TMLHE

exemplos de duplicações



Este diagrama foi gerado utilizando o genoma humano GRCh37/hg19 que foi lançado em Fevereiro de 2009. Se o seu relatório genético foi emitido antes disto (por exemplo hg18) ou após a publicação deste guia (por exemplo hg38) a posição da sua duplicação pode ter mudado ligeiramente. Nem todos os genes são mostrados.

É importante lembrar que embora a identificação do(s) gene(s) responsável(eis) por certas características de uma duplicação Xq28 seja interessante e possa ajudar a orientar futuros estudos, não conduz diretamente a um tratamento melhor. Além disso, mesmo que o gene supostamente responsável esteja presente em mais do que o número de cópias esperado, nem sempre significa que a(s) característica(s) associada(s) estará(ão) presente(s). Outros fatores genéticos e ambientais têm frequentemente um papel na determinação da presença ou ausência de uma determinada característica.

Avanços recentes na investigação

Recentemente, foi publicado um artigo de investigação descrevendo a reversão da síndrome *MECP2* em murganhos adultos sintomáticos que utilizam terapia genética (Sztainberg 2015). Foi demonstrado que os murganhos têm uma redução da proteína *MECP2* para níveis normais após o tratamento. As convulsões pararam e os sintomas de hipoactividade (diminuição da atividade), ansiedade e comportamento social anormal foram resolvidos. A terapia genética em células retiradas de doentes com síndrome de *MECP2* também corrigiu os níveis de *MECP2*. Esta investigação mostrou passos iniciais promissores para a possibilidade de reverter a disfunção neurológica após a instalação dos sintomas no futuro.

Num outro estudo muito recente, foram geradas células estaminais derivadas de amostras de pele de doentes com uma duplicação Xq28 incluindo *MECP2*, que foram diferenciadas em neurónios. Estas células mostraram claras anomalias na sua aparência e comportamento funcional. As anomalias foram revertidas após tratamento com um composto que altera a atividade genética (Nageshappa 2016).

Outras famílias

Algumas famílias consideram útil juntar-se a grupos de apoio para poderem obter informações e conselhos ou simplesmente conversar com outras famílias que têm uma criança com uma duplicação Xq28 ou problemas semelhantes de aprendizagem, sociais ou médicos. Encontrará informações relativas a estes grupos na última página deste folheto. A Unique também gere um 'café' privado no Facebook.

Comentários e conselhos dos nossos membros

“Mantenha-se positivo e concentre-se nos dias bons. Tente descansar para recarregar as suas baterias. ”

“É uma viagem muito longa. Uma pessoa terá de não trabalhar e cuidar da criança 24 horas por dia, 7 dias por semana, indo a um consultório médico ou ao hospital pelo menos uma vez por semana. ”

“Pode ser bastante assustador ler todas as informações e histórias e muitas vezes preocupamo-nos com o que pode ou não acontecer ao nosso filho, mas é importante manter o foco nas realizações que o seu filho está a fazer e celebrá-las. Cada criança é única - mesmo que lhes tenha sido dado um diagnóstico. ”

“A informação é extremamente útil, mas acima de tudo, deve ser orientado pelo seu filho. Enquanto certas características estão associadas, outras podem não estar. A comparação pode ser perigosa. Nunca deixe de falar pelo seu filho, os pais sabem melhor do que ninguém do que o filho precisa. Desfrute de todos os momentos grandes e pequenos, e tente não se atolar clinicamente. ”

Apoio e Informação



Rare Chromosome disorder Support Group
(Grupo de Apoio às Desordens Cromossómicas Raras)
The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE.
Reino Unido Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Understanding Chromosome & Gene Disorders

Junte-se a Unique para ligações familiares, informação e apoio.

Unique é uma instituição de caridade sem financiamento governamental, existente inteiramente em doações e subsídios. Se puder, por favor faça um donativo através do nosso website em :

www.rarechromo.org/donate Por favor, ajude-nos a ajudá-lo!

Grupos de apoio e websites

<https://mecp2duplicationuk.org.uk>

www.mecp2duplication.com

<https://mecp2d.org/>

Uma fundação com sede nos EUA que presta apoio à comunidade da síndrome de duplicação MECP2 e a um registo específico da síndrome.

<https://www.facebook.com/groups/mecp2families>

Um Grupo de Fala Familiar da Síndrome da Duplicação MECP2 no Facebook que liga centenas de membros da família de crianças e adultos com Síndrome da Duplicação MECP2.

<https://mecp2.wordpress.com>

<http://www.facebook.com/Blake-McMillan-Mecp2-Duplication-Syndrome-226615617485039/>

www.vanwrightfoundation.org

<http://www.reverserett.org.uk>

www.rsrt.org www.rsrt.org

<https://curemds.com>

<http://www.duplication-mecp2.fr>

<http://duplicacionmecp2.es>



A Unique menciona os quadros de mensagens e sítios web de outras organizações para ajudar as famílias que procuram informação. Isto não implica que endossemos o seu conteúdo ou que tenhamos qualquer responsabilidade por ele. Este folheto não substitui o aconselhamento médico pessoal. As famílias devem consultar um médico qualificado em todos os assuntos relacionados com diagnóstico genético, gestão e saúde. Acredita-se que a informação é a melhor disponível no momento da publicação. Em 2010 foi compilado pela Unique e revisto pelo Dr Damien Sanlaville, Hospices Civils de Lyon, França; Professor Dian Donnai, Universidade de Manchester, Reino Unido e pelo Professor Maj Hultén BSc, PhD, MD, FRCPath, Professor de Genética Reprodutiva, Universidade de Warwick, Reino Unido. Em 2016 foi atualizado pela Unique (AP) e revisto pelo Professor Hilde Van Esch, Centro de Genética Humana, Hospital Universitário de Leuven, Bélgica. Tradução verificada pela Dra. Maria Abreu, MD.

Versão 1 2010 (SW), versão 2 2016 (AP).

Copyright © Unique 2021

Grupo de Apoio às Desordens Cromossómicas Raras
Registada em Inglaterra e País de Gales

Caridade Número 1110661
Empresa Número 5460413