

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

SÍNDROME DO X FRÁGIL: UMA REVISÃO DA LITERATURA

FRAGILE X SYNDROME: A REVIEW OF THE LITERATURE

Maria Eduarda Mandu Tartuce¹

Bruno Silva Milagres²

RESUMO

A síndrome do X frágil é uma condição genética que impacta o desenvolvimento e o funcionamento cognitivo e comportamental, originada por uma mutação no gene FMR1, acarretando em desafios de aprendizado, linguagem, características físicas distintas e comportamentos desafiadores. O propósito deste estudo é descrever e destacar a importância dessa síndrome, que figura como a segunda causa de deficiência mental hereditária global. Realizou-se uma revisão da literatura em busca de artigos científicos pertinentes à temática. Além disso, um relato de caso de dois irmãos foi apresentado para ilustrar a manifestação clínica da síndrome e a abordagem diagnóstica na prática. Embora não haja cura, intervenções e terapias podem melhorar a qualidade de vida dos afetados. O diagnóstico precoce é crucial para garantir acesso oportuno a intervenções, enquanto o aconselhamento genético desempenha um papel fundamental em auxiliar as famílias a compreender a natureza da síndrome.

Palavras-chave: Síndrome do X Frágil; FMR1; genética; problemas de aprendizado; dificuldade de linguagem.

ABSTRACT

Fragile X syndrome is a genetic condition that impacts cognitive and behavioral development and functioning, caused by a mutation in the FMR1 gene, resulting in learning and language challenges, distinct physical characteristics, and challenging behaviors. The purpose of this study is to describe and highlight the importance of this syndrome, which is the second leading cause of hereditary mental retardation worldwide. A literature review was conducted in search of scientific articles relevant to the topic. In addition, a case report of two siblings was presented to illustrate the clinical manifestation of the syndrome and the diagnostic approach in practice. Although there is no cure, interventions and therapies can improve the quality of life of those affected. Early diagnosis is crucial to ensure timely access to interventions, while genetic counseling plays a key role in helping families understand the nature of the syndrome.

Keywords: Fragile X Syndrome; FMR1; genetics; learning problems; language difficulty.

¹Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

² Professor do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

1. INTRODUÇÃO

As doenças genéticas são condições que resultam de alterações no material genético de um indivíduo, afetando seu desenvolvimento, funcionamento e saúde. Desde os primórdios da humanidade, os seres humanos têm observado padrões familiares de doença e deficiência, sem compreender suas causas. Porém, foi somente no século XX que as bases científicas das doenças genéticas começaram a ser desvendadas (LUZ et al, 2015).

Vários fatores são responsáveis pela causa da doença genética, mutações pontuais, deleções, duplicações ou rearranjos cromossômicos são alguns deles. Estas alterações, podem ocorrer devido a processos naturais, exposição a agentes ambientais ou herança de pais portadores de genes defeituosos (BOY et al, 2000).

Devido a sua variedade, e em alguns casos, manifestações tardias, as doenças genéticas podem ser bem difíceis de serem diagnosticadas. Além disso, muitas delas são raras, o que dificulta ainda mais o diagnóstico (LUZ et al, 2015).

Atualmente, as principais doenças genéticas afetam milhões de pessoas em todo mundo, entre elas podemos citar fibrose cística, síndrome de down, doença de Alzheimer, hemofilia, diabetes, síndrome do X frágil, deficiências mentais entre outras (FRAGIL et al, 2006).

A deficiência mental (DM) é considerada um estado incompleto ou inibido de desenvolvimento da mente, e sua apresentação geralmente ocorre antes dos 18 anos de idade. Ela é um dos grandes desafios da sociedade moderna, resultando na diminuição da qualidade de vida como um dos principais impactos. Deve-se encarar a DM, como uma questão pública de saúde, devido a sua alta incidência e a alta prevalência genética. Em geral, a deficiência tem efeitos negativos sobre a produtividade e as interações sociais, gerando transtornos e desconforto para os pacientes e suas famílias. Um exemplo de uma condição genética e hereditária, associada a muitos casos de incapacidade cognitiva e distúrbios comportamentais é a síndrome do X frágil (SXF) (GALVAN e GALVEZ, 2012).

Durante a primeira metade do século XX, destacava-se uma alta incidência de homens com problemas mentais. Os pesquisadores Martin e Bell documentaram em 1943 um caso em uma família britânica com vários homens sofrendo de séria deficiência mental, apesar de suas mães apresentarem inteligência dentro da média. Ao analisarem o heredograma, identificaram uma ligação genética no cromossomo X, associada a um gene recessivo. Como resultado, essa forma de deficiência mental ficou conhecida por cerca de 30 anos como "Síndrome de Martin-Bell" (AMARAL, MELO, 2017).

A síndrome de Martin- Bell, ou melhor, Síndrome do X Frágil como é atualmente conhecida, é considerada a maior causa de deficiência mental herdada, e a segunda causa genética mais comum de deficiência mental, sendo precedida apenas pela síndrome de down. A deficiência mental é uma característica comum em indivíduos com essa síndrome, variando de leve a moderado (AMARAL, SOARES MELO, 2017). A SXF inclui cerca de 30% de todos os casos de DM. (RUIZ et al., 2009). Esta síndrome é uma doença genética, que se manifesta pelos distúrbios do desenvolvimento neurológico, incluindo dificuldades de aprendizagem, problemas comportamentais e distúrbios invasivos do desenvolvimento, autismo e correlatos (HALL et al., 2009).

No campo clínico, os profissionais de saúde tem se dedicado a fornecer cuidados multidisciplinares para as pessoas com a síndrome do X frágil, visando maximizar seu

potencial de desenvolvimento e promover sua qualidade de vida. Isso envolve uma abordagem integrada que abrange intervenções médicas, terapias comportamentais, apoio educacional e suporte emocional para os pacientes e suas famílias (SILVA, 2008).

O diagnóstico clínico e laboratorial precoce desta síndrome pode levar a intervenções e tratamentos adequados para melhorar a qualidade de vida do indivíduo. Além disso, nos permite ter aconselhamentos genéticos para melhor compreensão dos riscos e das condições do indivíduo, e evitar complicações médicas futuras (ROSOT et al, 2017).

Embora muito progresso tenha sido feito na compreensão e no tratamento da síndrome do X frágil, ainda há desafios significativos a serem enfrentados. A busca por terapias específicas que visem corrigir a deficiência, continua sendo uma prioridade para os pesquisadores, assim como a identificação de biomarcadores precoces que possam facilitar o diagnóstico e intervenção precoce (SILVA, 2008).

O objetivo deste trabalho é descrever a importância dessa síndrome, delineando sua fisiopatologia, características típicas da síndrome e como ocorre a transmissão, além da crucial necessidade do diagnóstico precoce.

2. MÉTODO

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura em busca de artigos científicos com as palavras chaves associadas à síndrome do X frágil: genética, fenótipo, cromossomo X, comportamento, FMR1 (fragile X-linked Mental Retardation Type 1), deficiência intelectual, autismo, x fragile, retardo mental, síndrome de Martin-Bell. A coleta de dados foi realizada nos bancos de dados Scientific Electronic Library Online (SCIELO), National Institutes of Health (PubMed), google de dados, google acadêmico, Organização Mundial da Saúde (OMS), secretária da saúde. Os critérios de inclusão foram artigos em português, inglês e espanhol publicados de 2010 a 2023, que contenham essas palavras chaves. Os critérios de exclusão foram artigos que antecedem o ano 2000 e que não tenham haver com o tema mencionado.

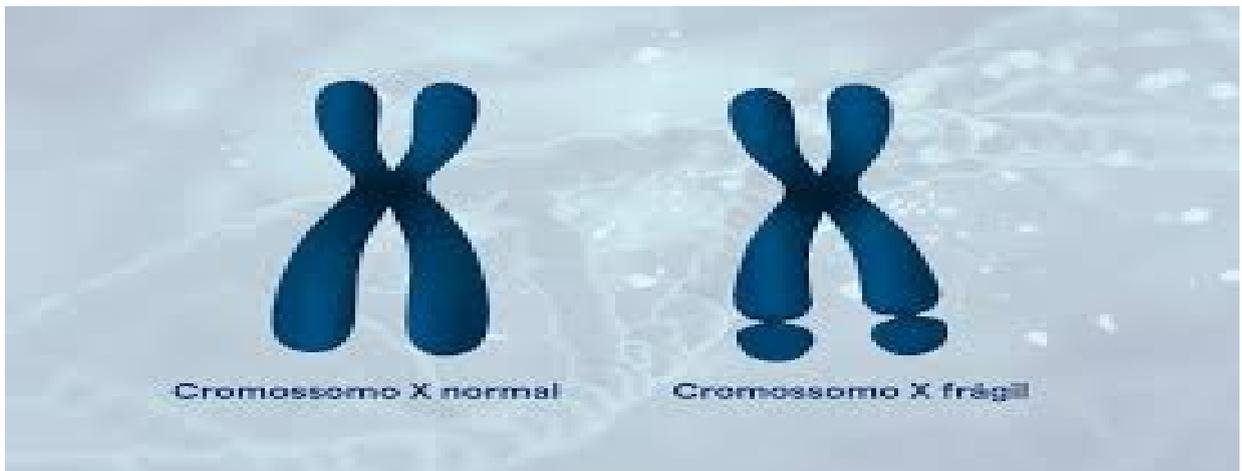
3. DESENVOLVIMENTO

A Síndrome do X Frágil é uma condição genética complexa que afeta o desenvolvimento cognitivo, comportamental e físico. Descrita pela primeira vez em 1943 por Martin e Bell, é uma das principais causas de deficiência intelectual herdada, afetando aproximadamente 1 em cada 4000 homens e 1 em cada 8000 mulheres (ROSOT et al, 2017).

Do aspecto genético, a Síndrome do X frágil é uma condição monogênica de herança recessiva, ligada ao cromossomo X, que ocasiona um distúrbio do desenvolvimento neurológico devido a inativação do gene denominado FMR1 (Proteína do retardo mental X frágil), situado na região Xq27.3. A região promotora do gene FMR1 é instável e propensa à expansão de trinucleotídeos nessa área (KUMARY e USDIN, 2010).

Na SXF, a expressão “X-frágil” refere-se a uma marca citogenética (FRAXA), conhecida como sítio frágil folato-sensível, onde a cromatina não se compacta, resultando em uma constrição distal no braço longo do cromossomo X durante a metáfase. Esta região também está suscetível a rupturas frequentes (QUEIROZ, 2007). A figura 1, mostra a diferença da estrutura de um cromossomo X normal, e a de um cromossomo X afetado com a SXF, a qual podemos observar uma falha na porção subterminal do braço longo do cromossomo X, chamada de sítio frágil.

Figura 1 – Representa a estrutura do cromossomo com a síndrome do X frágil



Fonte: Del Monde, 2020

O gene FMR1 possui 38 mil pares de bases e 17 éxons. Ele é transcrito em um mRNA (RNA mensageiro) de 4,8 Kb, que serve como modelo para a síntese da proteína FMRP (proteína de retardo mental ligado ao X frágil). O sequenciamento do gene FMR1 em humanos revelou um total de 185.775 pares de base em sua estrutura (YONAMINE e DA SILVA, 2002).

A clonagem do gene FMR1 em 1991 possibilitou o diagnóstico molecular preciso da condição. Indivíduos afetados com mais de 200 repetições da sequência CGG (citosina, guanina, guanina) são considerados portadores da mutação completa. Na população geral, o número de repetições de CGG varia de 6 a 50 unidades. Indivíduos fenotipicamente normais que possuem repetições de CGG entre 50 e 200 unidades, são considerados portadores da pré-mutação (FRAGIL, et al 2006). A figura 2, representa a localização do cromossomo X no braço longo, e exemplifica os tipos de mutações existentes de acordo com as repetições das sequências CGG.

Figura 2: Ideograma do cromossomo X indicando a localização no braço longo



Fonte: AMANCIO, 2013

O intervalo de repetições CGG entre 45 e 55 pode permanecer estável em certos indivíduos, mas em outros, tem uma tendência à expansão ao ser transmitido para as gerações seguintes. Essas repetições CGG, situadas nessa faixa, são consideradas como parte de uma zona intermediária ou “cinzenta” (figura 2), onde o risco relativo de manifestação da doença na família não pode ser ignorado. Por outro lado, pacientes que carregam repetições dentro da zona cinzenta podem desenvolver deficiências como distúrbios de aprendizado e comportamentais, apesar de a mutação resultar em um fragmento com um número de CGG próximo ao esperado em indivíduos não afetados (ARRIETA, et al 2008).

Os homens, são mais suscetíveis devido a hemizigose do cromossomo X, que significa uma característica relativa ao genótipo de um indivíduo que possui apenas um alelo de um determinado gene. Enquanto as mulheres têm a compensação do outro cromossomo X, o que leva a sintomas menos pronunciados em mulheres portadoras da mutação, variando de acordo com o grau de mutação ou pré-mutação no gene FMR1 (AMANCIO, 2013).

3.1 O gene FMR1

O FMR1 (fragile x messenger ribonucleoprotein 1), é um gene altamente conservado, localizado no Xq27.3 e é composto por 17 éxons e 16 íntrons. Na sua região 5' não traduzida, há um microssatélite de trinucleotídeos CGG (citosina, guanina, guanina). Esse microssatélite, possui 22 trinucleotídeos com variação de tamanho na população em geral, com o número de repetições CGG variando de 6 a 55, sendo os alelos mais comuns aqueles com 28 a 30 repetições (COLLINS et al, 2010).

Uma das mutações mais comuns do gene FMR1 ocorre devido a ampliação de um segmento instável de repetições de trinucleotídeos CGG na extremidade 5' não traduzida do gene. A causa da instabilidade dos alelos de FMR1 ainda não está claramente definida. Quando um alelo possui entre 6 e 50 cópias de CGG, o indivíduo é considerado não afetado, no entanto, a instabilidade pode levar a expansão da repetição. Alelos com 45 a 55 repetições formam a segunda classe alélica, “zona de transição” ou “zona cinzenta” (ARRIETA, et al 2008).

A terceira classe consiste em alelos com expansões variando entre 50 e 200 cópias de CGG, seletivamente denominados pré-mutações. Essas pré-mutações instáveis, principalmente durante a meiose feminina, originam a quarta classe alélica de FMR1, conhecida como mutação completa. Quando as expansões excedem 200 cópias da repetição, ocorre metilação das ilhas CpG adjacentes, resultando no bloqueio da transcrição e, conseqüentemente, na inativação do gene, o que impede a produção da proteína FMRP (Fragile X mental retardation protein) (QUEIROZ, 2007).

As mutações completas são mitoticamente instáveis, levando ao surgimento de mosaicismo, onde um mesmo indivíduo possui uma população de células com a mutação completa e outra com a pré-mutação, sendo estabelecido durante a embriogênese (ARRIETA et al, 2008).

O mosaicismo é mais comum em mulheres. Nestes casos, as células com pré-mutação continuam a produzir a proteína FMRP, enquanto aquelas com a mutação completa não o fazem devido a supressão do gene. Indivíduos mosaicos geralmente exibem sintomas menos graves associados às mutações completas (GUERREIRO et al, 1998).

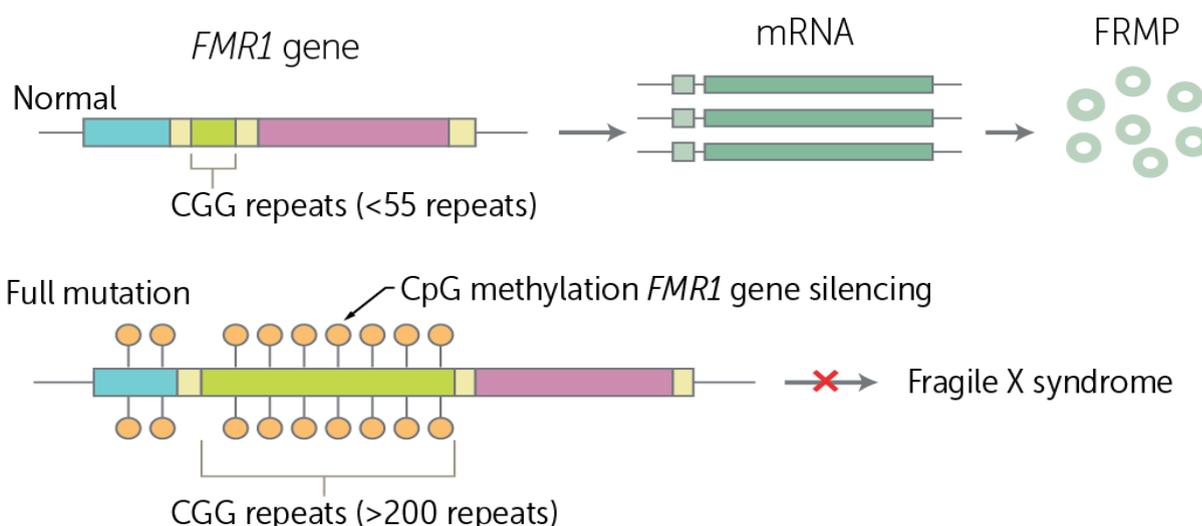
A FMRP desempenha um papel crucial no desenvolvimento e funcionamento normais do cérebro, contribuindo tanto para a função sináptica quanto para o crescimento dos

dendritos. Embora a função precisa da FMRP ainda não esteja completamente esclarecida, suas atividades podem estar relacionadas ao transporte nuclear-citoplasmático de RNA (ácido ribonucleico), controle da tradução, transporte de RNA nos dendritos, e regulação dendrítica específica (RIFE et al, 2003).

Em indivíduos com o alelo da mutação completa do gene FMR1, observa-se um padrão variável de metilação. Metilação é um processo bioquímico, que consiste na adição de um grupo metil a outra molécula, ela tem como objetivo controlar a expressão gênica. Cada padrão de metilação representa um epigenótipo, e a variabilidade dos epigenótipos celulares é notável em cada indivíduo, sugerindo que esses padrões, tanto em indivíduos normais quanto afetados, sejam dinâmicos. A presença de um número variável de células onde a metilação não ocorre, garante a expressão gênica em diferentes graus, influenciando o fenótipo (GALVAN e GALVEZ, 2012).

A grande maioria dos casos de SXF, 98% deles, são causados pela expansão de CGG. No entanto, deleções e mutações pontuais no gene FMR1 também podem resultar na síndrome, embora sejam eventos raros (KUMARY e USDIN,2010). A figura 3, demonstra ilustrativamente como ocorrem as repetições CGG na região do gene FMR1 de uma pessoa normal, e quando há uma mutação completa. Podemos observar que em uma pessoa normal, com a repetição CGG menor que 55, o processo continua sem problemas. Porém quando temos mais de 200 repetições CGG, não conseguimos continuar com o processo, pois ocorre uma supressão na transcrição do FMR1, resultando na falta ou diminuição da proteína FMRP codificada por este gene. A ausência de FMRP é responsável pelo desenvolvimento da Síndrome do X Frágil.

Figura 3: Ilustra um gene FMR1 normal, e uma mutação completa com repetição CGG no gene FMR1



Fonte: ScholarRX

As repetições CGG contêm sequências intercaladas de trinças AGG (adenina, guanina e guanina). Essas sequências AGG interrompem as sequências CGG e influenciam na estabilidade do alelo. A população geralmente apresenta um número médio de 30 repetições

com duas interrupções de AGG. A progressão da SXF devido a instabilidade das repetições CGG pode ser atribuída a perda dessas sequências intercaladas (FERNANDEZ-CARVAJAL et al, 2009).

3.2 Herança e Padrão de transmissão da STX

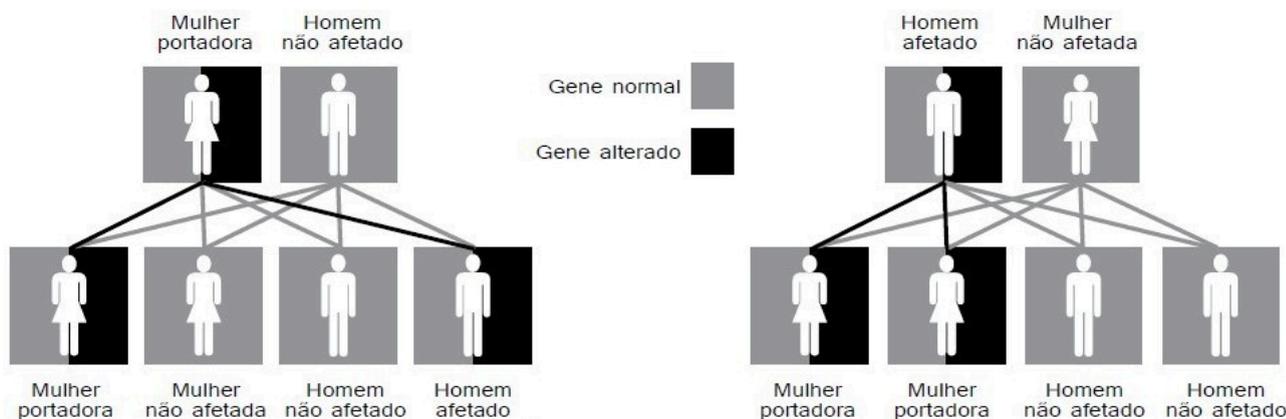
A determinação do sexo é determinada pela presença de dois cromossomos X nas mulheres e um cromossomo X e um Y nos homens. Durante a fecundação, o filho herda um cromossomo X da mãe e um X ou Y do pai. Enquanto o cromossomo X normal mantém sua integridade, o cromossomo X frágil apresenta deleções em suas extremidades quando cultivado. Embora ainda não esteja totalmente esclarecido como essas alterações afetam o cérebro, estudos pós-morte indicam que essas deleções podem influenciar as conexões celulares (HESSL e GRISGBY, 2016).

Mulheres, que possuem dois cromossomos X, são menos afetadas pela SXF do que os homens, já que um cromossomo X saudável pode compensar o defeituoso. Por outro lado, os homens, com um cromossomo X e um Y, não possuem esse mecanismo compensatório. A característica distintiva da SXF é sua natureza hereditária, ao contrário de outras anomalias cromossômicas. Ela pode ser transmitida por várias gerações, mesmo que uma mulher portadora do cromossomo X frágil não apresente sintomas clínicos evidentes, ainda assim pode passar o gene adiante sem estar ciente disso. Por isso, é recomendável consultar um médico para realizar um mapeamento genético em casos de histórico familiar da síndrome (ARRIETA et al, 2008).

Cerca de 20% dos homens com a mutação, com base na análise genealógica, são clinicamente normais. Esses indivíduos, possuem a pré- mutação e a transmitem a todas as suas filhas, igualmente assintomáticas mas a nenhum de seus filhos. As variantes pré-mutadas dos genes são instáveis meioticamente e a sequência repetida se expande, resultando na mutação completa durante a gametogênese feminina. Por conta disso, ao contrário de outras doenças com herança ligada ao sexo, as mães de indivíduos afetados sempre são consideradas portadoras obrigatórias, pois não existem casos diretamente resultante de mutações novas (YONAMINE e SILVA, 2002).

A probabilidade de mulheres portadoras pré-mutadas transmitirem a mutação completa para a sua descendência está diretamente relacionada ao número de repetições de CGG, sendo superior a 95% em alelos com mais de 100 repetições de CGG. Atualmente, compreendemos melhor essa contradição onde as pré-mutações nas gerações mais recentes tendem a ter um maior número de repetições CGG, aumentando assim a probabilidade de se expandirem para uma mutação completa (OOSTRA e WILLEMSSEN, 2009). A figura 4, ilustra como ocorre essa transmissão, onde as mulheres (esquerda) com mutação completa tem 50% de chance de transmitir essa mutação completa ou o cromossomo X com o gene FMR1 normal para os seus filhos e filhas. E os homens (direita) transmitem o gene alterado para todas as suas filhas, que também terão a pré-mutação.

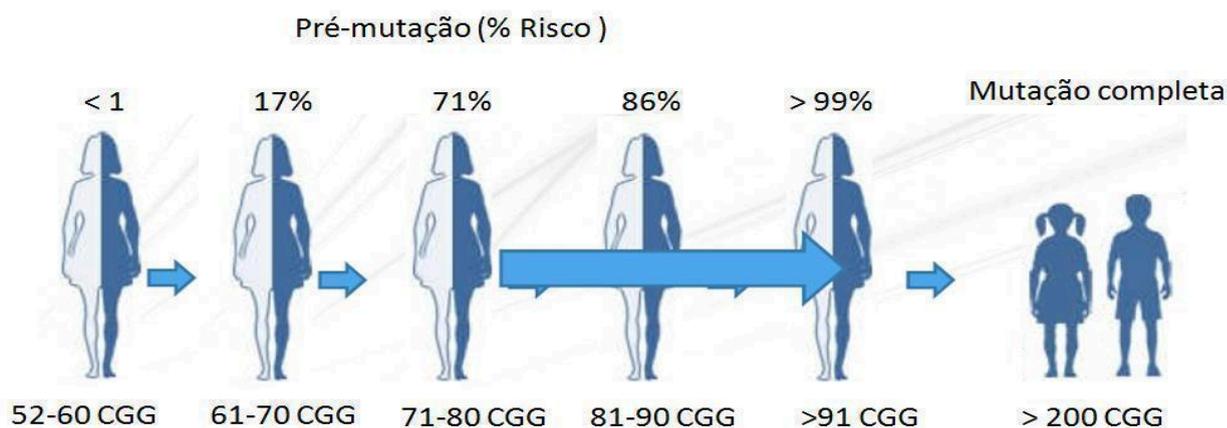
Figura 4: Esquerda: transmissão de SXF por uma mulher; direita: transmissão de SXF por um homem



Fonte: HESSL E GRIGSBY, 2016

A ocorrência da expansão da pré-mutação para a mutação completa por meio da transmissão paterna é rara. Normalmente, os homens transmitem para as suas filhas apenas pequenas expansões, ou seja, o homem só passa a pré-mutação para suas filhas. Por outro lado, a expansão mitótica da repetição de CGG é mais pronunciada nos homens, por eles não terem o outro cromossomo X compensatório, igual as mulheres. Por essa razão, os filhos de mulheres portadoras da pré-mutação tendem a ter expansões muito maiores do que as filhas (OOSTRA e WILLEMSSEN, 2009). A figura 5, ilustra como ocorre essa expansão em mulheres portadoras da pré-mutação para a mutação completa, de acordo com o número de trinucleotídeos CGG por geração no gene FMR1.

Figura 5. Porcentagem de risco de expansão em mulheres com a pré-mutação para a mutação completa.



Fonte: GOMEZ, 2011.

3.3 Sinais e Sintomas

As manifestações fenotípicas da Síndrome do X frágil, geralmente surgem tardiamente, o que limita seu valor diagnóstico em crianças. Os sinais comportamentais e o

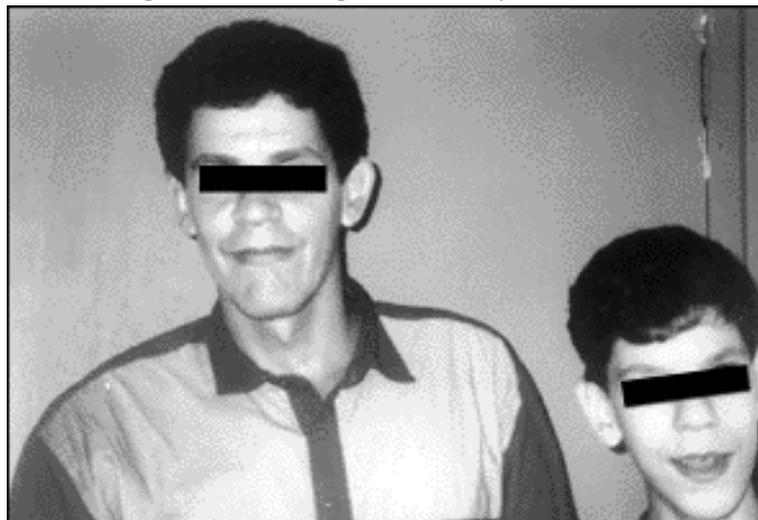
comprometimento cognitivo são as manifestações mais consistentes e precoces na SXF (COLLINS et al, 2010).

Embora não haja nenhum sintoma isolado que seja exclusivo da Síndrome do X frágil, a combinação de características observadas nestes pacientes, geralmente permite a identificação clínica dos possíveis portadores da condição (QUEIROZ, 2007).

A manifestação clínica mais notável da Síndrome do X frágil é a deficiência mental, uma vez que as habilidades cognitivas e de adaptação do indivíduo são comprometidas. Isso resulta em limitações significativas no aprendizado, movimento e expressão pessoal, devido ao atraso mental, exigindo uma atenção mais intensa às tarefas básicas para esses indivíduos. É crucial realizar uma avaliação contínua da estrutura e funcionamento do sistema nervoso central, dada a influência do gene FMR1. O comprometimento intelectual nas pessoas afetadas pela SXF pode variar de leve a grave, sendo determinado pelo quociente de inteligência (QI). Indivíduos com o QI acima de 70 são considerados normais, enquanto aqueles com valores abaixo dessa média podem ser diagnosticados com deficiência mental (COLLINS et al, 2010).

Quanto às características físicas associadas a SXF, há quatro que são consideradas pertencentes ao fenótipo físico da síndrome do X frágil: 1) face alongada com fronte e queixo salientes; 2) orelhas proeminentes; 3) hiperextensibilidade das articulações; e 4) macroorquidismo (aumento do tamanho dos testículos). Outras características frequentes são macrocefalia, anormalidades na boca, sobrancelhas espessas, prognatismo (queixo proeminente), palato alto arqueado, dedos alargados na extremidade, alterações oculares e nas válvulas cardíacas, dentes apinhados nas mandíbulas, pés chatos (HESSL e GRIGSBY, 2016; CHRISTOFOLINI et al, 2009). A figura 6, evidencia essas características fenotípicas mais comuns da síndrome do X frágil, como a face alongada, as orelhas proeminentes, além de anormalidades na boca e prognatismo. Já a figura 7, traz um exemplo clássico de macroorquidismo, muito presente também em pacientes com a síndrome.

Figura 6 – face alongada e orelhas proeminentes



Fonte: BOY et al, 2001

Figura 7 – Macroorquidismo em adolescentes do sexo masculino.



Fonte: DO AMARAL et al, 2017

Os principais sinais ligados à pré-mutação no gene FMR1 incluem ataxia e tremores. Este conjunto de sintomas é denominado Síndrome de Ataxia e Tremor associada ao X-frágil (FXTAS). A FXTAS é uma condição neurodegenerativa que resulta em tremores graves progressivos e desafios de equilíbrio, incluindo dificuldades ao andar e ao manipular objetos (GARCIA-ARROCENA e HAGERMAN, 2010).

A FXTAS foi identificada pela primeira vez em 2001, em homens portadores da pré-mutação no gene FMR1, que apresentaram tremores entre 50 e 60 anos de idade, acompanhados de discinesia leve, dificuldade de locomoção, escrita, manipulação de utensílios e rigidez facial. Em 2004, foram relatados casos em mulheres portadoras da pré-mutação com sintomas de FXTAS, porém mais brandos, possivelmente devido a mecanismos de inativação do cromossomo X (FELIX et al, 1998).

Nas mulheres, a pré-mutação pode estar associada a falência ovariana prematura (FOP) e menopausa precoce antes dos 40 anos de idade, presente em cerca de 20% das portadoras (QUEIROZ, 2007).

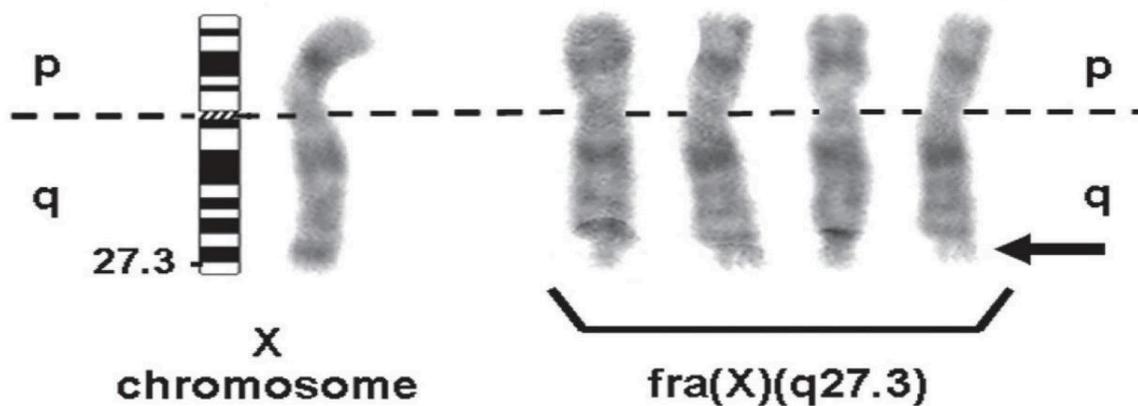
Os comportamentos apresentados por indivíduos com SXF compartilham semelhanças com o autismo, incluindo hiperatividade, déficit de atenção, dificuldades na interação social, timidez, ansiedade, instabilidade emocional, movimentos com as mãos repetitivos. Foi observada uma associação entre o autismo e a SXF, embora a relação entre elas não seja definitiva. Porém, é comum as pessoas com SXF serem diagnosticadas inicialmente com autismo. Pelos sinais e sintomas serem muito parecidos com outras síndromes, a SXF acaba se tornando difícil de ser diagnosticada, necessitando assim de um diagnóstico mais preciso, com exames de exatidão (YONAMINE e SILVA, 2002).

3.4 Diagnóstico

O diagnóstico da Síndrome do X frágil (SXF) é um campo em constante evolução, marcado por avanços significativos nas últimas três décadas. Inicialmente, a análise citogenética (figura 8) era o método predominante, a qual estuda os cromossomos, analisando-os em relação ao número, herança e estrutura em busca de alterações que possam justificar os quadros clínicos dos pacientes. Porém, sua limitação na detecção da mutação completa ou da pré-mutação em mulheres levou a busca por alternativas mais precisas. A descoberta do gene FMR1 em 1991 abriu caminho para o desenvolvimento de testes moleculares mais eficazes, permitindo assim um diagnóstico mais eficaz (HESSL e GRIGSBY, 2016). Na figura 8, podemos observar a técnica de análise citogenética, onde

podemos diferenciar um cromossomo X normal na região do sítio frágil, e um cromossomo X frágil com sua região do sítio frágil alterada.

Figura 8- Cromossomo X normal e a região do sítio frágil de um SXF - região Xq27.3 (seta) em cariótipo (p: braço curto; q: braço longo)



Fonte: FLORIANI et al, 2017

Uma abordagem comum envolve a combinação de técnicas como PCR (reação em cadeia da polimerase) e Southern blot. A PCR (reação em cadeia polimerase) amplifica as repetições CGG, enquanto o Southern blot revela o tamanho das sequências repetitivas e determina o estado de metilação do gene FMR1. Essa combinação pode alcançar uma confiabilidade de diagnóstico de até 99% de certeza. O PCR pode ser utilizado como triagem em crianças com suspeita de SXF, já que é um exame que possui uma maior rapidez de execução, comparado aos outros (HESSL e GRIGSBY, 2016; FLORIANI et al, 2017).

Existem outras técnicas como análise de imunocitoquímica e imunohistoquímica, sequenciamento e MLPA (Multiplex ligation probe amplification) que desempenham papéis importantes, especialmente em casos complexos ou para identificar mutações além das repetições CGG. No entanto, essas abordagens também apresentam desafios, como custo elevado, necessidade de amostras de alta qualidade e dificuldade de padronização.

Durante uma reunião feita no Brasil, no dia 14/08/2019, foi abordado o tema da dificuldade de diagnóstico do X frágil, onde Roberto Herai, pesquisador da Universidade Católica do Paraná, destacou na comissão de assuntos sociais a dificuldade do diagnóstico precoce do X frágil, uma condição hereditária com sintomas semelhantes ao autismo. Ele ressaltou a importância do diagnóstico precoce em crianças, permitindo intervenções terapêuticas que melhoram diversos aspectos de suas vidas (SENADO, 2019)

O diagnóstico precoce da SXF é crucial para o aconselhamento genético e a prevenção de novos casos. Essa abordagem não apenas ajuda a identificar possíveis portadores ou afetados na família, mas também permite intervenções e apoio adequados desde cedo, melhorando os resultados a longo prazo para os pacientes e suas famílias (COLLINS et al, 2010).

Herai também enfatizou a necessidade de profissionais capacitados para identificar os sintomas e realizar os exames genéticos apropriados, como o cariótipo e o PCR, porém no Brasil, essas técnicas, ainda não estão amplamente acessíveis pelo SUS, resultando em longas

esperas e custos elevados para famílias (SENADO, 2019)

Jaqueline Silva Misael, representando o ministério da saúde, reconheceu os desafios, incluindo a falta de especialização médica e a escassez de dados estatísticos sobre o X frágil. Senadores enfatizaram a necessidade de políticas públicas embasadas em estatísticas precisas e destacaram a importância da reserva de vagas de emprego para pessoas com deficiência cognitiva, como os portadores do X frágil, prevista na lei 8213/1991 (SENADO,2019).

A síndrome do X frágil não tem cura, mas os tratamentos focam em melhorar a qualidade de vida dos afetados, com abordagens sintomáticas e acompanhamentos terapêuticos. A psicofarmacologia é empregada para reduzir os sintomas da síndrome. Um cuidado multidisciplinar é essencial, envolvendo psicólogos, psiquiatras, fonoaudiólogos, entre outros profissionais, para ajudar os portadores a se integrarem melhor na sociedade. A família desempenha um papel fundamental nesse processo, podendo facilitar ou não a inclusão social do indivíduo (SILVA, 2008).

Como a SXF é hereditária, um diagnóstico positivo tem implicações familiares, exigindo a investigação cuidadosa da história genética para identificar outros membros afetados. O aconselhamento genético é fundamental desde o diagnóstico inicial, ajudando as famílias a entenderem a natureza da síndrome e a planejarem seu futuro de forma a prevenir a recorrência da doença na família (SILVA, 2008).

3.5 Relato de caso

O Jornal da Pediatria escrito por Modesto, Adriana et al., em 1997, relata um caso sobre a síndrome do X frágil em dois irmãos. A ocorrência de uma mesma síndrome em dois irmãos oferece uma perspectiva única para entender os aspectos clínicos e genéticos subjacentes da condição. Este estudo focaliza dois irmãos diagnosticados com a síndrome do X frágil, relatando detalhadamente suas manifestações clínicas, resultados de exames e implicações genéticas compartilhadas (MODESTO et al, 1997).

Caso 1: ASL, paciente masculino (figura 9), 13 anos, residente de Unaí (MG), foi encaminhado ao Ambulatório de Neuropediatria do Hospital de Base do DF aos 10 anos de idade devido a crises convulsivas desde os 4 anos, controladas com Fenobarbital. Possui atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e distúrbio de aprendizagem. Nasceu de parto normal, sem dados antropométricos disponíveis, com história de pneumonia neonatal. Seus pais não são consanguíneos, sendo sua mãe saudável, porém com inteligência limítrofe. O paciente apresenta características físicas como face alongada, orelhas grandes, demonstrados na figura 9, macrorquidia, hiperextensibilidade articular e sinais neurológicos como hiperreflexia patelar e sinal de Babinski. Ele demonstra deficiência mental, hiperatividade, incoordenação motora e distúrbios da fala. Avaliação psicológica revelou pobreza no vocabulário, raciocínio lento e déficits perceptuais e cognitivos. O EEG em 1994 mostrou lentificação, enquanto o exame atual estava normal. A tomografia craniana mostrou pequena calcificação parietal esquerda. O paciente apresentou prolapso de válvula mitral no ecocardiograma e déficit auditivo. Análise citogenética confirmou a presença de sítio frágil no cromossomo X em 14% das metáfases (MODESTO et al, 1997).

Figura 9 - fâcies de retardo mental, orelhas grandes e proeminentes (caso 1)



Fonte: MODESTO et al, 1997

Caso 2: WSL, paciente maculino (figura 10), 11 anos, admitido para avaliação de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e convulsões controladas com Fenobarbital. Nasceu de parto normal, sem complicações, com peso de 3250g. Apresenta características clínicas semelhantes ao irmão mais velho, como face alongada, orelhas grandes, demonstrados na figura 10, macrorquidia, hiperextensibilidade articular, exemplificada na figura 11 e sinais neurológicos como hiperreflexia patelar e sinal de Babinski ,incluindo sinais de automutilação. A ecocardiografia mostrou prolapso de válvula mitral. O EEG e a tomografia craniana estavam normais. A audiometria revelou déficit auditivo. O estudo citogenético foi idêntico ao do irmão. Dois primos maternos também foram estudados, apresentando características fenótípicas da síndrome. A mãe dos pacientes apresentou fragilidade do cromossomo Xq27.3 em 1% das células (MODESTO et al, 1997).

Figura 10 -face alongada, orelhas grandes e proeminentes, retardo mental (caso 2)



Fonte: MODESTO et al, 1997

Figura 11- Hiperextensibilidade articular e sinais de automutilação (calosidade)



Fonte: MODESTO et al, 1997

Os casos apresentados envolvem dois irmãos, ambos diagnosticados com a Síndrome do X frágil. ASL (caso 1), 13 anos, foi encaminhado para tratamento de crises convulsivas e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Ele demonstra características físicas como face alongada, orelhas grandes, macrorquidia e hiperextensibilidade articular. Além disso, apresenta retardo mental, hiperatividade e distúrbios de fala. Seu irmão mais novo, WSL (caso 2), 11 anos, também apresenta atraso no desenvolvimento e convulsões, além de características físicas semelhantes, como face alongada, orelhas grandes, e problemas de saúde como otite média aguda. Ambos os irmãos foram submetidos a exames diagnósticos que confirmaram a presença do sítio frágil no cromossomo X. Além disso, dois primos maternos também foram estudados, apresentando características fenotípicas da síndrome. A análise citogenética da mãe revelou fragilidade do cromossomo Xq27.3 (MODESTO et al, 1997).

Esses casos ressaltam a importância do reconhecimento precoce e do manejo multidisciplinar dessa condição genética, bem como a relevância do aconselhamento genético para a família.

4. CONCLUSÃO

A síndrome do X frágil, embora seja uma condição hereditária frequente na população humana, muitas vezes permanece desconhecida e subdiagnosticada. Através da divulgação de informações sobre essa síndrome e da conscientização sobre sua importância, podemos destacar a necessidade crucial do diagnóstico precoce e do acesso a tratamentos adequados.

Essa síndrome é uma condição genética complexa que afeta não apenas indivíduos portadores, mas também suas famílias e comunidades. Embora não haja cura, os avanços da medicina têm proporcionado melhores opções de tratamento e suporte.

A importância do diagnóstico precoce e do acompanhamento multidisciplinar deve ser reconhecida, para garantir que os portadores da SXF recebam o apoio necessário e consigam se integrar na sociedade. Além disso, o aconselhamento genético desempenha um papel muito importante no planejamento familiar e na prevenção da transmissão da síndrome para as gerações futuras.

Além disso, é fundamental investir em pesquisas e no desenvolvimento de políticas públicas que visem melhorar o acesso a serviços de saúde, diagnóstico e tratamento para a

síndrome do X frágil. Como por exemplo, facilitar o acesso ao PCR no SUS, disponibilizar mapeamento genealógico para famílias que já possuem o diagnóstico do X frágil, além de terapias a comunidade afetada, para poderem ter inclusão social. Através de uma abordagem colaborativa, podemos enfrentar os desafios associados a essa síndrome e garantir uma melhor qualidade de vida para todos os afetados.

REFERÊNCIAS

AMANCIO, A. P. **Análise Molecular de Pacientes com suspeita de Síndrome da X Frágil**, 2013. 44f. Tese de Mestrado apresentado em Goiânia, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, 2013. Disponível em: <https://tede2.pucgoias.edu.br/handle/tede/2358>. Acesso em: 27 fev. 2024, 18:13.

AMARAL, L. R; MELO, H. C. S. Síndrome do X frágil: breve revisão e relato de caso. **Evidência**, v. 17, n. 2, p. 135-150, 2017. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6911005>. Acesso em: 26 mar. 2024 às 21:12

ARRIETA, M.I, et al. Analysis of the Fragile X Trinucleotide Repeat in Basques: Association of Premutation and Intermediate Sizes, Anchoring AGGs and Linked Microsatellites with Unstable Alleles. **Current Genomics**, v.9(3), p.191-9, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19440516/>. Acesso em: 27 fev. 2024, 19:44.

BOY, RAQUEL, et al. “Síndrome Do X Frágil: Estudo Caso-Controlado Envolvendo Pacientes Pré E Pós-Puberais Com Diagnóstico Confirmado Por Análise Molecular.” **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, vol. 59, 1 Mar. 2001, pp. 83–88. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/NRtjQYdb8Zf6CVFSqTFFTsv/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 20 fev 2024, 18:42.

CHRISTOFOLINI, D. M., et al. “Síndrome de Tremor E Ataxia Associada Ao X Frágil: Rastreamento Por PCR Em Amostra de Idosos. **Arquivos Brasileiros de Ciências Da Saúde**, vol. 34, no. 1, 30 Apr. 2009. Disponível em: <https://www.portalnepas.org.br/abcs/article/view/141> . Acesso em: 26 mar 2024, 18:14.

COLLINS, S., et al. Array-Based FMR1 Sequencing and Deletion Analysis in Patients with a Fragile X Syndrome-like Phenotype. **PLoS ONE**, vol. 5, no. 3, 5 Mar. 2010, p. e9476, Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2832695/>. Acesso em: 22 Abril de 2024, 08:28.

DO AMARAL, et al. Síndrome do X frágil: breve revisão e relato de caso. **Evidência**, v. 17, n. 2, p. 135-150, 2017. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6911005>. Acesso em: 20 fev 2024, 18:53

FERNANDEZ-CARVAJAL, I., et al. Expansion of an FMR1 grey-zone allele to a full mutation in two generations. **The Journal of Molecular Diagnostics**, v. 11, n. 4, p. 306-310,

2009. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/unsupported_browser. Acesso em: 30 mai 2024, 16:55.

FLORIANI, M. A., et al. Report of a Patient with Fragile X Syndrome Unexpectedly Identified by Karyotype Analysis. **Jornal Brasileiro de Patologia E Medicina Laboratorial**, 2017, Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/FWYQWxNsgf6t6wqdRFYZVJw/>. Acesso em: 27 fev 2024, 17:58

FRÁGIL, Federación Española del Síndrome X. Síndrome X frágil. **Madrid: Ministerio de trabajo y asuntos sociales de España**, 2006. Disponível em: <https://www.fraxa.org/pdf/librosxf.pdf>. Acesso em 20 mar 2024, 16:35.

FÉLIX, T., & PINA-NETO, J. M. D. Fragile X syndrome: clinical and cytogenetic studies. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 56, p. 09-17, 1998. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/VnVTppXm45J3pYpyFGCsmJG/>. Acesso em: 27 fev 2024, 17:59.

GALVAN., A., M. & GALVEZ., R. Neocortical vasculature in the Fragile X mental retardation syndrome. **Brain Research**; 1471: 155-161. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22796598/>. Acesso em: 23 mar 2024, 16:40.

GARCIA-AROCENA, D., HAGERMAN, P.J. Advances in understanding the molecular basis of FXTAS. **Hum Mol Genet**, v.19(R1), p.R83-9, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2875053/>. Acesso em 23 mar 2024, 17:30.

GOMEZ, M., K., A. “**Estudo Dos Alelos Da Região 5’UTR No Gene FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1) Em Homens Da População Geral de Salvador-BA.**” Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/4245>. Acesso em: 27 fev 2024, 14:30.

GUERREIRO, M. M. et al.. Fragile X syndrome: clinical, electroencephalographic and neuroimaging characteristics. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 56, n. 1, p. 18–23, mar. 1998. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/S7dsS9vzxM3QtWGWq4YWRkd/?lang=en>. Acesso em 27 fev 2024, 17:58.

HALL, S. S., MAYNES, N. P., & REISS, A. L. Using percentile schedules to increase eye contact in children with fragile X syndrome. **Journal of Applied Behavior Analysis**, v. 42, n. 1, p. 171-176, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2649838/>. Acesso em 24 abr 2024, 16:54.

HESSL, D., & GRIGSBY, J. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: another phenotype of the fragile X gene. **The Clinical Neuropsychologist**, v. 30, n. 6, p. 810-814, 2016. Disponível: <http://dx.doi.org/10.1080/13854046.2016.118666> . Acesso em: 12 mar 2024, 14:40.

KUMARI, D., USDIN, K. The distribution of repressive histone modifications on silenced FMR1 alleles provides clues to the mechanism of gene silencing in fragile X syndrome. **Hum Mol Genet**, v.19(23), p.4634-42, 2010. Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/46281210_The_distribution_of_repressive_histone_modifications_on_silenced_FMR1_alleles_provides_clues_to_the_mechanism_of_gene_silencing_in_Fragile_X_syndrome. Acesso em: 26 abr 2024, 14:32.

MODESTO, A. M., et al.. (1997). Síndrome do X frágil: relato de caso em dois irmãos. **Jornal de Pediatria**, 73(6), 419-22. Disponível em: <https://portalidea.com.br/cursos/4ad2575f4ed7caa9a1e1f12145dfa869.pdf>. Acesso em: 21 mar 2024, 15:34.

QUEIROZ, L.B. **Avaliação da Técnica de Imuno-histoquímica (Bulbo de Cabelo) para Portadores da Síndrome do X Frágil. Comparação com as Técnicas Citogenética e Molecular (PCR). Brasília, 2007.** [Dissertação de Mestrado]. Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília/UnB. Disponível em: <http://icts.unb.br/jspui/handle/10482/3090>. Acesso em 21 mar 2024, 16:54.

RIFÉ, S.B.A., SÁNCHEZ DÍAZA, B.F., RAMOSC M.R.. **Estudio de La proteína FMRP en la raíz de cabello: aplicación al diagnóstico del síndrome Del cromosoma X frágil.** Servicio de Genética. Centro de Diagnóstico Biomédico. Hospital Clínic. Biomèdiques August Pi i Sunyer. Barcelona. España. Cátedra de Pediatría. Universidad de Zaragoza. España. - *An Pediatr (Barc)* 59(5):431-5. 2003. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/unsupported_browser. Acesso em 23 abr 2024, 13:14.

ROCHA, J. L. "SÍNDROME DO X-FRÁGIL." **CANPP**, 12 May 2016, Disponível em: canpp.com.br/sindrome-do-x-fragil/. Acesso em: 08 jun 2024, 23:39.

RODRIGUEIRO, D. A. **Síndrome do Cromossomo X Frágil: Análise intrafamiliar das características clínicas, psicológicas, fonoaudiológicas e moleculares.** 2006. 163f. Tese de Doutorado apresentada em Botucatu Universidade Estadual Paulista " Júlio de Mesquita. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-468608>. Acesso em: 23 mar 2024, 16:18.

ROSOT, N.; FRANCO, V.; RIECHI, T. **A Síndrome do X Frágil e o estabelecimento de fenótipos cognitivo-comportamentais: uma revisão sistemática de literatura.** 2017. Disponível em: <https://dspace.uevora.pt/rdpc/handle/10174/21978>. Acesso em: 15 abr 2024, 18:45.

RUIZ, L.R., et al. Fragile X- syndrome: literature review and report of two cases. **Medicina Oral**, vol. 14, n. 9, set. 2009. Disponível em: <https://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/54591>. Acesso em 10 mar 2024, 19:40.

SENADO FEDERAL DO BRASIL. **Diagnostico de 'X fragil' é inacessível no Brasil, dizem especialistas.** 2019. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2019/08/14/diagnostico-de-2018x-fragil2019-ainda-e-inacessivel-no-brasil-dizem-especialistas>. Acesso em: 04 jun de 2024, 15:55.

SILVA., R.C.G. **O conhecimento de genética consolidado para o diagnóstico da Síndrome do X-frágil e o desafio da sua inclusão nas políticas públicas de saúde.** Goiânia, 2008. Universidade Católica de Goiás. Disponível em: <https://tede2.pucgoias.edu.br/handle/tede/3422>. Acesso em 17 mar 2024, 20:32.

STEINER, C. E. et al. Laboratorial diagnosis of fragile-X syndrome: experience in a sample of individuals with pervasive developmental disorders. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 63, n. 3a, p. 564–570, set. 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/vLzWfzGbqVgmkffPgCgDxFd/?lang=en>. Acesso em 27 fev 2024, 20:45.

TAN, H.; LI, H.; JIN, P. RNA-mediated pathogenesis in fragile X-associated disorders. **Neuroscience letters**, v. 466, n. 2, p. 103-108, 2009. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/unsupported_browser . Acesso em: 03 abr 2023, 17:03

YONAMINE, S. M., & SILVA, A. A. D. “Características Da Comunicação Em Indivíduos Com a Síndrome Do X Frágil.” **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, vol. 60, 1 Dec. 2002, pp. 981–985. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/Xjmghc8z46crksvczm6FQqP/>. Acesso em: 10 mar 2024, 19:02.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha gratidão a todas as pessoas que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho. Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao meu orientador Bruno Milagres, pela orientação, e apoio ao longo deste processo. Sua orientação foi fundamental para o desenvolvimento deste trabalho. Segundamente, a minha família, com o apoio e paciência, pois os nervos ficam bem altos durante esse processo. Aos meus amigos, principalmente a Pietra Amorim, que sempre tirou um pouco do seu tempo, para ler e me ajudar em vários detalhes que estavam errados ou faltando. A Deus por guiar meus passos, e me dar forças para não desistir e surtar no meio do caminho. Esses agradecimentos, representam apenas uma pequena parcela da minha gratidão.