



INVESTIGAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS DE COMPORTAMENTO AUTÍSTICO EM INDIVÍDUOS COM INDICAÇÃO CLÍNICA DE X FRÁGIL

Jeovana Souza Cardoso¹ (IC), Amanda Escher Chagas² (IC), Thaís Cidália Vieira Gigonzac^{3,4} (PQ), Marc Alexandre Duarte Gigonzac^{3,4} (PQ)

¹ Fisioterapia, PVIC - Programa Voluntário de Iniciação Científica da UEG, Escola Superior de Educação Física e Fisioterapia do Estado de Goiás, jeovana.souza@hotmail.com (IC) *

² Fisioterapia, PVIC - Programa Voluntário de Iniciação Científica da UEG, Escola Superior de Educação Física e Fisioterapia do Estado de Goiás

³ Docente, Universidade Estadual de Goiás, Goiânia, GO (PQ)

⁴ Pesquisador(a), Laboratório de Citogenética Humana e Genética Molecular/LaGene/SES-GO;

Introdução: O TEA é uma condição comórbida comum em pessoas com SXF. Entretanto, não existem evidências se a SXF inclui no seu contexto o comportamento autístico ou X-frágil faz parte do autismo, também existindo a possibilidade de serem distúrbios diferentes podendo se apresentar em alguns indivíduos como comorbidade.

Objetivo: Investigar as características de comportamento autístico em indivíduos com indicação clínica da Síndrome do X- Frágil.

Materiais e métodos: No presente estudo foram avaliados 20 pacientes com indicação clínica de X-frágil, sendo que os participantes foram encaminhados por médicos assistentes das redes municipal e estadual de saúde ao LaGene (SES-GO). Para a avaliação do fenótipo do TEA, foi aplicado a CARS e o PCR.

Resultados: A análise da CARS identificou na amostra do estudo que o escore variou entre 26 e 49,5, sendo que foram identificados 15% dos pacientes que não manifestaram o comportamento autístico, 25% apresentaram autismo leve/moderado e 60% manifestaram autismo severo. No estudo foi verificado que 15% dos pacientes apresentaram a síndrome juntamente com o comportamento autístico.

Conclusão: Ao realizar a correlação entre o fator genotípico e fator fenotípico observou-se que a medida que acontece o aumento do tamanho dos alelos ocorre o aumento do escore da CARS.

Palavras-chave: Autismo. X-Frágil. Alelos. CARS.

Introdução

O transtorno do espectro do autismo (TEA) é um distúrbio desenvolvimental caracterizado por uma perda seletiva na interação social. Os cérebros das pessoas com TEA processam informações socialmente relevantes de forma diferente, sendo que eles percebem e reagem as pessoas e situações sociais de forma desigual. O

REALIZAÇÃO



TEA é uma desordem permanente ao longo da vida, embora as manifestações mudem com tempo (THE FRAGILE X CLINICAL & RESEARCH CONSORTIUM, 2014).

Acredita-se que a origem do autismo esteja em desequilíbrios em alguma parte do cérebro ainda não definida de forma decisiva e convincente, contudo, provavelmente, seja de origem genética. Além disso, aceita-se que possa ser gerado por problemas relacionados a situações ocorridas durante a gestação ou no momento do parto, entretanto as causas do autismo são desconhecidas (MELLO, 2005).

A síndrome do X frágil (SXF) é a segunda forma mais comum de comprometimento intelectual hereditário e é uma causa genética conhecida de autismo. A SXF foi descrita por J. Purdon Martin e Julia Bell em 1943, contudo a primeira evidência foi em 1969 por Herbert Lubs quando verificou um sítio frágil no final do cromossomo X em portadores da síndrome (FILIPOVIC-SADIC, 2010; ROSOT; FRANCO; RIECHI, 2017).

Em 1991 foi observado que existia expansões da sequência de nucleotídeos citocina-guanina-guanina (CGG). A partir disso sabe-se que SXF é caracterizada pelas ampliações da sequência de CGG no gene FMR1 devido uma mutação no cromossomo X, se a mutação for completa o gene será inativo e causa a ausência da proteína FMRP (ROSOT; FRANCO; RIECHI, 2017; CASTILLO et al, 2017).

O diagnóstico molecular dessas ampliações é realizado por meio de PCR (Reação em cadeia da polimerase). É um método que permite a amplificação de sequências de DNA específicas, possibilitando a identificação do número de repetições presentes na região promotora do gene FMR1 de alelos normais, premutados ou que possuem mutação completa (AMANCIO, 2013).

O TEA é uma condição comórbida comum em pessoas com SXF. Essa alta taxa de co-ocorrência levou muitos pesquisadores a sugerir que SXF irá fornecer suspeitas sobre a etiologia não-sindrômica do TEA, devido ser etiológicamente mais fácil por ter um único gene em desordem (ABBEDUTO; MCDUFFIE; THURMAN, 2014).



Entretanto não existem evidências se a SXF inclui no seu contexto o comportamento autístico ou X frágil faz parte do autismo, também existindo a possibilidade de serem distúrbios diferentes podendo se apresentar em alguns indivíduos como uma condição de comorbidade (OLIVEIRA, 2004).

Desse modo é essencial a investigação para determinar a existência da comorbidade e identificar as características de comportamento autístico nos indivíduos com X frágil, favorecendo assim adequada escolha da conduta terapêutica para esses pacientes (ABBEDUTO; MCDUFFIE; THURMAN, 2014).

Desta forma o objetivo deste estudo foi investigar as características de comportamento autístico em indivíduos com indicação clínica da Síndrome do X-Frágil.

Material e Métodos

No presente estudo foram avaliados 20 pacientes com indicação clínica de x-frágil, sendo que os participantes foram encaminhados por médicos assistentes das redes municipal e estadual de saúde ao LaGene (SES-GO). Após elucidado dúvidas sobre o projeto, os pacientes foram convidados a participar do estudo e aqueles que concordaram assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Este estudo foi aprovado pelo comitê da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

Para a avaliação do fenótipo do TEA, foi aplicado a CARS (*Childhood Autism Rating Scale*) que é um questionário estruturado, validado em português e rápida aplicação composto por 15 itens de respostas escalonadas. A CARS foi aplicada por um profissional proficiente na condução do questionário com os pais e/ou responsáveis pelo paciente.

O PCR (Reação em cadeia da polimerase) é um exame que permite uma análise molecular que foi realizado com o intuito de verificar o número de repetições de CGG, possibilitando identificar os pacientes que possuem a SXF. Essa análise foi realizada por um profissional apto do LaGene (SES-GO).

Foram verificados os questionários CARS dos pacientes para identificar quais apresentavam comportamento autístico e o grau de acometimento dos mesmos. Após essa identificação, foram analisados os pacientes que possuem a síndrome do

X frágil através do PCR, tendo como objetivo investigar uma condição comórbida entre SXF e TEA nesses pacientes.

Resultados e Discussão

Foram selecionados 20 pacientes, sendo que os critérios de inclusão são os pacientes encaminhados pelo SUS no ano de 2014, os que possuíam indicação de x frágil e os que possuíam os dados completos. Os critérios de exclusão foram resultados inconclusivos e fichas incompletas.

A amostra é composta por 13 pacientes do sexo masculino e 7 pacientes do sexo feminino e a média etária é 9,5 anos. Em relação a etnia a amostra foi composta por 11 pacientes caucasianos, 8 pardos e 1 negro.

A indicação clínica apenas para a síndrome do X frágil foram verificadas em 9 pacientes e a indicação para síndrome do X frágil em comorbidade com transtorno do espectro do autismo foram averiguados em 11 pacientes.

A análise do questionário CARS permite dividir a amostra em não autista (entre 0 e 29), autista leve/moderado (entre 30 e 36) e autista severo (entre 37 e 60). Na amostra do estudo o escore variou entre 26 e 49,5, sendo que foram identificados 3 (15%) pacientes que não manifestaram o comportamento autístico, 5 (25%) apresentaram autismo leve/moderado e 12 (60%) manifestaram autismo severo.

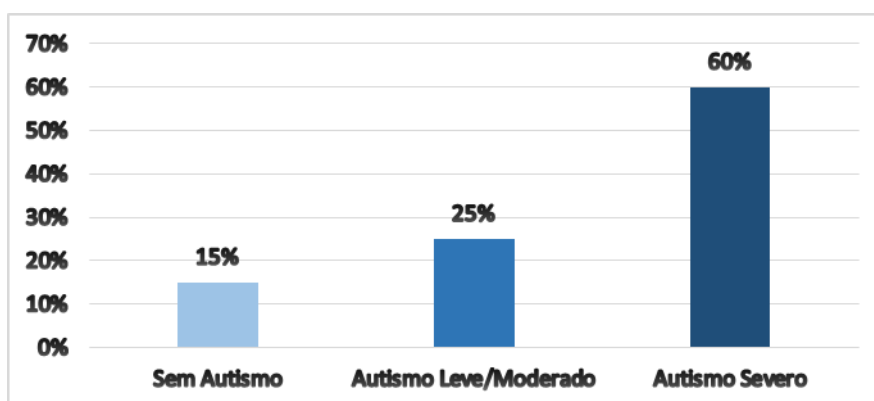


Gráfico 1- Classificação dos pacientes de acordo com a CARS

Através do resultado do PCR foi possível identificar que dos 20 pacientes selecionados para o estudo somente 3 possuem de fato a síndrome do X frágil, sendo que todos são do sexo masculino e apresentaram grau severo de autismo. Desse modo, os 3 pacientes que foram verificados a presença da SXF apresentaram como comorbidade o TEA.

De acordo com Carvalheira, Vergani e Brunoni (2004) cerca de 30% dos indivíduos com síndrome do X frágil possuem como comorbidade o autismo. Garcia et al (2016) afirma que aproximadamente 15% a 20% dos casos de TEA podem apresentar alguma causa genética conhecida, dentre elas SXF. No presente estudo foi verificado que 15% dos pacientes analisados apresentaram a síndrome juntamente com o comportamento autístico.

O diagnóstico de SXF é feito observando o número de repetições de CGG, sendo considerado normal quando apresenta repetições entre 6 e 55, pré-mutação quando está entre 55 e 200; e mutação completa quando é mais de 200. No caso de mutação completa o gene é metilado e causa a ausência da proteína FMRP, que é abundante em neurônios e envolvida no desenvolvimento normal dos mesmos (CASTILLO, 2017).

A amostra desse estudo foi composta por 1 (5%) paciente possui uma pré-mutação do gene FMR1, 2 (10%) pacientes possuem mutação completa e o restante da amostra não apresentou nenhuma mutação (85%).

Segundo Amaral e Melo (2017) os indivíduos do sexo masculino são mais afetados pela FXS, isso ocorre devido as mulheres possuírem dois cromossomos X assim através do mecanismo compensatório o cromossomo sadio equilibra o cromossomo afetado pela síndrome. Portanto, as mulheres são atingidas com menos frequência como pode ser observado nesse estudo que os 3 indivíduos que apresentaram a SXF são do sexo masculino.

Nos locais assinalados no gráfico 2 indicam os pacientes que apresentaram SXF em comorbidade o TEA e pode-se observar que a medida que acontece o aumento do tamanho dos alelos ocorre o aumento do escore do questionário CARS.

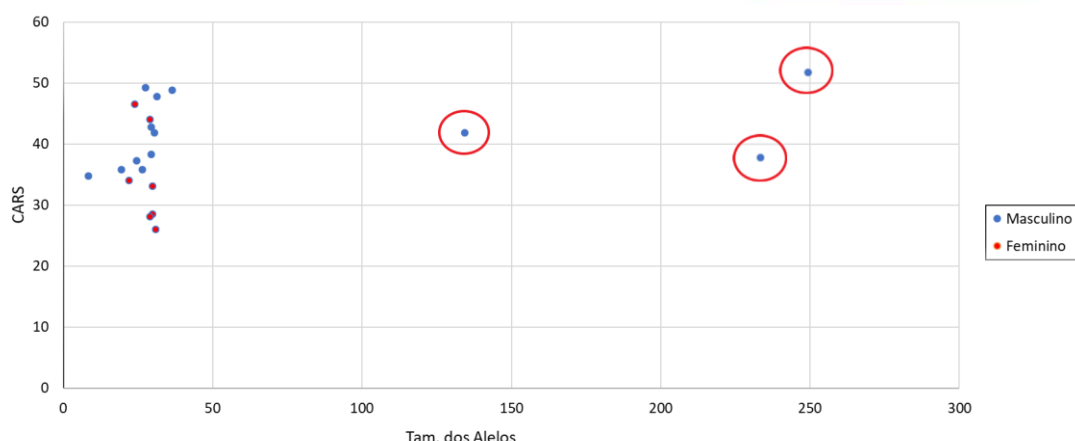


Gráfico 2- Correlação entre o tamanho dos alelos e o resultado da CARS

Considerações Finais

O autismo não possui uma etiologia bem compreendida e seu diagnóstico é totalmente comportamental, enquanto a síndrome do X frágil é um distúrbio em um único gene que causa alterações fenotípicas. Contudo, existem características comportamentais entre o autismo e o FXS que se sobrepõem podendo indicar uma comorbidade.

Sendo assim é necessário realizar a investigação dessas características com o objetivo de diagnosticar de forma precoce a comorbidade e oferecer o tratamento adequado para esses pacientes. Esse fato irá fornecer uma maior qualidade de vida para o paciente e sua família, além de possibilitar a realização do aconselhamento genético bastante importante nesse caso, devido ser uma síndrome hereditária.

Ao realizar a correlação entre o fator genotípico e um fator fenotípico observou-se que a medida que acontece o aumento do tamanho dos alelos ocorre o aumento do escore do questionário CARS, contudo por ser uma amostra reduzida não permite se concluir a existência dessa relação direta. Por isso, é importante enfatizar a necessidade de outros estudos na área com amostras maiores para possuir dados substanciais e assim comprovar a existência da relação entre SXF e o comportamento autístico.

Agradecimentos



Agradeço ao Programa de Iniciação Científica e Tecnológica da Universidade Estadual de Goiás, ao LaGene (SES-GO), ao professor Dr. Marc Alexandre Duarte Gigonzac e a professora Thaís Cidália Vieira Gigonzac pela oportunidade e o auxílio no desenvolvimento desse estudo.

Referências

- ABBEDUTO, L.; McDUFFIE, A.; THURMAN, A. J. The fragile X syndrome–autism comorbidity: what do we really know?. **Frontiers in genetics**, Sacramento (CA), v. 5, n. 355, out. 2014.
- AMANCIO, A. P. **Análise molecular de pacientes com suspeita da síndrome do x-frágil**. 2013. Dissertação (Mestrado em Genética), Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiás.
- AMARAL, L. R.; MELO, H. C. S. Síndrome do X frágil: breve revisão e relato de caso. **Evidência**, Joaçaba, v. 17, n. 2, p. 135-150, jul./dez. 2017.
- CASTILLO, M. M. M. et al. Síndrome del cromosoma X frágil. **Rev Clin Med Fam**, Albacete, v.10, n. 1, p. 54-57, feb. 2017.
- COUTINHO, J. V. S. C.; BOSSO, R. M. V. Autismo e genética: um revisão de literatura. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v.8, n.1, jan. 2015.
- DE OLIVEIRA, A. B. Investigação molecular por PCR da Síndrome do Cromossomo X Frágil em homens com transtornos invasivos do desenvolvimento. **Arq Ciênc Saúde**, v. 11, n. 1, p. 25-8, jan-mar. 2004.
- FILIPOVIC-SADIC, S. et al. A Novel FMR1 PCR Method for the Routine Detection of Low Abundance Expanded Alleles and Full Mutations in Fragile X Syndrome. **Clinical Chemistry**, v. 56, n. 3, 2010.
- GARCIA, A. H. C. et al. Transtornos do espectro do autismo: avaliação e comorbidades em alunos de Barueri, São Paulo. **Psicol. teor. prat.**, São Paulo, v.18, n. 1, p. 166-177, abr. 2016.
- MELLO, A. M. S. R. **Autismo: guia prático**. 4. ed. São Paulo: AMA; Brasília: CORDE, 2005. 103 p.
- ROSOT, N.; FRANCO, V. D. F.; RIECHI, T. I. J. S. A Síndrome do X Frágil e o estabelecimento de fenótipos cognitivo-comportamentais: uma revisão sistemática de literatura. **Ciências & Cognição**, v. 22, n. 1, p. 30-40, 2017.

REALIZAÇÃO





V Congresso de Ensino,
Pesquisa e Extensão da UEG



The Fragile X Clinical & Research Consortium. Consensus of the Fragile X Clinical & Research Consortium on Clinical Practices: Autism Spectrum Disorder in Fragile X Syndrome. Disponível em: <https://www.academia.edu/25838536/Consensus_of_the_Fragile_X_Clinical_and_Research_Consortium_on_Clinical_Practices_Autism_Spectrum_Disorder_in_Fragile_X_Syndrome>. Acesso em: 25 mar. 2017.

REALIZAÇÃO

PRG
Pró-Reitoria de
Graduação

PRP
Pró-Reitoria de
Pesquisa e
Pós-Graduação

PRE
Pró-Reitoria de
Extensão, Cultura e
Assuntos Estudantis



Universidade
Estadual de Goiás