

Caracterização dos Aspectos Clínicos, Comportamentais e Genéticos em Indivíduos na Síndrome do X-Frágil

Lorena Feitosa dos Santos¹ (IC)*, Thaís Cidália Vieira Gigonzac¹ (PQ), Marc Alexandre Duarte Gigonzac¹ (PQ)

lorenafeitosa1996@gmail.com

Universidade Estadual de Goiás – Campus ESEFFEGO - Av. Paranaíba s/n; 74025-030 Goiânia, Brasil.

Objetivo: O estudo teve como objetivo analisar as alterações clínicas e comportamentais em indivíduos portadores da Síndrome do X-Frágil atendidos na rede pública de saúde e correlacionar com as alterações genéticas detectadas. **Metodologia:** Os indivíduos participantes foram encaminhados por médicos assistentes das redes municipal e estadual de saúde ao LaGene (SES-GO), ainda foi realizado exame para o diagnóstico molecular da síndrome através da genotipagem e identificação de expansões trinucleotídeos no gene FMR1. **Resultados:** A amostra do estudo foi composta por 20 indivíduos entre 3 e 18 anos de idade, sendo 13 pessoas do sexo masculino e 7 do sexo feminino, entretanto, apenas 3 pessoas foram efetivos, todos do sexo masculino e portadores do Transtorno do espectro autista (TEA). Dois pacientes apontaram mutação completa e manifestaram deficiência intelectual, no entanto, o terceiro participante apresentou pré-mutação com manifestação de face atípica, porém sem presença de déficit intelectual. **Conclusão:** Concluímos que decorrente dos diferentes fenótipos dos portadores do SXF é importante que haja uma investigação mais criteriosa para esclarecer às alterações clínicas e comportamentais abrangendo suas principais relações as alterações genéticas.

Palavras-chave: Síndrome do X Frágil. Comportamento. Características Clínicas. Alterações genéticas.

Introdução

A síndrome do X frágil (SXF) é uma mutação genética hereditária que acomete o cromossomo x, designa distúrbios de desenvolvimento, bem como, déficit cognitivo, sendo essa a característica mais comum da síndrome (FRANÇA et al., 2011). Todavia, o fenótipo da SXF ainda apresenta outras peculiaridades, tal como, eficiência intelectual e comportamental, cujo grau e anormalidades físicas possuem variações, por exemplo, rosto comprido, orelhas mais proeminentes, macrocefalia e macroorquidismo e ainda, restrição social, ansiedade e dificuldade em manter o



contato visual, além de irritabilidade, hiperatividade e movimentos repetitivos (GARCÍA-NONELL et al., 2008).

A incidência da SXF é mais prevalente em homens, e a causa está relacionada diretamente com a propagação sucessiva de trinucleódeos CGG, o que provoca deficiência da proteína FMR1 (GARCÍA-NONELL et al., 2008). Normalmente, as metilações do triplete CGG são de 5-44, mas quando esses parâmetros são elevados acarretam distúrbios, podendo ser sintomáticos ou assintomáticos, os interligados aos alelos de FMR1. No entanto, os graus são estipulados de acordo com o número de repetições do CGG, por exemplo, indivíduos considerados alelo intermediário, ou seja, que tiveram repetições de CGG entre 45-54, não apresentam sintomas, diferentes daqueles que possuem o alelo da pré-mutação de 55-200, nesse caso, o indivíduo pode apresentar síndrome do tremor, ataxia ou insuficiência de ovário, quando associada ao X frágil. Contudo, ainda existem as metilações completas, decorrente das multiplicações do CGG acima de 200 (SADIC et al., 2010).

Saldarriaga e seus colaboradores (2014) sugerem que as mudanças epigenéticas dispõem a inibição de FMR1 e também impede a produção de FMRP19, decorrente das consecutivas mudanças de nucleotídeos e da estrutura da cromatina. Apesar disso, outros fatores também podem desencadear a inibição do FMR1 nos casos de mutação completa, como a modificação na identificação do gene, por exemplo.

A SXF é diagnosticada através da verificação das multiplicações do CGG, por meio do exame capaz de analisar com precisão os parâmetros da proteína C reatina (PCR) indagado a partir da amostra de DNA (SMITH et al., 2012). É de suma importância que o aconselhamento genético dos portadores e dos indivíduos acometidos seja realizado, visto que as manifestações de déficit intelectual é um dos sinais característicos da síndrome (FELIX, 1998).

Este estudo teve como objetivo analisar as alterações clínicas e comportamentais em indivíduos com Síndrome do X-Frágil atendidos na rede pública de saúde e correlacionar com as alterações genéticas detectadas.

Material e Métodos

Os indivíduos participantes foram encaminhados por médicos assistentes das redes municipal e estadual de saúde ao LaGene (SES-GO). Após esclarecimentos



sobre o projeto, os pacientes foram convidados a participar do estudo e aqueles que concordaram assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Contudo, a amostra do estudo foi composta por 20 participantes. Este estudo atendeu a todos os itens da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) de acordo com o Comitê de Ética em Pesquisas (PUC) no qual o projeto foi aprovado (CAAE: 34828014.9.0000.0037).

Inicialmente foi realizado o exame para diagnóstico molecular da síndrome através da genotipagem e identificação de expansões trinucleotídeos no gene FMR1.

Resultados e Discussão

O estudo utilizou alguns critérios para selecionar os participantes. Foram incluídos os pacientes do Sistema Único de Saúde que tinham sido encaminhados desde o ano de 2014, com diagnóstico clínico de X frágil. Alguns critérios de exclusão foram utilizados, para aqueles que obtinham a ficha de identificação incompleta, além de resultados que não confirmassem a síndrome do x frágil.

Por fim, foram selecionados 20 pacientes para compor a amostra, com variação de idade entre três e dezoito anos, visto que, treze pessoas são do sexo masculino e sete do sexo feminino.

Martins (2005) sugere que a síndrome é mais comum em homens devido a quantidade do cromossomo x, ou seja, indivíduos do sexo masculino possuem apenas um desse cromossomo, enquanto do sexo feminino possuem um par, dessa maneira, se o x apresentar alteração, não haverá um íntegro para compensá-lo, como o que acontece no caso das mulheres. Havendo consenso com França (2011) que afirma que o grau da doença é considerado moderado nos homens, enquanto nas mulheres afetadas o grau apresenta ser leve.

Em estudo feito por Yonamine e Silva (2002) mostrou através da análise genealógica dos homens que eram transmissores da FRAXA, no entanto, sem nenhuma alteração clínica, apresentam a pré-mutação capaz de transmitir a todas as suas filhas, todavia proporcionalmente assintomáticas, entretanto nenhum dos filhos seria afetado. Isso pode ser explicado devido à instabilidade meiótica dos genes que sofrem pré-mutação e posteriormente transformando-se em mutação completa, com base na gametogênese feminina. Portanto, os netos de ambos os sexos desse indivíduo apresentaram o risco em adquirir a SXF, sendo importante



salientar que, quando a criança é afetada a mãe é sempre considerada portadora da pré-mutação.

Boy e seus colaboradores (2011) sabendo que o retardo mental é uma condição causada pela inibição da transcrição do gene FMR1, em uma pesquisa perceberam que o retardo mental está fortemente associado a herança relacionada ao cromossomo x, em todos os indivíduos portadores da SXF.

Apesar de todos os pacientes encaminhados com diagnóstico clínico que indicassem a SXF, somente três desses indivíduos de fato obtiveram alteração genotípica com confirmação genética.

Visto que, todos eles foram do sexo masculino e portadores do Transtorno do Espectro Autista (TEA), dado que dois pacientes apresentaram 249 repetições e outro com 233 repetições, apontando como resultado mutação completa. No entanto, apenas um paciente obteve 134 repetições, indicando assim seus resultados como pré-mutação.

Feito este estudo, foi possível confirmar a alteração genotípica nos pacientes que tinham o diagnóstico clínico, através do LaGene (SES-GO). Contudo, aqueles pacientes com mutação completa, manifestaram deficiência intelectual e ainda associação de estigmas e o histórico familiar, em contrapartida, o paciente com pré-mutação apresentou em sua indicação clínica além da TEA, face atípica, mas não deficit intelectual como os demais.

Por sua vez, Veiga e Toralles (2002) relatam que na SXF indivíduos do sexo masculino sempre apresentam indícios de alteração cognitiva, na maioria dos casos acarretando diminuição do rendimento escolar ou até mesmo deficiência mental demasiada em casos mais graves. Nos casos em que há várias expansões do trinucleotídeos CGG o QI é reduzido, diferente daqueles em que as amplificações não foram tão acentuadas. No período da puberdade, alguns estudos evidenciaram que há uma considerável redução da função cognitiva em indivíduos com QI mais elevado. Apesar disso, ainda questiona-se se o deficit da função cognitiva ocorre de modo progressivo ou se tal declínio surge devido à redução ou paradas no desenvolvimento cognitivo, acentuada em casos de idade mais avançada, restringindo o uso especificam de pensamentos abstratos.

Segundo Chavéz e Chavéz (2007) geralmente os indivíduos da SXF ao nascer manifesta aparência normal, entretanto, a cabeça apresenta circunferência



maior que 50 PC, apontando grau de retardamento psicomotor, dispondo atraso para executar a posição sentada, ocorrendo apenas por volta dos 10 meses, a marcha por volta de 20 meses e a fala também aos 20 meses. As características da tríade clássica são presentes em cerca de 60% dos casos, como face alongada, orelhas grandes e macroorquidismo, além disso, pode haver anormalidades do tecido conjuntivo, gastrointestinal e ainda prolapso da valva mitral, macrocefalia e estrabismo.

Um achado na pesquisa de Gómes e Acosta (2007) mostrou que o quadro clínico associa-se a condição da síndrome, ou seja, nos casos em que ocorre pré-mutação a característica mais frequente é a síndrome do tremor e ataxia, caracterizada por propiciar desorganização neurodegenerativa progressiva aproximadamente a partir dos 50 anos de idade, já nas mulheres com pré-mutação, há relatos que apontam falência ovariana e aumento da chance de menopausa precoce. E nos casos de mutação completa é evidente os aspectos clínicos da doença.

De acordo com Garber, Visootsak e Warren (2008) as características comportamentais das pessoas com SXF assemelham-se com as dos portadores de autismo, portanto é de sua importância se atentar a esses aspectos para determinar o diagnóstico. Caracterizam-se pela defesa tátil e aumento da sensibilidade a estímulos táteis, deficit na habilidade social e socioemocional, além da presença de ansiedade, instabilidade humoral, irritabilidade e hiperatividade. Vale salientar que nas mulheres, os aspectos comportamentais e emocionais podem ser diferentes, visto que apresenta timidez, ansiedade social, prejuízo da linguagem e privação social, em casos de mutação completa. Embora mulheres com pré-mutação também são propensas a ansiedade social.

Considerações Finais

Diante da realização desse estudo, foi possível evidenciar algumas alterações genéticas, características clínicas e comportamentais em indivíduos com indicação da SXF que são encaminhados para confirmar o diagnóstico através de exames genéticos com análise cromossômica, quando há suspeita devido a presença das características clássicas da síndrome ou histórico familiar. No entanto, há diferentes critérios decorrentes dos variáveis fenótipos desses indivíduos, sendo assim,



fundamental uma investigação mais requintada que abrange as principais alterações clínicas e comportamentais associando-as mais profundamente aos tipos de mutação genética, possibilitando dados precisos para o rastreamento clínico da síndrome.

Agradecimentos

Grata ao Programa de Iniciação Científica e Tecnológica da Universidade Estadual de Goiás, ao LaGene (SES-GO), ao professor orientador Marc Gigonzac e à professora Thaís Cidália Vieira Gigonzac pela oportunidade de realizar essa pesquisa, possibilitando agregar conhecimento e novas experiências acadêmicas.

Referências

BOY, R. et al. Síndrome do X frágil: estudo caso controle envolvendo pacientes pré e pós-puberais com diagnóstico confirmado por análise molecular. **Arquivos de Neuro Psiquiatria**, São Paulo, v. 59, n. 1, p. 83-88, março 2001.

CHAVÉZ, C. M. F.; CHAVEZ, F. Síndrome do x frágil. **Revista Cubana de Investigações biomédicas**, v.26 n.1 Havana, jan/mar, 2007.

FÉLIX, T. M.; PINA-NETO, J. P.; Fragile X Syndrome: Clinical and Cytogenetic Studies. **Arquivos de Neuro Psiquiatria**, v. 56, n.1, p. 9-17, 1998.

FRANÇA, D. C.; MARIA, D. M. C.; CORREA, I. P. C.; ABURAD, A. T. T.; AGUIAR, M., H. C. A. **Síndrome do X frágil: relato de caso**, v. 1, n. 1, jan/jul. 2011.

GABER, K. B.; VISOOTSAS, J.; WARREN, S. T. Fragile X syndrome. **European Journal of Human Genetics**, v. 16, p. 666–672, 2008.

GARCÍA-NONELL, C.; RATERA, E. R; HARRIS, S.; HESSI, D.; ONO, M. Y.; TARTAGLIA, N.; MARVIN, E.; TASSONE, F.; HAGERMAN, R. J. Secondary Meical Diagnosis in Fragile X Syndrome with and without Autism Spectrum Disorder. **American Journal of Medical Genetics**, n. 15, p. 1911–1916, 2008.

GÓMEZ, M. K. A.; ACOSTA, A. X. Aspectos gerais da Síndrome do X-Frágil: principal causa hereditária de retardo mental. **Revista Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v.6, n.2, p.197-203, mai/ago, 2007.



MARTINS, M. S. A. Síndrome do X frágil. **Revista Nucleus**, Ituverava, v. 3, n. 2, maio/nov, 2005.

SADIC, S. F.; SAH, S.; CHEN, L.; KROSTING, J.; SEKINGER, E.; ZHANG, W.; HAGERMAN, P. J.; STENZEL, T. T.; HADD, A. G.; LATHAM, G. J.; TASSONE, F. A novel FMRI PCR method for the routine detection of low abundance expanded alleles and full mutations in fragile x syndrome. *Clinical Chemistry*. **Clinical Chemistry**, v. 56, n. 3, p. 399–408, 2010.

SALDARRIAGA, W.; TASSONE, F.; TESHIMA, L., Y. G.; FORERO, J. V. F.; ZAPATA, S. A.; HAGERMAN, R. Fragile X Syndrome. **Colômbia Médica**, v. 45, n. 4, p. 190-8, 2014.

SMITH, E. L.; BARKER, R. T; SELTZER, M. M; ABBEDUTO, L.; GREENBERG, J. S. Behavioral Phenotype of Fragile X Syndrome in Adolescence and Adulthood. **American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities**, v. 117, n. 1, p. 1–17, January, 2012.

VEIGA, M. F.; TORALLES, M. B. P. A expressão neurológica e o diagnóstico genético nas síndromes de Angelman, de Rett e do X Frágil. **Jornal de Pediatria**, Vol. 78, Supl.1, 2002.

YONAMINE, S. M.; SILVA, A. A. Características da comunicação em indivíduos com a síndrome do x frágil. **Arquivos de Neuro Psiquiatria**, v, 60 n. 4 p. 981-985, 2002.