SÍNDROME DO X FRÁGIL: UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA.

Stella Rodriguez Dela Cort[1]

[1]E-mail: stella.delacort@gmail.com

Resumo

A síndrome do cromossomo X frágil é uma síndrome genética que acomete principalmente indivíduos do sexo masculino, é considerada a segunda causa genética mais comum de deficiência mental, ficando atrás da Síndrome de Down. Hereditária é a mais comum. Estima-se que a cada 4.000 crianças nascidas vivas do sexo masculino, uma seja portadora da Síndrome, e que a cada 8.000 crianças nascidas vivas do sexo feminino, uma seja afetada. Embora não sejam especificadas, muitas alterações físicas e cognitivas podem estar associadas à Síndrome, incluindo deficiência mental, dismorfismo facial e mudanças comportamentais. O objetivo deste estudo foi revisar brevemente a literatura disponível acerca da Síndrome do X Frágil. Para tanto, esse estudo não necessita de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa por se tratar de uma revisão de literatura, foram realizadas buscas literárias abrangentes em banco de dados: SCIELO (Scientific Electronic Library Online), PUBMED / MEDLINE (Medical Literature Analysis) e Google Acadêmico, através das palavras chaves. É de suma importância diagnosticar a Síndrome o mais cedo possível, pois não possui cura, para que o paciente receba o tratamento e cuidado necessário que visa melhorar a qualidade de vida e prolongar a vida do paciente. O aconselhamento genético é frequentemente recomendado para evitar futuras ocorrências da Síndrome.

Palavras-chave: Síndrome X Frágil; genética; sinais clínicos.

Abstract

Fragile X syndrome is a genetic disorder that mainly affects males and is considered the second most common genetic cause of intellectual disability, after Down syndrome. Hereditary is the most common. It is estimated that for every 4.000 live-born males, one is a carrier of the syndrome, and for every 8.000 live-born females, one is affected. Although not specified, many physical and cognitive changes may be associated with the syndrome, including intellectual disability, facial dysmorphisms, and behavioral changes. The aim of this study was to briefly review the available literature on Fragile X Syndrome. Therefore, this study does not require approval from the Research Ethics Committee as it is a literature review. Comprehensive literature searches were conducted in databases: SCIELO (Scientific Electronic Library Online), PUBMED/MEDLINE (Medical Literature Analysis), and Google Scholar, using keywords. It is of paramount importance to diagnose the syndrome as early as possible, as it has no cure, so that the patient can receive the necessary treatment and care aimed at improving quality of life and prolonging lifespan. Genetic counseling is often recommended to prevent future occurrences of the syndrome.

Keywords: Fragile X syndrome; genetics; clinical signs.

INTRODUÇÃO

A síndrome do X frágil é a causa mais frequente de retardo mental herdado, afeta principalmente o público masculino e é transmitida geneticamente por mulheres. Estima-se que ocorra 1 caso a cada 4.000 homens e 1 caso a cada 8.000 mulheres (MARTINS et al, 2020). Essa síndrome é transmitida como um traço dominante ligado ao cromossomo X, e a principal causa é a amplificação da repetição de nucleotídeos CGG, na região promotora do gene FMR1 do cromossomo X (AMARAL E MELO, 2017).

Indivíduos com essa síndrome não apenas enfrentam desafios intelectuais, mas também apresentam outros sinais clínicos adicionais que podem auxiliar no diagnóstico clínico, tais como macroorquidia (aumento do volume testicular), pavilhões auriculares grandes e proeminentes, e face alongada e estreita. Em geral, os meninos desenvolvem quadros mais graves do que as meninas. (HAGERMAN et al, 2017). Para o atendimento clínico e acompanhamento a longo prazo destes pacientes é necessária uma equipe especializada e multidisciplinar, proporcionando uma vida mais próxima do normal possível (MARTINS et al, 2020).

O objetivo deste estudo é determinar as características clínicas mais significativas presentes em indivíduos portadores da síndrome do X frágil, também informar sobre diagnóstico molecular e possíveis tratamentos, com o fim de divulgar esta condição para a sociedade científica.

METODOLOGIA

Esse estudo não necessita de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa por se tratar de uma revisão de literatura. A condução da revisão de literatura seguiu uma abordagem cuidadosa e meticulosa. Inicialmente, foram realizadas buscas literárias abrangentes em banco de dados: SCIELO (Scientific Electronic Library Online), PUBMED/MEDLINE (Medical Literature Analysis) e Google Acadêmico. Utilizou-se palavras-chave específicas relacionadas ao tema de interesse. Em seguida, os dados pertinentes foram extraídos dos estudos selecionados, permitindo uma análise detalhada das informações apresentadas.

INCIDÊNCIA

Não existem estudos sobre a incidência desta doença no Brasil, pelo que ela é estimada baseando-se em estatísticas internacionais. Estima-se que ocorra 1 caso a cada 4.000 homens e 1 caso a cada 8.000 mulheres (MARTINS et al, 2020). Apesar de muitos portadores da síndrome enfrentarem déficits intelectuais significativos, aproximadamente 15% dos homens e 70% das mulheres com a mutação completa têm um QI acima de 70. No entanto, eles ainda podem enfrentar dificuldades de aprendizagem ou questões emocionais (FRANCO, 2013).

FISIOPATOLOGIA

Durante o processo de fecundação, o indivíduo herda um cromossomo X da mãe e um cromossomo X ou Y do pai, e isso determinará o sexo do bebê. Na síndrome do X frágil, o cromossomo X quando cultivado revela deleções em suas extremidades (AMARAL E MELO, 2017). Os indivíduos do sexo masculino são tipicamente mais impactados, enquanto as do sexo feminino costumam exibir uma forma menos severa da condição devido à ativação compensatória do cromossomo X não afetado (PROTIC et al, 2022).

Para entender a herdabilidade da Síndrome do X Frágil, é importante considerar que quando um homem é portador do gene, ele transmitirá a pré-mutação a todas as suas filhas, mas não passará o gene aos seus filhos, por sua vez, as filhas transmitirão a pré-mutação a seus filhos. Por isso é essencial consultar um geneticista para realizar um mapeamento genético sempre que houver casos da Síndrome na família (SALDARRIAGA et al, 2014).

SINAIS CLÍNICOS

A apresentação clínica da SXF difere de acordo com o sexo. Os homens são geralmente mais afetados, enquanto as mulheres tendem a apresentar um fenótipo menos grave devido à ativação compensatória do cromossomo X não afetado (PROTIC et al, 2022).

A principal manifestação dessa condição se revela na forma de deficiência mental e retardo cognitivo, afetando significativamente as capacidades de aprendizado, memória, linguagem e adaptação social do indivíduo (AMARAL E MELO, 2017). Em ambos os sexos, oscilações de humor e atitudes agressivas são frequentes, intensificando-se na adolescência e início da vida adulta. A ansiedade

surge especialmente em situações novas, podendo desencadear ataques de pânico. Quase um terço das meninas e a maioria dos meninos com Síndrome do X Frágil apresentam déficits de atenção e hiperatividade, completando o quadro comportamental (ARELLANO et al, 2020).

Indivíduos portadores da síndrome do X frágil do sexo masculino apresentam uma tríade clássica de características físicas que podem se manifestar desde o nascimento até a fase adulta, formada por macroorquidia (aumento do volume testicular) (Figura 1), pavilhões auriculares grandes e proeminentes, e face alongada e estreita (Figura 2). Já indivíduos do sexo feminino são caracterizados apenas pelas duas últimas características citadas (SALDARRIAGA et al, 2014). Nas crianças é observado frequentes otites que dificultam a capacidade de distinguir sons, má oclusão dentária com o palato ogival, transtornos oculares, escolioses, pés planos, prolapso da válvula mitral, mandíbula proeminentes, entre outras características (AMARAL E MELO, 2017).



Figura 1 - Macroorquidia (AMARAL E MELO, 2017).



Figura 2 - Face alongada com orelhas grandes de proeminentes (AMARAL E MELO, 2017).

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

A Síndrome do X frágil apresenta uma ampla gama de variações em seus sintomas. Isso dificulta o diagnóstico, especialmente em crianças, levando a estimativas de que cerca de até 65% dos casos permanecem sem identificação, mesmo em centros de genética de ponta em países desenvolvidos (AMARAL E MELO, 2017).

O diagnóstico em homens era realizado indiretamente pelo método de reação de cadeia polimerase (PCR), uma técnica que amplifica trechos específicos do DNA (Figura 3). No entanto, para as mulheres, essa técnica sozinha não é suficiente. É aí que entram em cena métodos mais precisos, como o southern blot e a hibridização (MARTINS et al, 2020). A combinação dos exames de PCR e Southern blot eleva a confiabilidade do diagnóstico a patamares excepcionais de até 99%. Em suspeitas da síndrome em crianças com retardo mental, o teste de PCR se apresenta como um aliado valioso na triagem inicial, devido a sua rápida execução (FLORIANI et al, 2017).

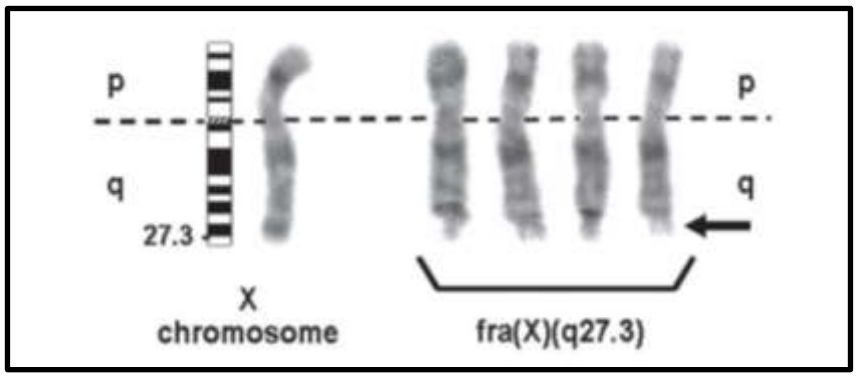

Figura 3 - Cromossomo X normal à esquerda e cromossomo X de indivíduo com Síndrome do X Frágil à direita, região Xq27.3 (seta) em cariótipo (FLORIANI et al, 2017).

Devido a cura para a Síndrome X Frágil ainda não existir, o tratamento é limitado por controle ou amenização dos sintomas associados através do uso de medicamentos como antidepressivos e ansiolíticos (ARELLANO et al, 2020). Diversos autores convergem em um ponto crucial, que é a necessidade de abordagens terapêuticas abrangentes que vão além do tratamento médico e se concentram no desenvolvimento de habilidades sociais, de leitura, de comportamento adaptativo e de apoio. Essas abordagens são realizadas por uma equipe multidisciplinar formada por psicólogos, psiquiatras, neurologistas, fonoaudiólogos, psicopedagogos, terapeutas ocupacionais, fisioterapeutas, entre outros (SALDARRIAGA et al, 2014).

DISCUSSÃO

O presente estudo aborda de forma concisa e informativa a Síndrome do X Frágil, uma condição genética que é a causa mais comum de retardo mental herdado. A transmissão genética da síndrome é explicada como um traço dominante ligado ao cromossomo X. Dentre as características clínicas associadas à Síndrome inclui-se macroorquidia, pavilhões auriculares grandes e proeminentes, e face alongada e estreita, sendo que os meninos desenvolvem quadros mais graves do que as meninas. Além disso, são mencionadas outras manifestações clínicas como agressividade e retardo cognitivo/mental.

Os autores destacam a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para o acompanhamento a longo prazo dos pacientes acometidos pela síndrome. A importância do diagnóstico precoce é ressaltada, pois permite a implementação de intervenções e cuidados adequados para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

A ausência de estudos sobre a incidência da síndrome no Brasil é mencionada, ressaltando a importância de mais pesquisas nesse campo. Portanto, as bases de dados fornecem uma visão abrangente e atualizada sobre a Síndrome do X Frágil, abordando não apenas as características clínicas e genéticas da condição, mas também a importância do diagnóstico precoce e do acompanhamento especializado.

CONCLUSÃO

A Síndrome do X Frágil é uma condição genética complexa que afeta principalmente o público masculino e é transmitida geneticamente por mulheres. Por representar um desafio clínico e emocional para os pacientes e suas famílias, é de suma importância o diagnóstico precoce e o acompanhamento multidisciplinar para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, a importância do aconselhamento genético e da implementação de intervenções terapêuticas adequadas é enfatizada para garantir o melhor prognóstico e desenvolvimento dos pacientes.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento especial ao coordenador do curso Prof Ms. Carlos Eduardo Pires de Campos, que incentivou o desenvolvimento da pesquisa e a análise crítica do conjunto de evidências científicas para a elaboração desta publicação.

BIBLIOGRAFIA

AMARAL, LR; MELO, HCS. **SÍNDROME DO X FRÁGIL: BREVE REVISÃO E RELATO DE CASO.** Evidência, Joaçaba, v. 17 (n. 2), p. 135-150, julho/dezembro de 2017.

ARELLANO, María Jimena Salcedo; et al. **Síndrome X frágil: apresentação clínica, patologia e tratamento.** Gaceta Médica do México, v. 156, p. 60-66, 2020.

FLORIANI, MA; et al. **Relato de um paciente com a síndrome do X frágil identificada de forma inesperada por meio do cariótipo.** J Bras Patol Med Lab, v. 53 (n. 2), p. 108-109, 2017. Disponível em: https://www.scielo.br/j/jbpml/a/FWYQWxNsgf6t6wqdRFYZVJw/abstract/?lang=en.

FRANCO, Victor. **Síndrome de x frágil: pessoas, contextos & percursos.** Edições Aloendro, Évora, 2013.

HAGERMAN, Randi J.; et al. **Síndrome do x frágil.** AVALIAÇÕES DA NATUREZA, PRIMÁRIOS DE DOENÇAS, v. 3, p. 1-19, 29 de setembro de 2017.

MARTINS, Giovana Badan; et al. **Características físicas e bucais na síndrome do X frágil: revisão de literatura.** Revista da Faculdade de Odontologia de Porto Alegre, v. 61 (n. 1), p. 98-104, junho de 2020.

PROTIC, Dragana D.; et al. **Síndrome do X Frágil: Do Aspecto Molecular ao Tratamento Clínico.** Mol. Ciência, 2022. Disponível em: https://www.mdpi.com/journal/ijms.

SALDARRIAGA, Wilmar; et al. **Síndrome X frágil: apresentação clínica, patologia e tratamento.** Colomb Med., v. 45 (n. 4), p. 190-198, 2014.