

X FRÁGIL

Quero saber o que é!



Dia Estadual de Conscientização do X Frágil: 22 de setembro

Semana Estadual de Estudos Conscientização sobre a Síndrome do X Frágil: 22 a 28 de setembro

Para simbolizar nossa Associação foi escolhida a "PIPA" conhecida também como "Pandorga". Ela representa o alçar do vôo, o pulso inicial do vento, que traduz o estímulo necessário para o desenvolvimento de um indivíduo com a Síndrome do X Frágil. Suas cores primárias mostram a necessidade de estarmos sempre evidenciando o que é simples e básico .

Apresentação

Conscientizar é preciso

Motivado pelo desejo de contribuir com o esclarecimento da gente catarinense sobre uma síndrome pouco conhecida, responsável por um grande número de doenças associadas à Deficiência Intelectual e distúrbio da aprendizagem, apresentei projeto de Lei que foi aprovado pela Assembléia Legislativa, estabelecendo a data 22 de setembro o Dia Estadual de Conscientização do X-Frágil e a Semana Estadual de Estudos e Conscientização sobre a Síndrome do X Frágil, de 22 a 28 de setembro.

A cartilha pretende somar-se aos esforços de divulgação desenvolvido pela Associação Catarinense da Síndrome do X Frágil, tendo por finalidade informar sobre a origem, prevenção e sintomas dessa doença genética que atinge um em cada 2 mil homens e uma em cada 4 mil mulheres.

Edison Andriano
Deputado Estadual

LEI Nº 14.786, de 21 de julho de 2009

Procedência: Dep. Edison Andrino
Natureza: PL 360/08
Diário Oficial: 18.652 de 22/07/09
Fonte - ALESC/Coord. Documentação

Institui o Dia Estadual de Conscientização do X-Frágil e a Semana Estadual de Estudos e Conscientização sobre a Síndrome do X-Frágil.

O GOVERNADOR DO ESTADO DE SANTA CATARINA,

Faço saber a todos os habitantes deste Estado que a Assembleia Legislativa decreta e eu sanciono a seguinte Lei:

Art. 1º Ficam instituídos o Dia Estadual de Conscientização do X-Frágil e a Semana Estadual de Estudos e Conscientização sobre a Síndrome do X-Frágil.

§ 1º O Dia Estadual de Conscientização do X-Frágil será comemorado anualmente no dia 22 de setembro.

§ 2º A Semana Estadual de Estudos e Conscientização sobre a Síndrome do X-Frágil será realizada anualmente, no período de 22 de setembro a 28 de setembro.

Art. 2º Caberá à Associação Catarinense da Síndrome do X-Frágil a coordenação das atividades realizadas no

Dia Estadual de Conscientização do X-Frágil e na Semana Estadual de Estudos e Conscientização sobre a Síndrome do X-Frágil.

Art. 3º Esta Lei entra em vigor na data de sua publicação.

Florianópolis, 21 de julho de 2009

LUIZ HENRIQUE DA SILVEIRA
Governador do Estado

Síndrome do X Frágil (SXF) - O que você precisa saber

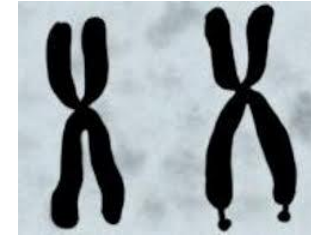
O que é a Síndrome do X Frágil (SXF)?



A Síndrome do X Frágil é a causa conhecida mais comum de deficiência intelectual herdada e uma das causas genéticas do autismo. Ela é causada pela mutação de um gene específico e localizado no cromossomo "X". O gene é chamado de *Fragile Mental Retardation 1* ou *FMR1*. Hoje a expressão retardo mental lê-se deficiência intelectual (DI).

Quando um indivíduo é acometido pela Síndrome do X Frágil, o gene *FMR1* fica comprometido e, por consequência, ocorre a falta ou pouca produção da proteína FMRP (*Fragile Mental Retardation Protein*), fundamental para o desenvolvimento do sistema nervoso e de várias funções cerebrais: intelectual, sensorial, memória, fala, cálculo, social e comportamental. A falta dessa proteína desestabiliza todo o processo cerebral, fazendo com que a pessoa apresente dificuldades intelectuais, atraso no desenvolvimento, problemas de comportamento, problemas emocionais e determinadas características físicas.

Histórico da Síndrome



A SXF foi descoberta na década de 1943, por dois pesquisadores, Martin e Bell. Por esta razão, ainda é conhecida por Síndrome de Martin & Bell. O termo X Frágil foi adotado a partir de 1970 devido à uma fragilidade em uma região específica do cromossomo X. Mas somente em 1991, estudos revelaram que nesta região estava localizado o gene *FMR1*.

O que causa a SXF?



A SXF ocorre quando existe uma mutação no gene *FMR1*. A mutação mais comum observada neste gene se refere ao aumento de repetições das trincas (letras do DNA) Citosina-Guanina-Guanina (CGG), que ultrapassam 200 repetições, impedindo o funcionamento do gene e assim a proteína não é produzida, ou produzida em quantidades muito reduzidas, e com isso, o cérebro

não se desenvolve como deveria. A falta da proteína causa a SXF.

Quais são os sinais da SXF?



Todos os sinais abaixo, ou apenas alguns deles, podem dar indícios na Síndrome do X Frágil:

- ✓ Deficiência Intelectual (leve, moderada ou grave);
- ✓ Atraso nos marcos do desenvolvimento (demora em começar a engatinhar, sentar-se, andar e falar), se comparado a outras crianças;
- ✓ Dificuldades de aprendizagem;
- ✓ Ficam muito ansiosos na presença de muitas pessoas ou novas situações;
- ✓ São sensíveis ao toque (em geral, não gostam de ser tocados);

- ✓ Mordem ou balançam as mãos quando nervosos ou excitados;
- ✓ Déficit de Atenção;
- ✓ Hiperatividade;
- ✓ Dificuldades motoras (principalmente motora fina);
- ✓ Otites recorrentes;
- ✓ Convulsões;
- ✓ Características do espectro autista (evitam contato ocular, fala repetitiva, comportamentos estereotipados).
- ✓ Orelhas proeminentes
- ✓ Na adolescência, apresentam os testículos de tamanho maior que o normal (macroorquidismo)
- ✓ Podem apresentar Deficiência Intelectual na família, sem diagnóstico preciso.

A SXF na Infância



- ✓ Déficit de atenção com ou sem Hiperatividade;
- ✓ Hipotonia (baixo tônus muscular);
- ✓ Atraso na fala;

- ✓ Atraso motor;
- ✓ Dificuldade em interagir;
- ✓ Características de autismo-*like*;
- ✓ Perímetro cefálico aumentado;
- ✓ Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor;
- ✓ Orelhas grandes e ou em abano;
- ✓ Otites recorrentes e convulsões;
- ✓ Terror a barulhos fortes (foguetes, trovões).

Observação: *Muitos destes sintomas podem ser sutis, mascarando a suspeita diagnóstica da SXF nessa fase. E nem sempre todos os sintomas são apresentados em um mesmo indivíduo.*



Na Fase Escolar



- ✓ Atraso do aprendizado: dificuldades na leitura, interpretação, escrita, cálculos;
- ✓ Falta de abstração;

- ✓ Transtorno e déficit de atenção com ou sem hiperatividade;
- ✓ Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor;
- ✓ Dificuldade de manter um tema, fala repetitiva, imitativo;
- ✓ Ansiedade e transtornos obsessivos podem aparecer nesta fase;
- ✓ Sexualidade precoce;
- ✓ Olhar tímido, contato visual diminuído;
- ✓ Transtornos oculares: estrabismo e miopia;
- ✓ Alterações no aparelho osteoarticular (hiperextensibilidade dos dedos, escolioses, pés planos ou chatos, peito escavado);
- ✓ Alterações no aparelho cardiovascular;
- ✓ Movimentos estereotipados;
- ✓ Crises de pânico;
- ✓ Humor instável.

Na Puberdade



Os sintomas físicos se apresentam mais claros e marcantes nesta fase:

Na Puberdade



Os sintomas físicos se apresentam mais claros e marcantes nesta fase:



- ✓ Distúrbio de comportamento e emocional;
- ✓ Timidez excessiva, isolamento social;
- ✓ Transtornos na sexualidade;
- ✓ Macroorquidismo.
- ✓ Rosto alongado e estreito;
- ✓ Orelhas proeminentes e com implantação baixa;
- ✓ Facilidade de captar informações visuais do ambiente (memória fotográfica);
- ✓ Apresentam melhor habilidade para aprender por imitação visual e capacidade para resolver problemas práticos e concretos;

Observação: As características físicas em sua maioria são derivadas de alterações no tecido conjuntivo e são mais pronunciáveis quando o indivíduo atinge a fase da adolescência e adulta. É importante lembrar que cada criança ou indivíduo com SXF possui características próprias. Mesmo entre irmãos poderão apresentar características diferentes.



Indivíduo com Síndrome do X-Frágil (ilustração).

Fonte: http://en.wikipedia.org/wiki/Fragile_X_syndrome

Diferenças entre meninos e meninas



A síndrome do X-Frágil se manifesta clinicamente mais nos homens, por apresentarem somente um **cromossomo X**. Os meninos com a mutação completa apresentam um comprometimento mental significativo ou algum grau de dificuldade intelectual.

Pontos fortes em meninos com SXF



- ✓ Boa percepção para a montagem de peças (como quebra-cabeças), especialmente se for uma imagem conhecida;
- ✓ Visualização utilizando símbolos ou ícones podem facilitar suas respostas verbais;
- ✓ Memória excelente para situações, para programas de TV favoritos, vídeos, músicas ou algo que eles gostem;
- ✓ Capacidade imitativa, uma habilidade que muitas vezes é altamente desenvolvida em meninos e homens com SXF.

Pontos fracos em meninos com SXF



- ✓ Raciocínio lógico e abstrato;
- ✓ Tarefas sequenciais. Estas são difíceis porque os homens com SXF tendem a perceber o todo ao invés de partes individuais;
- ✓ Habilidades quantitativas, incluindo habilidades aritméticas.

As mulheres apresentam duas cópias do gene *FMR1*. Devido o segundo gene contido no outro par ser funcionante, os sintomas poderão ser mais suaves nas meninas. Seus sintomas estão mais vinculados à área de cálculo, timidez, e dificuldade de interagir

socialmente, porém podem apresentar estrabismo e miopia, atraso no desenvolvimento, DI, depressão entre outras.

Observação: Mulheres afetadas não possuem risco de desenvolver FXPOI (Insuficiência Ovariana Primária Associada à SXF, ou Fragile X-Associated Primary Ovarian Insufficiency) como é o que ocorre nas mulheres portadoras.

Pontos fortes em meninas com SXF



- ✓ Vocabulário e compreensão;
- ✓ Memória visual;
- ✓ Leitura e escrita (devido à forte capacidade de memória visual).

Pontos fracos em meninas com SXF



- ✓ Pensamento abstrato;
- ✓ Compreensão das relações espaciais;
- ✓ Processamento de conceitos numéricos.

Estatísticas da SXF

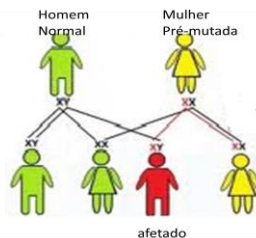


- ✓ A estatística mundial apresenta um quadro de um em cada 3 mil meninos, e uma em cada 6 mil meninas, afetados pela síndrome do X-Frágil;
- ✓ Em relação às mulheres pré-mutadas, elas encontram-se na estimativa de um caso para cada 280. Já os homens, um em cada 800 são pré-mutados;
- ✓ As mulheres pré-mutadas poderão transmitir para outras gerações a alteração do gene *FMR1*, tão bem como expandir o tamanho do gene, gerando um filho ou filha afetada para síndrome.

Como ocorre a transmissão da SXF?



- ✓ Na maioria dos casos, a SXF é transmitida a partir das mães para seus filhos e filhas.



- ✓ As mulheres que apresentam pré-mutação podem possuir o gene estável, podendo passar silenciosamente por muitas gerações sem ter filhos com SXF.
- ✓ Já os filhos meninos de um homem pré-mutado são todos normais, pois o pai passa o cromossomo sexual "Y", mas passará para todas as suas filhas mulheres o gene pré-mutado através do cromossomo X.

Como ocorre a expansão do gene *FMR1*



- ✓ O mecanismo que origina a mutação presente na Síndrome do X Frágil é o aumento do número de cópias de Citosina-Guanina-Guanina (CGG), ou seja, a quantidade de DNA aumentada no local do gene *FMR1*.
- ✓ Nos indivíduos normais, o número de repetições CGG varia de 4 a ~54 cópias e são transmitidos de modo estável ao longo das gerações.
- ✓ As mães de pessoas com SXF em geral, são portadoras da pré-mutação, ou seja, possuem em pelo menos um dos genes *FMR1*, repetições CGG que variam de 55 a 199. Embora apresentem uma alteração no gene *FMR1*, este ainda funciona e produz FMRP. Quando a mãe está nesta faixa de repetições, o gene fica instável e pode se

expandir de 200 á milhares de repetições de CGG causando a SXF.

- ✓ Indivíduos sem a mutação, possuem o gene desmetilado e ativo, produzindo proteína (FMRP) suficiente para o desenvolvimento do cérebro.
- ✓ A mutação completa causa um "desligamento" do gene *FMR1* por um processo chamado de "metilação".

Diagnósticos Associados à Síndrome do X Frágil

Quando um membro da família é diagnosticado com a SXF, outros familiares deverão ser investigados para a mesma doença, incluindo os pais, tios, avós, primos e sobrinhos. Além de investigar indivíduos com SXF, o teste através do DNA poderá mapear quem possui a pré-mutação.

A pré-mutação é hoje conhecida através de duas doenças associadas à SXF:

1) FXPOI - INSUFICIÊNCIA OVARIANA PRIMÁRIA ASSOCIADA À SXF

Ocorre aproximadamente em 22% das mulheres com a pré-mutação do SXF. Pode causar períodos de ausências e/ou irregularidade pré-menstrual, redução da fertilidade ou infertilidade, menopausa precoce e também podem apresentar

disfunção ovariana. Muitas mulheres pré-mutadas são capazes de conceber e de fazer seu planejamento familiar.

Estudos mostram que mulheres que apresentam POI de causa desconhecida tem 1/50 chances de ser uma portadora da SXF.(pré-mutada).

O teste para pré-mutação (pesquisa gene *FMR1*) em mulheres com POI é altamente recomendado.

2) FXTAS - SÍNDROME DE ATAXIA/TREMOR ASSOCIADA À SXF

Condição neurológica que se inicia na fase adulta em aproximadamente de 30% a 40% de homens pré-mutados e de 8% a 16% de mulheres pré-mutadas. Inicialmente é subdiagnosticada, confundindo com doença de Parkinson e Alzheimer. Geralmente o diagnóstico é realizado após conhecimento de um neto ou neta afetado na família. As formas de FXTAS incluem problemas de equilíbrio, tremor, perda da memória, instabilidade de humor ou irritabilidade, declínio cognitivo. Também mostram achados específicos em exame de ressonância magnética (aumento do sinal T2 no pedúnculo cerebelar médio).

Tratamento da Síndrome do X Frágil



Atualmente não existe cura para a SXF, mas existem tratamentos. A intervenção medicamentosa realizada pelo médico (neuropediatra, psiquiatra e pediatra) é muito importante aos indivíduos que apresentam sintomas como: convulsão, hiperatividade, falta de atenção, ansiedade, agressividade, manias ou toques, autismo, etc.

Muitos métodos efetivos estão disponíveis na educação especial em várias formas de terapias. O tratamento multidisciplinar envolvendo psicóloga, psicopedagoga, fonoaudióloga, terapeuta ocupacional, fisioterapeuta, musicoterapeuta poderão minimizar os problemas da doença.

Destaque para a atividade computacional, considerada imprescindível para os indivíduos com SXF.

Novas drogas já estão sendo testadas e podem trazer benefícios aos portadores da SXF em um futuro próximo. Estudos da terapia genética e da psicofarmacologia de medicações específicas direcionadas aos distúrbios intelectivos, emocionais e comportamentais são perspectivas de cura para a Síndrome do X Frágil.

É muito importante começar estas terapias e intervenções o mais cedo possível para ajudar seu filho a alcançar o seu pleno potencial.

Vale ressaltar!

O melhor tratamento para a Síndrome do X Frágil é o diagnóstico precoce e a adoção imediata de medidas preventivas que ajudarão a atenuar alguns sintomas da síndrome e proporcionarão ao paciente condições de qualidade e dignidade de vida.

Como fazer o diagnóstico



O melhor método para se fazer o diagnóstico é pela análise do DNA, que indicará a pré-mutação ou mutação completa, além da genética familiar. Noventa e oito por cento dos exames são realizados por meio da coleta de sangue. Quando necessário, poderá ser realizado pela mucosa oral ou pela raiz do cabelo.

O teste que faz a triagem para descartar a SXF chama-se PCR, em inglês *Polymerase Chain Reaction*, e em português: Reação em Cadeia da Polimerase. Após a triagem, se a suspeita for comprovada é realizado um diagnóstico final através do teste *Southern Blotting*, que detecta o gene com um maior número de CGG (Citosina-Guanina-Guanina).

a) PCR (*Polymerase Chain Reaction*) - é mais preciso para quantificar o número exato de repetições de CGG abaixo de 200, especificamente pré-mutação e pequenas repetições.

b) Southern blot - mede aproximadamente o tamanho da repetição do CGG e irá determinar o estado de metilação do gene *FMR1*. É o exame considerado fiel quando trata-se do diagnóstico de indivíduos afetados e utilizado para maioria das mulheres.

* O cariótipo poderá auxiliar no diagnóstico do indivíduo afetado e na determinação de outras anomalias cromossômicas associadas à deficiência intelectual.

O desconhecimento da síndrome e o fato de seus sintomas serem similares aos de outros quadros clínicos parecem contribuir para que muitos casos mantenham o diagnóstico inconclusivo.

Algumas doenças que podem mascarar a SXF

Autismo, Síndrome de Rett e Síndrome de Tourette, entre outras.

Assessoramento genético



Depois do diagnóstico e confirmação da Síndrome do X Frágil, um profissional especializado em genética orientará o risco de recorrência da SXF, demonstrando as possibilidades para futuras gestações, bem como novas tecnologias a serem utilizadas.

Por exemplo, uma mãe pré-mutada, ao invés de optar pela gravidez natural, pode optar pela fertilização *in vitro*, em que ocorre a seleção de embriões, após a fecundação. Neste caso, são implantados apenas aqueles que não têm a mutação completa, ou seja, a mãe pré-mutada terá filhos sem a SXF.

CONSCIENTIZAR E DIVULGAR A SÍNDROME DO X FRÁGIL É O MELHOR CAMINHO PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO IMEDIATO.



Suporte aos Portadores da SXF

A Associação Catarinense da SXF está estabelecida na Fundação Catarinense de Educação Especial, e tem por objetivo apoiar, incentivar e oferecer estrutura adequada para o desenvolvimento dos portadores da síndrome.

Para saber mais, entre no site da Associação Catarinense da Síndrome do X-Frágil, disponível em: www.xfragilsc.com.br ou xfragilsc@gmail.com, ou ainda pelos telefones: (48)32230229 ou (048)96687805.

Cartilha Elaborada por Ingrid Tremel Barbato e Daiane de Andrade