

SÍNDROME DO "X" FRÁGIL

O QUE DEVEMOS SABER SOBRE ELA

Desde 1975 a Síndrome do "X" Frágil tem sido considerada uma das mais importantes anomalias ligadas ao cromossomo X. Nela está contida a forma mais comum de retardo mental herdado. Seu nome deve-se a presença de um sítio frágil observado no braço longo do cromossomo "X", em sua região terminal (Xq27.3). É observado através de cultura de sangue periférico pelo exame de Citogenética (Análise dos Cromossomos). Esta fragilidade cromossômica é vista geralmente nos meninos (60% dos pacientes só que apresentam). A partir de



Ingrid Tremel Barbato
Bióloga
Florianópolis/SC

drome são bastante heterogêneos. Suas características fenotípicas variam de acordo com a idade, por isso a dificuldade muitas vezes de um diagnóstico clínico. Até a puberdade as características são mais evidentes: orelhas grandes (80% dos adultos), faces alongadas, testículos aumentados (80% dos adultos), hiperextensibilidade das articulações (60%), queixo proeminente, pés planos (50%), perímetro cefálico aumentado.

"Suas características

1992, com o advento da Biologia Molecular, o diagnóstico desta síndrome passou a ter maior precisão (96%) com as técnicas Southern Blot e PCR (Reação de Cadeia da Polimerase). É a segunda síndrome cromossômica mais freqüente após a Síndrome de Down, ou seja um (1) em cada 1500 homens e uma (1) em cada 2500 mulheres são afetadas por esta Síndrome, também chamada de Síndrome de Martin Bell.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS:

Fisicamente os sintomas desta sín-

fenotípicas variam de acordo com a idade (...)"

CARACTERÍSTICAS

COMPORTAMENTAIS:

São heterogêneas também. Na infância a hiperatividade e a falta de atenção nos meninos, e a timidez das meninas é bastante comum. Distúrbio de fala e sinais de distúrbio de comportamento se manifestam. Na fase escolar apresentam além da hiperatividade e distúrbio atencional, o distúrbio de

PEDIATRIA DIA A DIA - mar/jun - 2001 - 15

aprendizado (dificuldades em matemática, na escrita e na leitura). A fala repetitiva, as imitações, maneirismos de mãos, agressividade e dificuldade em manter um tema são comuns. Existe bastante dificuldade para adaptar-se a situações novas. Na Puberdade isolam-se socialmente, agravando a timidez nas meninas, podendo chegar a uma depressão. A intelectualidade diminui. Entre outras, também se encontra a Síndrome da ansiedade, da depressão e transtornos obsessivos. Não sustenta o olhar. Portanto, na maioria das vezes, as características comportamentais são mais evidentes do que as físicas. A qualquer demonstração de atraso

nos fazem acreditar que no momento que entendermos sobre as células que produzem o FMRP, estaremos próximo a cura da Síndrome do X Frágil.

TÉCNICA E MÉTODOS

Hoje, com os genes já bem definidos, FMR1 e FMR2, já podemos fazer diagnósticos concretos para a Síndrome do "X" Frágil. Estes diagnósticos são feitos através de técnicas de Biologia Molecular tais como PCR (Reação de Cadeia da Polimerase) e Southern Blot. Estas técnicas são mais sensíveis e se baseiam na análise de DNA e quando utilizados conjuntamente são capazes

se a mutação completa, ou seja, o paciente afetado.

HERANÇA

As conseqüências dos afetados de seus descendentes são diferentes, dependendo se for o pai ou a mãe o portador da doença. Quando o pai é o portador, ele pode transmitir o cromossomo X a suas filhas, mas nunca para seus filhos. A mãe portadora tem a probabilidade de 50% de transmitir o seu X Frágil a cada um de seus filhos ou filhas. Para melhores esclarecimentos um Aconselhamento Genético deverá ser feito para orientação familiar (investigar possíveis portadores), orientar testes pré-natais, explicar sobre a mutação do gene FMR1, cromossomos, repetições de CGG, metilação e FMRP. É o Geneticista, o profissional que trabalha com a história familiar, explica o padrão de herança, opções de reprodução, e outros possíveis tes-

"Quando o pai é o portador, ele pode transmitir o cromossomo X a suas filhas, mas nunca para seus filhos. A mãe portadora tem a probabilidade de 50% de transmitir

mental e ou dificuldade de aprendizado de etiologia desconhecida e em combinação com algumas das características acima evidenciadas, nos

faz suspeitar que encontramos um indivíduo suspeito para a Síndrome do X Frágil.

O QUE CAUSA A SÍNDROME

A proteína FMRP (fragile X mental retardation protein) é indispensável para o desenvolvimento do sistema nervoso. Pessoas normais possuem a proteína FMRP. Indivíduos com X Frágil não produzem esta proteína, desestabilizando todo o processo cerebral. Esta proteína é que ativa o Gen FMR-1 que se encontra no cromossomo X. Afeta mais os homens que as mulheres, já que as mulheres possuem dois cromossomos X, podendo um X compensar a alteração. O FMR1 (fragile X Mental Retardation 1) é o gene que contém a informação genética de como sintetizar o FMRP. Estudos recentes

o seu X Frágil a cada um de seus filhos ou filhas."

terminar os pacientes normais, e pré-mutados. Não é útil no caso de meninas homozigotas e em casos de afirmação de pacientes afetados. Nestes casos é utilizado finalmente o Southern Blot (mais caro, e mais demorado) mas, é a técnica escolhida para determinar uma mutação completa.

ANÁLISE DOS RESULTADOS

A análise dos resultados baseia-se no número de repetição de CGG (Citosina, Guanina, Guanina), que em indivíduos normais apresentam de 6 a 52 cópias. Uma expansão de 52 a 200 cópias é associado a pré-mutações (quando apresentam sintomas mais suaves) e portadores assintomáticos (muitas mães são pré-mutadas e não apresentam estigmas da síndrome). E quando supera as 200 repetições tem-

de diagnosticar 96% dos casos. As análises feitas são mais fáceis, rápidas e com muita sensibilidade, podendo de-

tes genéticos, além do suporte emocional quando necessário à família, e indica outros profissionais dos quais a criança afetada necessitará.

PROJETOS EM SANTA CATARINA

Barbato I.T. e cols (1999), realizaram o primeiro estudo para determinar a Síndrome do X Frágil em Santa Catarina através de Biologia Molecular. Projetos iniciais na FURB (Universidade de Blumenau), e Univali (Universidade de Itajaí) estão sendo realizados através de questionários prévios em escolas municipais e APAE fazendo uma pré-seleção para em seguida determinar molecularmente estes supostos indivíduos com Síndrome do X Frágil.

PROFISSIONAIS ENVOLVIDOS

Por ser uma Síndrome de tratamento multidisciplinar, vários profissionais deverão estar envolvidos como: médicos, biólogos, pedagogos, psicólogos, psicopedagogos, fonoaudiólogos e fisioterapeutas.