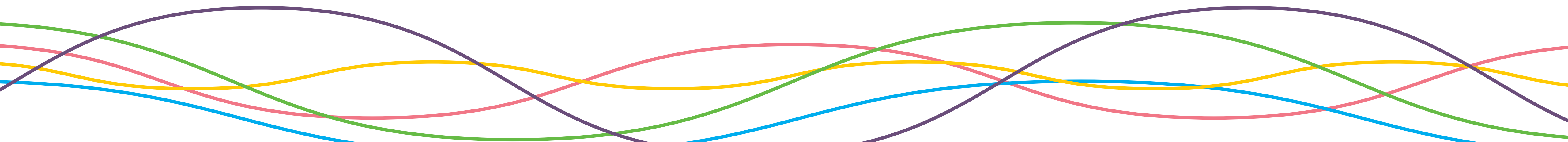


CARTILHA SOBRE A SÍNDROME DO X FRÁGIL



Eu Digo X





UMA SÍNDROME QUE MERECE *atenção e carinho*

A Síndrome do X Frágil – SXF (CID 10 - Q 99.2) é uma condição hereditária e é a principal causa de deficiência intelectual (DI) e de autismo sintomático.

Uma pessoa com a SXF apresenta um conjunto de sintomas relacionados às DIs e também problemas emocionais e comportamentais.

Esta síndrome pode ser identificada por um teste genético e o diagnóstico precoce, aliado ao estímulo e tratamento adequados, têm grande influência no prognóstico destas pessoas.

É importante, também, que as crianças que apresentem diagnóstico para a SXF, contem com a ajuda da escola, com apoio dos professores e educadores e que recebam acompanhamento especializado de profissionais de diversas áreas.

GENÉTICA E *Transmissão*

Quando uma vida é gerada, a mãe e o pai transferem, cada um, a informação genética que vai formar os 23 pares de cromossomos do seu filho. Destes, 22 pares são semelhantes entre si, e numerados de 1 a 22.

O 23º par de cromossomos é o responsável pela determinação do sexo da criança. A mãe sempre transmite o cromossomo X e o pai, dependendo do cromossomo transmitido, determinará se o filho será do sexo masculino (transmissão do cromossomo Y) ou feminino (transmissão do cromossomo X).

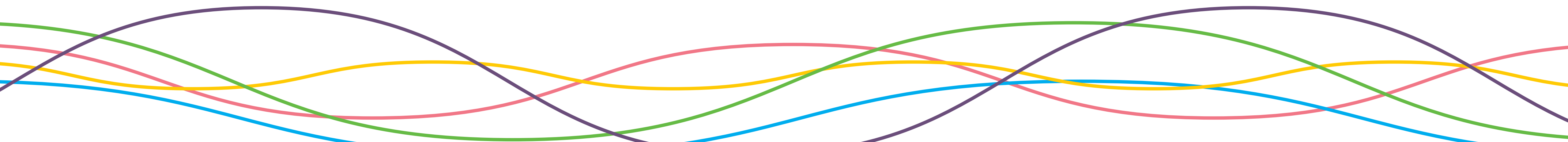
A SXF é uma condição do neurodesenvolvimento que é causada por uma mutação no gene *FMR1* (*fragile x mental retardation 1*), localizado na região Xq27.3 do cromossomo X.

A mutação no gene *FMR1* é caracterizada por uma expansão no número de cópias da sequência de nucleotídeos CCG (Citosina-Guanina-Guanina). Esta expansão de cópias CCG causa a inativação do gene, afetando a produção dos níveis normais da proteína FMRP (*fragile x mental retardation protein*). A falta desta proteína interfere diretamente no desenvolvimento do sistema nervoso, ocasionando o surgimento das características peculiares da SXF.



**CROMOSSOMO
NORMAL**

**CROMOSSOMO COM O
GENE *FMR1* CORROMPIDO**



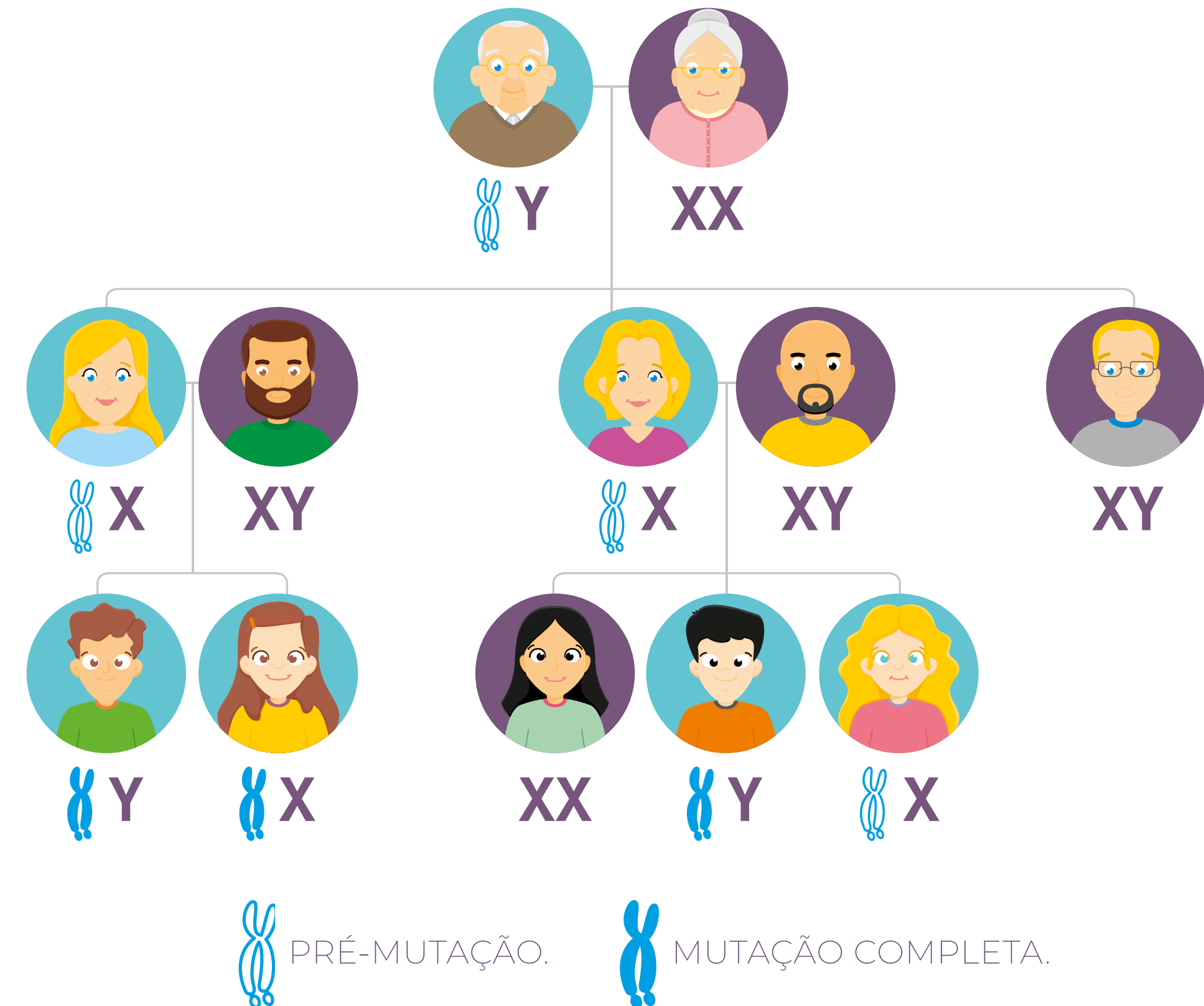
Heredograma

Em pessoas típicas, o número de repetições CGG é estável (de 5 a 44 repetições), com pouca ou nenhuma variação quando transmitida aos filhos. Nos indivíduos afetados pela síndrome, a quantidade de repetições CGG ultrapassa 200 cópias. Isso ocorre devido à instabilidade do número de cópias CGG, que tende a se expandir nos filhos quando a mãe possui quantidade de repetições acima do normal.

No entanto, esta instabilidade não está relacionada apenas ao tamanho das trincas CGG, mas também às características estruturais destas trincas.

Nas pessoas típicas, as repetições CGG são intercaladas por repetições AGG, que variam entre 1 a 3 no gene *FMR1*. Nos indivíduos que apresentam grandes expansões (pré-mutação e mutação completa) existe somente uma ou nenhuma repetição AGG, e isso causa instabilidade da região repetitiva onde está a expansão, fazendo com que a quantidade aumente nos filhos.

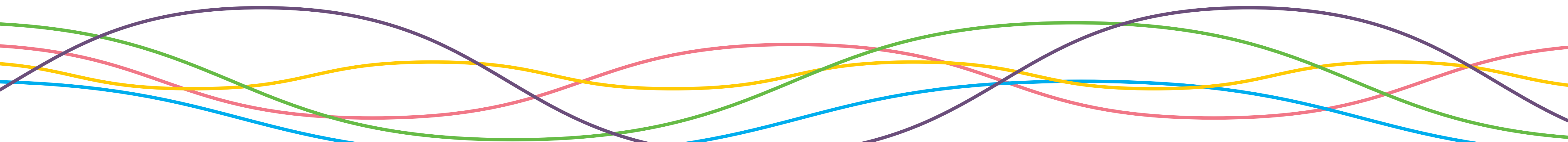
CLASSIFICAÇÃO	Nº DE REPETIÇÕES CGG
TÍPICO	DE 05 A 44
ZONA GRAY (INTERMEDIÁRIA)	DE 45 A 54
PRÉ-MUTAÇÃO	DE 55 A 200
MUTAÇÃO COMPLETA	MAIOR QUE 200



Além disso, a mutação completa do gene *FMRI* está associada a um processo denominado metilação (adição de um agrupamento metil à citosina), que exerce grande importância no silenciamento e regulação dos níveis do gene *FMRI*.

Na SXF ocorre hipermetilação, o que resulta no silenciamento do gene *FMRI*, afetando a produção da proteína FMRP.

Situações mais raras da SXF (1%) envolvem o mosaïcismo celular. Nestes casos, apenas uma parte das células do corpo possui a mutação completa para as repetições CGG, enquanto outras células podem apresentar quantidade variável, inclusive um número normal de repetições.



SINAIS GERAIS DA *Síndrome do X Frágil*

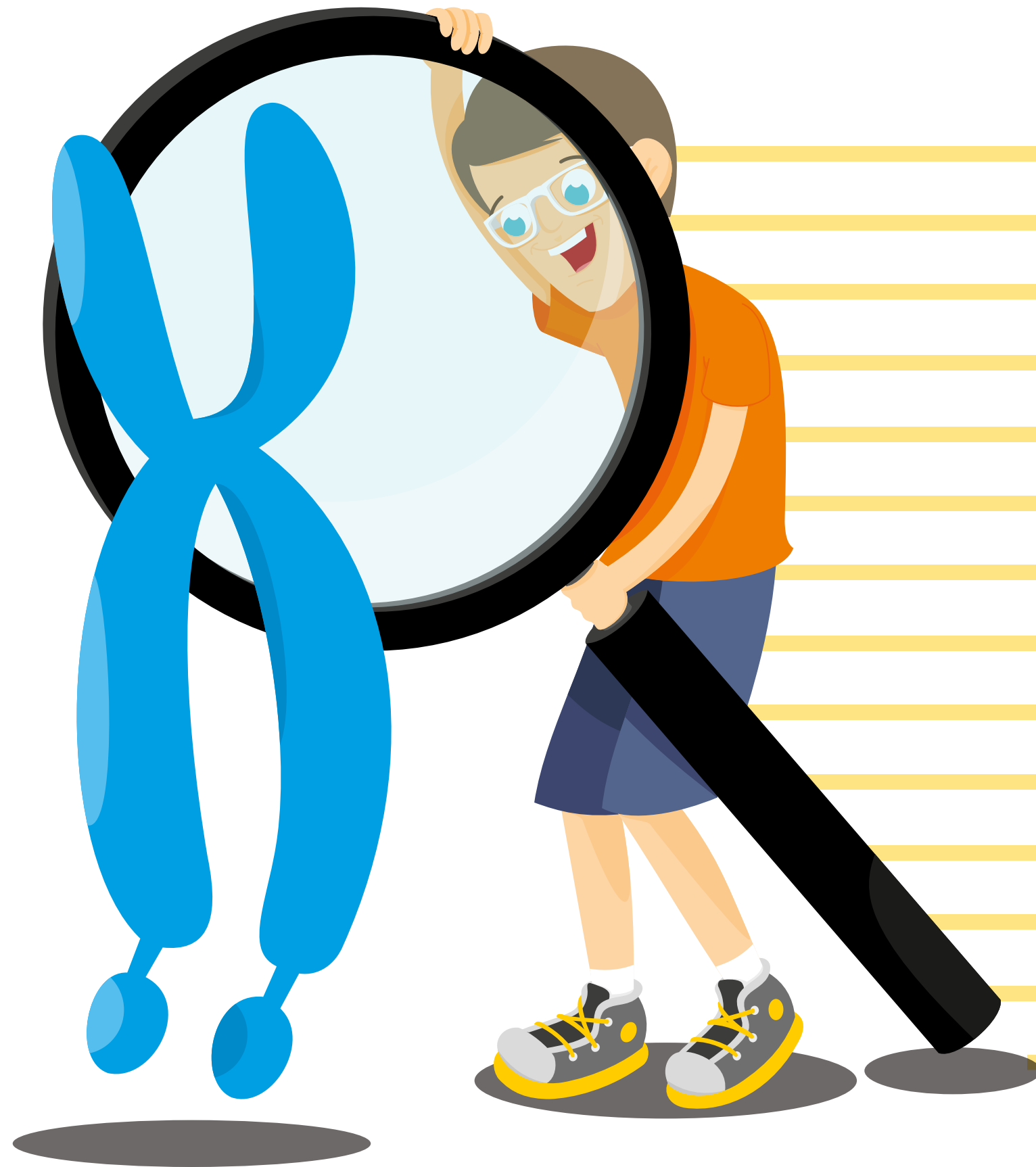
As características dos indivíduos com esta condição são variáveis e existem diferentes graus de comprometimento, dificultando a definição do diagnóstico clínico.

Por isso, em muitos casos, as pessoas com SXF podem receber outros diagnósticos, tais como: Autismo, Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH), Síndrome de Asperger, entre outros.

É importante lembrar que cada pessoa com a SXF possui características próprias. Até mesmo em irmãos gêmeos a síndrome pode se manifestar de maneiras diferentes.



ATENÇÃO A *estes sinais*



- DEFICIÊNCIA INTELECTUAL NA FAMÍLIA SEM DIAGNÓSTICO PRECISO;
- DEFICIÊNCIA INTELECTUAL OU DIFICULDADES NO APRENDIZADO;
- DÉFICIT DE ATENÇÃO COM OU SEM HIPERATIVIDADE;
- ATRASO PARA COMEÇAR A CAMINHAR/ENGATINHAR;
- ATRASO PARA COMEÇAR A FALAR;
- AO FALAR, REPETE E CONFUNDE AS INFORMAÇÕES;
- AO OBSERVAREM AS PESSOAS, IMITAM SEUS MOVIMENTOS;
- DIFICULDADE EM MANTER O OLHAR AO FALAR COM ALGUÉM;
- FACE ALONGADA E MANDÍBULA PROEMINENTE;
- ORELHAS GRANDES E EM FORMA DE ABANO;
- TESTÍCULOS DE TAMANHO MAIOR QUE O NORMAL (MACROORQUIDISMO);
- ARTICULAÇÕES MAIS FLEXÍVEIS QUE O NORMAL (HIPEREXTENSIBILIDADE);
- HÁBITO DE MORDER AS MÃOS (A PONTO DE CAUSAR FERIMENTOS);
- HÁBITO DE AGITAR AS MÃOS.

DIAGNÓSTICO

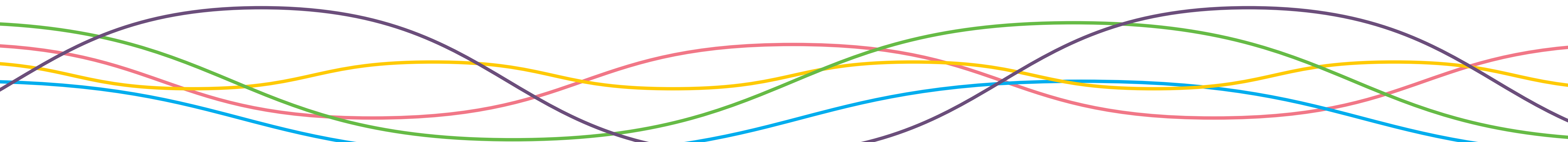
Inicialmente, o diagnóstico era feito somente pela análise do cariótipo (exame citogenético) do indivíduo. Atualmente, essa técnica não é considerada muito segura, pois pode apresentar resultado falso-negativo ou falso-positivo.

Hoje, o melhor método para se obter o diagnóstico da SXF é pela análise do DNA, que indicará o número de repetições CGG (Citosina-Guanina-Guanina) na região do gene *FMR1*.

As tecnologias utilizadas são: PCR (Polymerase Chain Reaction) e Southern Blot.

A maioria dos exames é realizada por meio da coleta de sangue. Quando necessário, dependendo do laboratório, poderá ser realizado pela mucosa oral ou por saliva.

Quando um membro da família é geneticamente diagnosticado com a SXF, os outros familiares deverão ser investigados, incluindo os pais, tios, avós, primos e sobrinhos. Essa investigação requer a participação de profissionais de saúde especializados, para que seja feita de forma correta.



TRATAMENTO

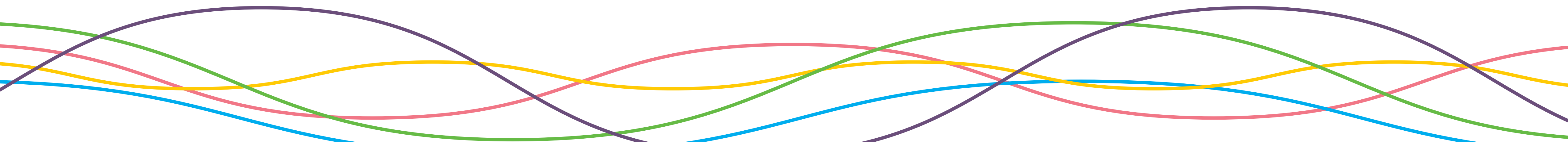
A SXF não tem cura, mas existem diversos tipos de intervenções, terapias e medicamentos para atenuar os sintomas desta síndrome.

A intervenção medicamentosa realizada pelo médico (neuropediatra, psiquiatra ou pediatra) é muito importante para as pessoas que apresentam sintomas como: convulsão, hiperatividade, falta de atenção, ansiedade, agressividade, manias ou toques, entre outros.

Muitos métodos estão disponíveis na educação especial incluindo a fonoaudiologia, terapia ocupacional, psicopedagogia, musicoterapia, entre outros.

ACONSELHAMENTO *genético*

Depois do diagnóstico e confirmação da Síndrome do X Frágil, um profissional especializado orientará sobre o risco de transmissão da SXF, fornecendo esclarecimentos a respeito das possibilidades e recomendações científicas e médicas para futuras gestações.



ESTATÍSTICAS DA *Síndrome do X Frágil*

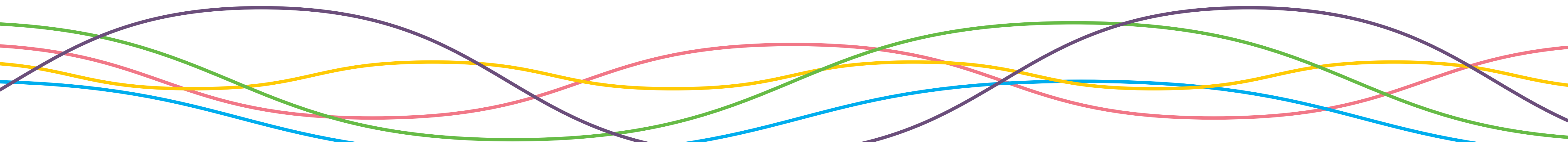
A estatística mundial (Organização Mundial da Saúde/OMS) apresenta um quadro no qual 1 em cada 3.600 meninos e 1 em cada 4.000 a 6.000 meninas são afetadas pela Síndrome do X Frágil (apresentam mutação completa do gene *FMR1*).

Em relação às mulheres com pré-mutação, a estimativa é de 1 caso a cada 256. Entre os homens pré-mutados, a estimativa é de 1 caso a cada 813 (Tassone, et al, 2012).

RESOLUÇÃO NORMATIVA DA ANS

No Brasil, desde 2 de abril de 2008, por meio da Resolução Normativa (RN) 167 da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), a Análise Molecular para a Síndrome do X Frágil faz parte do Rol de Procedimentos da ANS.

Essa normativa apresenta uma listagem clara dos procedimentos em saúde cuja cobertura é garantida a todos os usuários dos planos de saúde brasileiros adquiridos a partir de 2 de janeiro de 1999.



CONDIÇÕES COEXISTENTES DA *Síndrome do X Frágil*

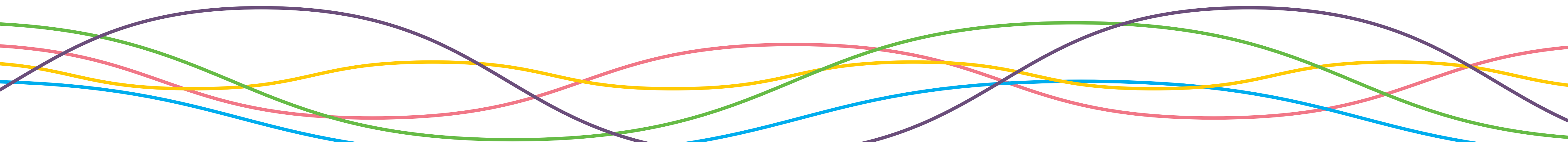
1. FXPOI - INSUFICIÊNCIA OVARIANA PRIMÁRIA

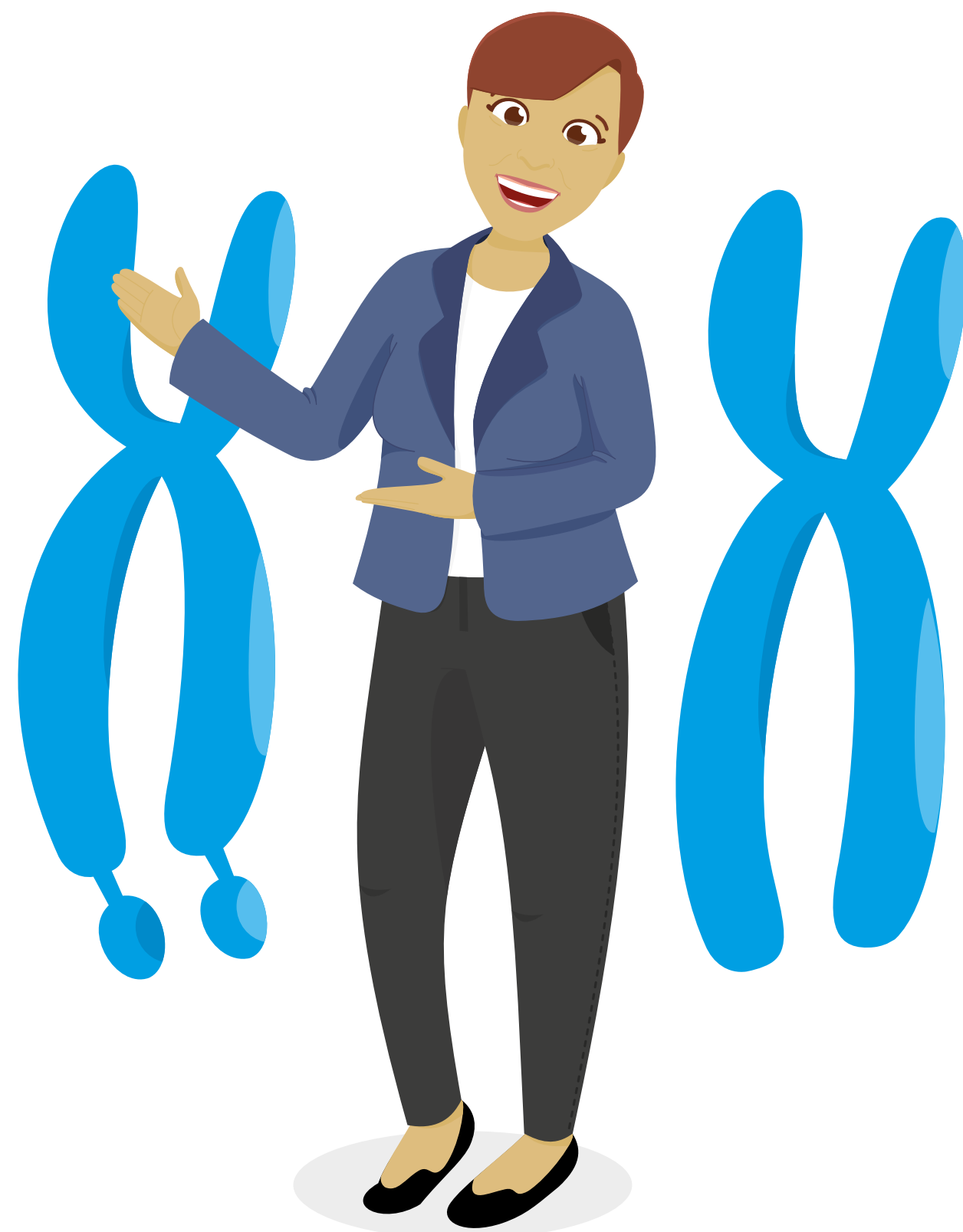
Ocorre em aproximadamente 22% das mulheres com a pré-mutação. Pode causar períodos de ausência e/ou irregularidade menstrual, redução da fertilidade ou infertilidade, menopausa precoce e também disfunção ovariana.

2. FXTAS - SÍNDROME DE ATAXIA/TREMOR

Condição neurológica que se inicia na fase adulta em aproximadamente 30 a 40% dos homens pré-mutados e em 8 a 10% das mulheres pré-mutadas. Inicialmente, as pessoas que apresentavam essa condição eram subdiagnosticadas como portadoras de outras síndromes, tais como doença de Parkinson ou Alzheimer. Por este motivo, é importante investigar esses pacientes para verificar se não possuem expansão de CGG no gene *FMR1*. As formas de FXTAS incluem problemas de equilíbrio, tremor, perda da memória, instabilidade de humor e/ou irritabilidade e declínio cognitivo.

Geralmente o diagnóstico de FXPOI ou FXTAS é realizado após conhecimento de um neto(a) ou até mesmo de algum outro parente de primeiro grau na família que é acometido pela SXF.



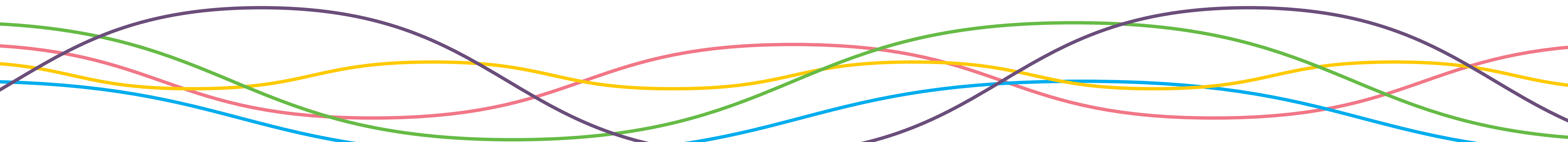


O PROGRAMA *Eu Digo X*

Com o objetivo de promover a divulgação, conscientização e realizar pesquisas sobre a SXF foi criado o Programa Eu Digo X.

O Programa, por meio de parcerias com a sociedade pública e privada, estrutura uma grande rede de conhecimento e pesquisa. Além de promover a troca de vivências, apoia e incentiva a aproximação, cooperação e integração entre familiares, profissionais e voluntários.

Para as famílias que apresentam a SXF, o Programa Eu Digo X oferece apoio e auxílio nos processos de prevenção, rastreamento, diagnóstico, educação, inclusão social e amparo legal.



REFERÊNCIAS

ALLIENDE, M.; AVARENA, T.; VALIENTE, A.; Curotto, B.; MARIA, L.; CORTÉS, F. Tamizaje clínico y análisis de mutaciones en el gen FMR1 en 99 varones con características clínicas del síndrome de X-frágil. Rev. Chil. Pediatr., 2006; 77 (1): 34-42;

CARVALHO, M. Síndrome do X-frágil: guia para famílias e profissionais. Ribeirão Preto: SBC., 2003;

FRANCO, V. Síndrome de X Frágil: pessoas, contextos e percursos. Évora: Aloendro, 2013;

JIRAANONT, P.; KUMAR, M.; HIU-TUNG, T.; ESPINOSA, G.; HAGERMAN, P. J.; HAGERMAN, R. J.; CHUTABHAKDIKUL, N.; TASSONE, F. Size and methylation mosaicism in males with Fragile X syndrome. Expert. Rev. Mol. Diagn., 2017; 17(11): 1023-1032;

SULLIVAN, A. K.; CRAWFORD, D. C.; SCOTT, E. H.; LESLIE, M. L.; SHERMAN, S. L. Paternally Transmitted FMR1 Alleles Are Less Stable than Maternally Transmitted Alleles in the Common and Intermediate Size Range. Am. J. Hum. Genet., 2002; 70: 1532-1544;

TASSONE, F.; IONG, K. P.; TZU-HAN, T.; LO, J.; GANE, L. W.; BERRY-KRAVIS, E.; NGUYEN, D.; MU, L. Y.; LAFFIN, J.; BAILEY, D. B.; HAGERMAN, R. J. FMR1 CGG allele size and prevalence ascertained through newborn screening in the United States. Genome Med., 2012; 4(12): 100.

Elaboração: Luz María Romero e Vanessa Schubert

Revisão do conteúdo técnico: Roberto H. Herai

Projeto gráfico e diagramação: Agência Bebarra

Ilustração: Agnes Lina Tsukuda





www.eudigox.com.br

 Instituto Buko Kaesemodel  programaueudigox

 eudigox  Instituto Buko Kaesemodel

(41) 3156-0309 | (41) 99103-4847

www.institutobukokaesemodel.org.br