

## SÍNDROME DO X FRÁGIL

MARTINS, Maria Sara Abdalla<sup>1</sup>

**RESUMO:** A Síndrome do X Frágil é uma condição de origem genética, considerada a causa mais freqüente de comprometimento intelectual herdado. As pessoas afetadas apresentam atraso no desenvolvimento, problemas de comportamento e, eventualmente, características físicas peculiares. Objetivamos, nesta pesquisa, divulgar para famílias e profissionais, informações sobre o que é a Síndrome do X Frágil, quem pode ser afetado, quais as características físicas, intelectuais, comportamentais, emocionais; o diagnóstico e o tratamento.

**Palavras-Chave:** Síndrome do X Frágil. Retardo mental. FMR1. FMRP. DNA.

### INTRODUÇÃO

Todos os seres humanos são formados por células. No interior destas células há um conjunto de estruturas denominadas cromossomos, onde se encontram os genes que definem nossas características. Sob circunstâncias normais, cada célula do corpo humano contém 46 cromossomos, ou seja, 23 pares de cromossomos. Esses cromossomos consistem no material genético (DNA) necessário para a produção de proteínas para o desenvolvimento do organismo, seja desenvolvimento físico, mental metabólico... enfim, são proteínas responsáveis por todo funcionamento da pessoa. Vinte e dois desses vinte e três pares de cromossomos são iguais no homem e na mulher; mas outro par restante (portanto dois cromossomos) são os chamados cromossomos sexuais, denominados X e Y. Se o embrião tiver a constituição XY será homem e se tiver XX será mulher.

A Síndrome do X Frágil é uma condição genética herdada, produzida pela presença de uma alteração molecular ou mesmo de uma quebra na cadeia do cromossomo X, no ponto denominado q27.3 ou q28, condição esta associada a problemas de conduta e de aprendizagem, bem como a diversos graus de deficiência mental. Apesar desta condição cromossômica ter sido mais precisamente elucidada em maio de 1991, quando se sequenciou o gen responsável pela anomalia, esse ponto frágil do cromossomo X já havia descrito em 1969 por Herbert Lubs, que descobriu a alteração numa família de dois irmãos com retardo mental. No final da década de 70, esta condição foi denominada Síndrome do X Frágil por Grant Sutherland, enquanto as primeiras publicações científicas apareceram no final dos anos 70 (BALLONE, 2000).

<sup>1</sup> Mestre em Educação. Professora na FE/FFCL - Ituverava

Em 13 de maio de 1997, William Greenough e colaboradores (EUA, Bélgica e Holanda) publicam trabalhos que apontam a proteína FMRP como essencial na maturação das sinapses. A falta da proteína parece apenas atrasar o desenvolvimento dos neurônios e, não, danificá-los ou destruí-los.

A doença é muito mais freqüente em meninos que em meninas, talvez porque os homens há apenas 1 cromossomo X, portanto, sendo este X defeituoso, não haveria outro X sadio para compensar como ocorre nas mulheres que têm 2 cromossomos desse tipo. A alteração molecular fundamental desta síndrome se estabelece no gen denominado FMR1. A mutação consiste na repetição de uma seqüência de DNA em maior número que nos indivíduos normais, os quais apresentam de 6 a 54 cópias. Nas pessoas, apenas portadoras dessa anomalia cromossômica, mas sem a doença clinicamente manifesta (normalmente mulheres), esta seqüência se repete de 55 a 230 vezes, e nas pessoas afetadas pela doença, a amplificação aumenta até 4000 cópias (BALLONE, 2000).

Um número intermediário, entre 50 até 200 repetições, caracteriza a pré-mutação e esses indivíduos, em geral, não apresentam sintomas. A pré-mutação pode passar por várias gerações até que se transforme numa mutação completa e apareça uma criança afetada. A mutação, sendo completa, confere a este gen a ausência de seu produto protéico, o FMRP. Esta proteína está presente em muitos tecidos e, mais abundantemente, no citoplasma de neurônios. Ela é também de primordial importância para a conexão sináptica. É muito provável que a causa da deficiência mental produzida por essa doença seja conseqüente à carência dessa proteína na junção sináptica.

Um homem portador, mesmo que não apresente problemas intelectivos, transmitirá a pré-mutação a todas as suas filhas, mas a nenhum de seus filhos. Suas filhas, mesmo sem alterações físicas, intelectivas e emocionais, poderão ter filhos, netos, bisnetos com problemas, pois serão portadoras (HENRIQUES, 1999).

Cada filho ou filha de mulher portadora tem 50% de chance de herdar o gene. Mas se ela for afetada, apresentando retardo mental, a possibilidade de ter filhos também afetados será maior.

## **1 CARACTERÍSTICAS FÍSICAS**

Segundo Carvalho (2003), pessoas afetadas pela Síndrome do X Frágil gozam de boa saúde e sua aparência pode ser semelhante à de outras pessoas.

---

Recém-nascidos não apresentam indícios de aparência física que antecipem uma suspeita precoce da SXF. Apresentam macrocefalia (perímetro da cabeça maior que o normal) e hipotonia (baixo tônus muscular), podendo esta se revelar, por exemplo, na falta de força para sugar na mamada (HENRIQUES, 1999).

**Crianças maiores evidenciam:**

. Atrasos no desenvolvimento psicomotor, com aquisição de posturas (sentar-se, pôr-se de pé, andar); dificuldades na coordenação de movimentos amplos e finos, inclusive nos requeridos pela motricidade oral para articular a fala.

. Otites médias freqüentes e recorrentes, podendo produzir alterações que dificultam a percepção dos sons na aquisição da fala: palato ogival (céu da boca muito alto) – má oclusão dentária – transtornos oculares (estrabismo, miopia) – alterações em estruturas e funções cerebrais – convulsões e epilepsia.

. Outros sintomas: alterações no aparelho osteoarticular (hiperextensibilidade dos dedos, especialmente das mãos; escolioses; pés planos ou chatos; peito escavado); alterações no aparelho cardiovascular (prolapso da válvula mitral; leve dilatação da aorta ascendente); pele fina e suave nas mãos. (HENRIQUES, 1999).

**Jovens e adultos podem apresentar:**

. Rosto alongado e estreito com leve projeção da mandíbula para frente.

. Orelhas proeminentes ou de tamanho maior que o normal, com implantação mais baixa.

. Macrorquídia (aumento do tamanho dos testículos pós-transtornos endocrinológicos) após a puberdade.

As três últimas características assinaladas são as manifestações físicas mais marcantes da síndrome, na adolescência, principalmente, em homens (HENRIQUES, 1999).

Nas mulheres, segundo alguns autores é freqüente encontrar meninas com a síndrome, mas clinicamente normais ou quase normais, sendo a causa da maior parte das consultas, as dificuldades de aprendizagem e/ ou de conduta. O prognóstico intelectual depende da porcentagem de células afetadas. Se, por exemplo, apenas 4% das células são afetadas a criança terá uma intelectualidade normal. De um modo geral, pode-se dizer que a maioria das meninas são assintomáticas (dois terços). Alguns estudos apontam que 1 entre 259 mulheres de todas as raças é portadora de cromossomo X frágil e, embora assintomáticas (sem

sintomas), essas mulheres podem passar esse gen aos filhos homens, os quais têm probabilidade muito grande de manifestar a doença (BALLONE, 2000).

As pessoas com a Síndrome do X Frágil são férteis, podendo ter filhos. Entretanto, homens e mulheres com retardo mental significativo, raramente se reproduzem em decorrência de suas limitações sociais e cognitivas. A menopausa precoce ocorre com cerca de 24% das mulheres portadoras de pré-mutação. Elas devem ser alertadas para essa possibilidade, tanto para acompanhamento médico como para nortear seu planejamento familiar (CARVALHO, 2003).

## **2 CARACTERÍSTICAS FÍSICAS**

Alterações na conduta, mesmo sendo inespecíficas da SXF, podem tornar-se importantes suspeitas para identificar seus primeiros sinais. Elas requerem, contudo, observação e interpretação cuidadosas. Por exemplo, um indivíduo com SXF pode alterar seu comportamento num ambiente que mobilize a sua hipersensibilidade a estímulos visuais, ruídos, odores e a estímulos táteis, incluindo textura de alimentos (HENRIQUES, 1999).

São freqüentes manifestações como:

- . Hiperatividade e pouca capacidade de atenção.
- . Movimentos estereotipados, principalmente nas mãos, com ações repetitivas de mexer em determinados objetos, bater, morder as próprias mãos, etc.
- . Condutas do tipo autista, porém mais intencionais na comunicação com o ambiente e que, geralmente, desaparecem com o crescimento.
- . Ansiedade social e resistência a mudanças no ambiente, podendo ocorrer crises de pânico.
- . Traços de excessiva timidez e inibição social.
- . Contato ocular escasso.
- . Humor estável, pode ser alegre e sorridente e ter dificuldade para controlar condutas. Outras vezes são explosivas apresentando agressividade verbal ou física (principalmente em homens adolescentes e jovens adultos).

Estudos têm revelado que as mulheres levemente afetadas, principalmente, se forem mães de filhos também afetados, tendem a sofrer de instabilidade de humor, ansiedade e depressão, com dificuldade nas relações interpessoais (HENRIQUES, 1999).

## **Alterações da fala e linguagem**

Para Ballone (2000), muitas crianças portadoras de Síndrome do X Frágil apresentam alterações da fala e da linguagem. A maioria delas não consegue elaborar frases curtas antes dos 2 e meio anos de idade. Normalmente a alteração da linguagem é detectada antes mesmo do diagnóstico da Síndrome do X Frágil. As alterações comuns da fala incluem a ecolalia (repetição de fonemas).

Características da fala, segundo Ballone (2000):

- . Fala rápida.
- . Ritmo desordenado.
- . Dispraxia oral.
- . Volume alto.
- . Habilidade sintática preservada.
- . Dificuldade na relação semântica (temporal, seqüencial conceitual, inferências).
- . Boa capacidade imitativa de sons.
- . Bom senso de humor.
- . Uso freqüente de frases automáticas.

## **3 CARACTERÍSTICAS COGNITIVAS**

Os graus de deficiência das crianças portadoras da Síndrome do X Frágil são muito variadas. Os graus mais leves são compatíveis com boa habilidade verbal e apreensão rápida dos estímulos ambientais, conseqüentemente, a aprendizagem nesses casos é boa.

Normalmente, as meninas com essa síndrome podem ter um funcionamento mental absolutamente normal e acompanham a escola sem maiores dificuldades. Apenas alguns dos meninos afetados têm essa sorte. Praticamente todos os meninos afetados apresentam algum comprometimento intelectual (THEOBALD et al., 1987; SOBSKY et al., 1994; HAGERMAN, 2002; citados por CARVALHO, 2003). Estudos sobre as características das mulheres com Síndrome do X Frágil mostram que, aproximadamente, metade delas não apresenta comprometimento intelectual. Quando há comprometimento, geralmente, encontramos inteligência limítrofe ou deficiência mental leve (HAGERMAN et al., 1992; MAZZOCCO et al., 1993; STEINBACH et al., 1993; RIDDLE et al., 1998; citados por CARVALHO, 2003).

O aprendizado dos portadores da Síndrome do X Frágil com retardo mental dá-se predominantemente, por estimulação visual e a maioria deles têm dificuldades variáveis para a solução de problemas. Apresentam dificuldades significativas em reter informações, principalmente, as que dependem de processamento auditivo, seqüencial e analítico ou de assimilar ações abstratas ( como as requeridas pela leitura/escrita: perceber, relacionar e fixar seqüências na estrutura de sons e letras com significado); resolver situações-problema mais abstratas e complexas; generalizar e aplicar informações em situações novas.

O aprendizado, tanto em casa como na escola, exige muita paciência e persistência de todos os envolvidos, sobretudo da crianças. Os fracassos verificados em determinadas situações, às vezes, dependem mais diretamente das condições ambientais e emocionais daquele momento do que propriamente da capacidade intelectual do indivíduo.

É fundamental enaltecer os pontos fortes das pessoas com X frágil e comemorar as pequenas conquistas diárias. Elas aprendem melhor em processos simultâneos (gestalt) do que em processos seqüenciais. É mais fácil perceber o conjunto, para depois começar a entender as partes (SCHARFENAKER et al., 2002; citados em CARVALHO, 2003).

#### **4 DIAGNÓSTICO**

As pessoas com a Síndrome do X Frágil, na maioria das vezes, não são identificadas pelas suas características clínicas. O teste laboratorial para o diagnóstico da síndrome está indicado sempre que a pessoa tiver comprometimento intelectual de causa desconhecida, seja menino ou menina. Sua incidência estimada é 1 em cada 2000 pessoas. Com alto grau de retardo mental, ela atinge aproximadamente 1 em cada 1250 homens e 1 em 2500 mulheres (países desenvolvidos). No Brasil, não há estatísticas formais. Consta-se, porém, um freqüente desconhecimento dessa causa de comprometimento mental, tanto por parte de profissionais da área da saúde como da educação e, conseqüentemente, por parte da população em geral. Portanto, não é rara. É pouco conhecida e diagnosticada, já que sua investigação, comprovação e descrição científicas são recentes.

De acordo com Henriques (1999), o diagnóstico tornou-se mais preciso a partir de 1991, quando o gene *fmr1* foi descoberto. Com base em estudo molecular (DNA), identifica o número de cópias CGG deste gene. Este teste pode ser prescrito por qualquer médico. É realizado através de uma amostra de sangue encaminhada para análise em laboratórios de

---

genética, especializados em diagnóstico molecular. Este teste identifica tanto portadores de pré-mutação como de mutação completa.

A expressão X Frágil deve-se a uma anomalia causada por um gene defeituoso localizado no cromossomo X que, por sua vez, passa a apresentar uma falha numa de suas partes. O X está presente no par de cromossomos que determinam o sexo (XY nos homens e XX nas mulheres).

O exame pré-natal também é possível, sendo recomendado quando existe diagnóstico confirmado na família, e sabe-se que a gestante é portadora da pré-mutação. O estudo do DNS das células das vilosidades coriônicas permite o diagnóstico de fetos portadores da mutação completa no primeiro trimestre de gestação.

Pelo fato de os sintomas da SXF serem bastante sutis, especialmente em crianças pequenas e, devido à sua alta frequência entre a população, profissionais especializados recomendam a prova do X-Frágil para avaliar ou reavaliar casos de atraso de desenvolvimento e retardo mental de origem desconhecida.

Os sintomas desta anomalia são similares a outros quadros clínicos, o que contribui para que os diagnósticos se mantenham obscuros e imprecisos.

No caso da SXF, a família pode identificar a origem dos problemas e melhor compreendê-los para buscar tratamentos mais específicos. O assessoramento e o aconselhamento genético, logo após a confirmação da doença, são auxílios decisivos para um casal planejar seu futuro, sabendo dos riscos de transmissão (HENRIQUES, 1999).

## **5 TRATAMENTO**

Na Síndrome do X-Frágil, a prevenção é o melhor tratamento. Em termos de prevenção, é muito importante saber que todas as pessoas que têm o gene FMR1 alterado, mesmo aquelas sem sintomas aparentes, correm o risco de transmitir essa alteração genética para seus descendentes (CARVALHO, 2003).

As intervenções de atendimentos especializados podem minimizar os problemas desta anomalia; mas os custos dos diversos atendimentos requeridos pelos seus sintomas são elevados em todos os níveis, seja para a família ou para os próprios serviços especializados.

Henriques (1999) afirma que, dependendo do caso, são realizados diversos tratamentos ao longo das etapas de desenvolvimento de um indivíduo afetado. Eles envolvem acompanhamento clínico em diversas especialidades, com ênfase nas áreas de:

- . Acompanhamento pediátrico, neurológico e/ou psiquiátrico;
- . Estimulação precoce para o desenvolvimento da área psicomotora;
- . Atendimento fonoaudiológico, para aquisição da fala (motricidade oral / fonoarticulação), desenvolvimento e organização da linguagem oral e escrita;
- . Psicoterapia familiar e/ou individual;
- . Atendimento psicopedagógico clínico (para os transtornos de aprendizagem, organização e desenvolvimento do potencial intelectual);
- . Educação escolar especial ou regular;
- . Terapia ocupacional e outros.

A Mediccation Guide for Fragile X Syndrome (TRANFAGLIA, 1996, citado em CARVALHO, 2003) é um guia de medicamentos disponíveis para o tratamento dos sintomas frequentes na Síndrome do X Frágil. O autor considera decisiva a conjugação de quatro itens na escolha do medicamento; se o medicamento é eficaz no combate aos sintomas; se é seguro em relação a efeitos colaterais; se o custo do medicamento não inviabiliza o tratamento e se ele pode ser facilmente ministrado.

Terapias especiais e estratégias de ensino podem ajudar as pessoas afetadas a melhorar o seu desempenho, facilitando a conquista da independência que lhe for possível.

Os recursos de informática em multimídia podem ser adaptados para facilitar a via estimulação visual e auditiva que essas pessoas necessitam para melhor desenvolver suas aprendizagens. O uso do computador influencia na área da linguagem (fala, leitura, escrita), nas habilidades de raciocínio. Tem a vantagem de apresentar inúmeras vezes a atividade desejada, não requer a constante interação com outra pessoa, e possibilita ir além da proposta inicial quando houver interesse.

Os pais ficarão surpreendidos pela desenvoltura das crianças com X Frágil diante de um computador, a facilidade com que elas guardam as senhas e descobrem atalhos.

A dificuldade em lidar com estímulos excessivos pode levar a comportamentos inadequados como agitar as mãos, fala repetitiva e irritação, mesmo em situações em que suas habilidades cognitivas são suficientes para um bom desempenho.

Educadores e terapeutas devem: minimizar estímulos que não sejam tão importantes naquele momento; dividir as atividades em blocos de acordo com seu tempo de atenção; reduzir a necessidade de contato visual e informar a criança sobre mudanças na sua rotina.

Pessoas afetadas pela Síndrome do X Frágil tendem a imitar, portanto é imprescindível que se dê um modelo adequado. Elas se sentem bem quando a rotina é seguida. É certo que

não se pode exigir além de seu potencial, mas se tem verificado que este potencial em geral é maior do que se imagina.

## 6 PERSPECTIVAS DE CURA

Atualmente, ainda não há cura para a SXF, diversos centros de pesquisa investigam as causas e possíveis soluções para a Síndrome do X Frágil:

- . A terapia genética estuda a possibilidade de inserir no cromossomo X um gene perfeito, substituindo o gene FMR1 alterado.
- . Na terapia de reposição, a proteína FMRP viria de uma fonte externa.
- . Estudos recentes buscam a possibilidade de reativar o gene FMR1.
- . A psicofarmacologia focaliza o uso de medicamentos mais específicos para atenuar ou eliminar os sintomas da síndrome.

Hoje, o tratamento considerado mais eficaz é aquele que, considerando uma abordagem multidisciplinar, pode combinar atendimentos terapêuticos, educação especial e uso de medicamentos de acordo com as necessidades específicas de cada indivíduo (CARVALHO, 2003).

## REFERÊNCIAS

AXFRA – Associação x frágil do Brasil. **Características intelectuais**. Disponível em: <file:// A:\características%20intelectuais arquivos\car intelectuais.htm>. Acesso em 19/08/2005.

BALLONE, G.J. **Síndrome do X Frágil**. In: PSIQWEB, psiquiatria geral. Disponível em <http:// [www.Psiqweb.med.br/infantil/xfrag.htm](http://www.Psiqweb.med.br/infantil/xfrag.htm)>. Acesso em 19/08/2005.

CARVALHO, M. **Síndrome do X Frágil**: guia para famílias e profissionais. Ribeirão Preto: SBG, 2003.

HENRIQUES, L. **Síndrome do X Frágil**.. Disponível em <file://A:Síndrome%20do%20x - frágil htm>. Acesso em 19/08/2005

MORGANTE, A.V. A síndrome do cromossomo X Frágil. In: Estudos avançados. São Paulo: USP, já. 1997 (Coleção Documentos Série Especial de CONFERÊNCIAS Temáticas, 1-3).