



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS**  
**ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA**  
**CURSO DE MEDICINA**

**BEATRIZ VIEIRA CARRIJO**

**GUSTAVO BATISTA OLIVEIRA**

**ASPECTOS GENÉTICOS E CLÍNICOS DA SÍNDROME DO X FRÁGIL: UM  
RELATO DE CASO**

**GENETIC AND CLINICAL ASPECTS OF FRAGILE X SYNDROME: A CASE  
REPORT**

**Orientador:** Prof. Dr. Marc Alexandre Duarte Gigonzac

**GOIÂNIA**

**2023**

**BEATRIZ VIEIRA CARRIJO**

**GUSTAVO BATISTA OLIVEIRA**

**ASPECTOS GENÉTICOS E CLÍNICOS DA SÍNDROME DO X FRÁGIL: UM  
RELATO DE CASO**

**GENETIC AND CLINICAL ASPECTS OF FRAGILE X SYNDROME: A CASE  
REPORT**

Trabalho de Conclusão de Curso, como componente  
avaliativo do curso de Medicina da PUC GOIÁS.

**Orientadora:** Doutor Marc Alexandre Duarte  
Gigonzac

**Orientados:** Beatriz Vieira Carrijo e Gustavo Batista  
Oliveira

**GOIÂNIA**

**2023**

## SUMÁRIO

<b>Resumo .....</b>	<b>3</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>4</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>5</b>
<b>2. RELATO DE CASO .....</b>	<b>7</b>
<b>3. DISCUSSÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>4. CONCLUSÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>5. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>14</b>

## **Resumo**

Atualmente, as doenças geneticamente herdadas estão sendo foco de diversos estudiosos da área da saúde, isso ocorre devido ao difícil diagnóstico e tratamento dessas patologias. Entre elas, destaca-se a Síndrome do X-Frágil (SXF), que é a principal causa de deficiência intelectual herdada no mundo. Trata-se de uma doença causada por uma expansão da sequência de repetição CGG no gene FMR1 no cromossomo X. Essas modificações geram uma série de novas alterações que acarreta na falta de produção do mRNA, o que causa as diversas manifestações percebidas nessa síndrome. Desta forma este trabalho consiste em dois relatos de caso relacionado ao aconselhamento genético em dois pacientes, que são meio irmãos, ambos portadores da SXF. No qual, será feito um acompanhamento através da análise dos prontuários e pela realização de entrevistas com os pacientes, além de análises de referências e estudos que reforçam as informações do presente estudo. O estudo será desenvolvido através do acompanhamento dos pacientes que realizam aconselhamento genético no núcleo de genética do Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santilo (CRER), uma instituição especializada em reabilitar e readaptar a pessoa com deficiência, no município de Goiânia-Go. Com isso, tem-se o intuito de compreender melhor esta síndrome, as suas diversas formas de apresentação, o diagnóstico, o tratamento, possíveis ações reabilitativas, o impacto em relação a saúde pública e as consequências biopsicossociais nos pacientes. Podendo, desta forma, ajudar os profissionais da área da saúde que lidam, ou possam porventura, lidar de pacientes com essas condições e garantir uma melhor qualidade de vida aos portadores da SXF.

**Abstract**

Currently, genetically inherited diseases are the focus of several health researchers, this is due to the difficult diagnosis and treatment of these pathologies. Among them, Fragile X Syndrome (FXS) stands out, which is the main cause of inherited intellectual disability in the world. It is a disease caused by an expansion of the CGG repeat sequence in the FMR1 gene on the X chromosome. These modifications generate a series of new changes that result in a lack of mRNA production, which causes the different manifestations seen in this syndrome. This work consists of two case reports related to genetic counseling in two patients, who are half brothers, both carriers of FXS. In which, monitoring will be carried out through the analysis of medical records and interviews with patients. The study will be developed by monitoring patients who undergo genetic counseling at the genetics center of Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santilo (CRER), an institution specialized in rehabilitating and readapting people with disabilities, in the municipality of Goiânia-Go. With this, the aim is to better understand this syndrome, its different forms of presentation, diagnosis, treatment and possible rehabilitative actions. In this way, it can help healthcare professionals who deal, or may potentially deal with, patients with these conditions and guarantee a better quality of life for people with FXS.

**Palavras-chave:** Aconselhamento Genético, Síndrome do Cromossomo X Frágil, Relatos de casos.

## 1. INTRODUÇÃO

As alterações genéticas são um grupo de doenças cada vez mais estudadas, seja por fatores ligados à sua patologia, ao seu difícil tratamento, a incidência cada vez maior ou ao impacto causado no meio social. São causas recorrentes de limitações físicas e psíquicas, como por exemplo a deficiência intelectual. (SANTOS; 2020).

No que concerne à deficiência intelectual, a principal causa herdada dessa deficiência é a Síndrome do X-Frágil. Estima-se que a cada 4000 crianças nascidas vivas do sexo masculino, uma seja portadora da Síndrome, e que a cada 8000 crianças nascidas vivas do sexo feminino, uma seja afetada. (ROSSO; 2012). E, por isso, apresenta-se como importante objetivo de estudo no mundo todo, com intuito de melhor compreendê-la e suas diversas condições clínicas envolvidas e descobrir novos recursos para o auxílio de pacientes portadores de tal síndrome. (DO AMARAL; 2017)

A Síndrome do X-Frágil (SXF) é uma condição monogênica ligada ao X e está associada à uma expansão da sequência de repetição CGG no gene FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1) no cromossomo X (KAMGA; 2020). O FMR1 tem 38 quilobases (kb) e 17 exons, havendo, no primeiro deles, uma região polimórfica de repetições de trinucleotídeos CGG que não é transcrita. Essa alteração caracteriza uma nova classe de mutações. (FERREIRA; 2019). A falta da produção de mRNA, produto desse gene, será responsável pelas características clínicas classicamente encontrada nessa síndrome: rosto alongado, olhos e orelhas proeminentes, maxilar saliente e desalinhamento dentário. (BANERJEE; 2018)

A mutação da SXF, representada genotipicamente como FRAXA5, possui uma transmissão característica, uma vez que cerca de 20% dos homens identificados como transmissores da mutação FRAXA, com base em análise genealógicas, são clinicamente normais. Tais indivíduos, possuem a pré-mutação e a transmitem a todas as suas filhas, igualmente assintomáticas, mas a nenhum de seus filhos. Os indivíduos do sexo masculino que possuem o cromossomo X frágil o transmitem para suas filhas, que, por sua vez, herdam a pré-mutação, porém não são afetadas pela síndrome. Quando essas mulheres tiverem filhos do sexo masculino, estes poderão ser afetados. Esse é um padrão peculiar de herança genética e é denominado de paradoxo de Sherman (DO AMARAL; 2017). O gene defeituoso pode apresentar de 50 a 200 cópias CGG, tornando o indivíduo portador da Síndrome e capaz de transmitir o gene para seus filhos, mas não apresentando sinais evidentes, ou pode apresentar mais de 200 cópias, sendo, assim, afetado pelos sintomas. (RIBEIRO; 2018).

A respeito do diagnóstico, ele é considerado definitivo quando ocorre a constatação da mutação FRAXA por estudo molecular. Além do comprometimento intelectual já citado, outros sinais podem contribuir para o diagnóstico clínico da SXF, tais como dismorfismos faciais (face alongada e mandíbula proeminente), anomalias de pavilhão auricular (grandes e /ou em abano), além de macrorquidia (aumento do volume testicular), que não são obrigatórios e costumam se tornar mais evidentes a partir da puberdade (KAMGA; 2020).

Além disso, vale citar que graus variáveis de transtorno do espectro autista também podem estar presentes. As manifestações comportamentais dos indivíduos com SXF assemelham-se ao autismo, uma vez, que eles podem apresentar hiperatividade, déficit de atenção, dificuldade na interação social, timidez, ansiedade, labilidade emocional e os movimentos estereotipados de mãos (RODRIGUES; 2020). Outro quadro comum causado por alterações nesse gene é a infertilidade na mulher (por redução da reserva ovariana) e um distúrbio neurodegenerativo chamado de Síndrome de Ataxia/Tremor Associado ao X frágil (FXTAS) (LEKOVICH; 2017).

Vale citar também que essa síndrome não tem cura, existem apenas tratamentos sintomáticos ou acompanhamento terapêutico. Utiliza-se, então, a estimulação das habilidades motoras, intelectuais e sociais visando à integração do indivíduo afetado na sociedade, de maneira a melhorar sua qualidade de vida (DO AMARAL; 2017).

Nesse contexto científico cheio de incertezas e de novas descobertas a todo momento sobre a SXF, e, diante da falta de esclarecimento sobre as várias particularidades que a síndrome apresenta, muitos portadores da doença podem se sentir desamparados. Por isso, surge em cena o importante papel do aconselhamento genético (NITRINI; 2010). A *National Society of Genetic Counselors*, dos Estados Unidos, propôs uma definição para Aconselhamento Genético (AG) que o caracteriza como um processo de auxiliar as pessoas a compreenderem e se adaptar às implicações médicas, psicológicas e familiares decorrentes da contribuição genética para uma determinada afecção (BERTOLLO; 2012).

Baseando-se neste contexto, o presente estudo trata-se de dois relatos de casos de dois meios irmãos, ambos portadores da SXF, que fazem o acompanhamento genético e terapêutico no município de Goiânia-GO, no núcleo de genética do Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santilo (CRER), uma instituição especializada em reabilitar e readaptar a pessoa com deficiência. Utilizando-se como complemento, bases e estudos previamente publicados e consolidados na prática médica, servindo como referência para a elaboração deste trabalho (GAO; 2020).



Este trabalho obedeceu aos critérios da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), sendo assinado uma autorização dos pacientes por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) após o trabalho ser submetido à Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO).

## **2. RELATO DE CASO**

### **ADO**

ADO, 32 anos, solteiro, desempregado, natural e procedente de Goiânia, Goiás, vem sendo acompanhado pelo serviço de Aconselhamento Genético do CRER há oito anos, desde que teve seu diagnóstico de SXF por meio de um teste molecular. RDO, 47 anos, mãe de ADO, notou que quando seu filho tinha apenas 2 anos, apresentava algumas alterações do comportamento- atraso no desenvolvimento da fala e atraso para começar a andar- e, devido a essa preocupação, procurou o serviço de saúde. Por conta da deficiência intelectual de ADO, RDO era a responsável pelas informações obtidas durante as consultas e entrevistas.

Ela relata que ADO há cerca de 8 meses apresentava um comportamento mais agressivo que o habitual, estava bastante agitado e fazia uso frequente de palavrões nas interações sociais com a família, principalmente quando era contrariado de alguma maneira, além de culpabilizar a mãe pelo seu quadro clínico. Ele também apresentava alguns comportamentos repetitivos como o hábito de morder as mãos e sua camiseta quando se sente ansioso. Nesse mesmo período ADO cessou o uso dos medicamentos psiquiátricos que utilizava (Risperidona e Fenergan) e procurou um Centro de Atenção Psicossocial (CAPS), o que acabou tendo um efeito positivo na sua vida.

Durante as consultas foi percebido que ADO apresentava certa dificuldade de contato visual e na comunicação verbal, além de possuir uma independência parcial em relação as atividades diárias (por exemplo: necessita de ajuda para fazer a barba). Já durante a aplicação do questionário, foi relatado e observado sinais e sintomas como onicofagia, retardo no aparecimento da linguagem quando criança, ansiedade social, alterações emocionais, déficit intelectual e problemas psiquiátricos. Em relação aos hábitos de vida, ADO possui uma alimentação rica em carboidratos, hipoprotéica, hipolipídica e rica em fibras, além de possuir polifagia que está intimamente relacionada a sua ansiedade, e por isso, precisa de monitoramento durante as refeições. Além disso, pratica caminhadas diariamente e não fuma, não bebe e nem faz uso de drogas ilícitas. Em seu histórico, ADO nega ter feito cirurgias, ter tido quadros

de convulsão e ter necessitado de internação hospitalar. Durante uma das consultas realizadas no serviço de Aconselhamento Genético, RDO mostrou o resultado de alguns exames de imagem realizados em 07/03/2020, sendo eles um Eletrocardiograma e um Ecocardiograma, ambos apresentavam resultados normais, sem nenhuma alteração digna de nota, e exames de sangue realizados em (16/05/2020), sendo eles: Vitamina B12, Bilirrubina total e frações, Na<sup>+</sup>, e EAS, todos apresentavam resultados normais. Além disso mostrou também o exame de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) para X-frágil com o seguinte resultado:

**Tabela 01:** Resultados de PCR para X-Frágil de ADO

<b>Número de repetições</b>	
>200 repetições CGG	
<b>Referência</b>	<b>Interpretação</b>
<45 repetições	Normal
45 a 54 repetições	Intermediário
55 a 200 repetições	Pré-mutação
>200 repetições	Mutação completa
<b>Resultado</b>	
A amostra avaliada apresenta uma expansão de trinucleotídeos CGG na região promotora do gene FMR1 dentro do intervalo de mutação completa.	
<b>Metodologia</b>	
O DNA genômico da amostra biológica foi obtido a partir da coleta de 5,0 mL de sangue periférico do paciente. O DNA isolado foi quantificado por espectrofotômetro NanoVue Plus™ (GE Healthcare). A região promotora do gene FMR1 foi amplificada por PCR pelo Kit comercial <i>AmplideX FMR®1</i> (Asuragen) e os fragmentos verificados no analisador 3500 <i>Genetic Analyser®</i> (Applied Biosystems).	

## **TDO**

TDO, 29 anos, solteiro, desempregado, natural e procedente de Goiânia, Goiás, meio irmão de ADO e filho de RDO. Assim como ADO, vem sendo acompanhado pelo serviço de Aconselhamento Genético do CRER há oito anos, desde que teve seu diagnóstico de SXF por meio de um teste molecular. RDO notou que quando seu filho era um recém-nascido já apresentava algumas alterações de

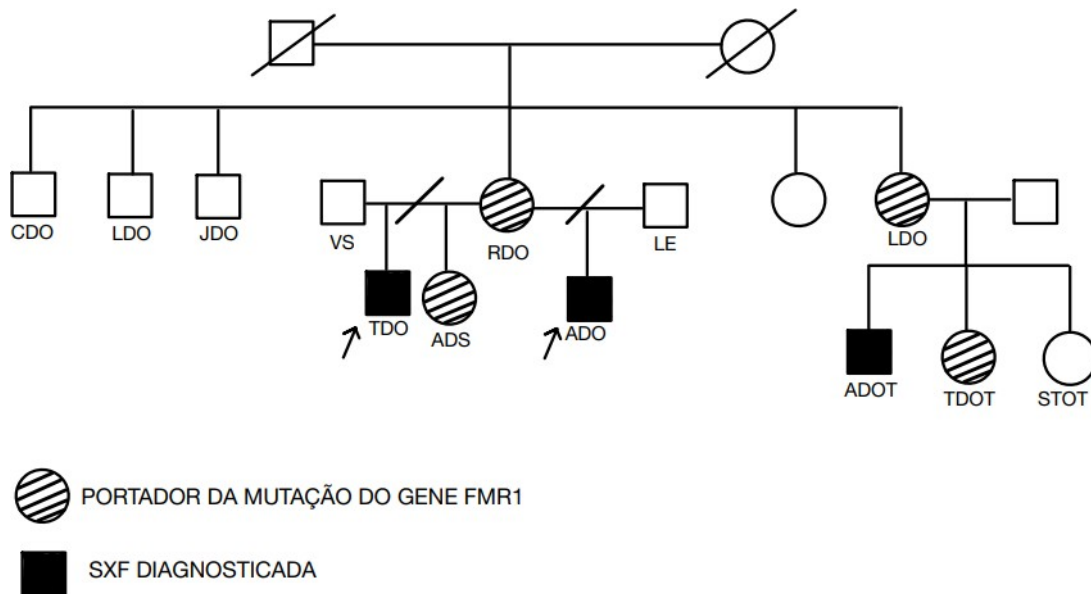
comportamento- não chorava e dormia pela maior parte do dia. Assim como o irmão, possui um comportamento de agitação, nervosismo, ansiedade e desobediência, mas diferente de ADO, ele possui mais independência para realização das atividades diárias (já até morou em outra cidade sem a mãe e o irmão) e tem mais facilidade nos aspectos de interação e comunicação social. TDO possui também alguns comportamentos repetitivos como o hábito de utilizar muito o celular. Em relação aos seus hábitos de vida, possui uma alimentação equilibrada, mas come pouco, possui um sono adequado e não fuma, não bebe e nem faz uso de drogas ilícitas. Faz uso de risperidona e nega cirurgias prévias, internações hospitalares e quadros de convulsão. Em relação aos exames complementares apresentou exames laboratoriais (ureia, creatinina, TSH, TGO/TGP, prolactina, hemogramacompleto e glicemia de jejum) com resultados normais e um exame de PCR para X-Frágil com o seguinte resultado:

**Tabela 02:** Resultados de PCR para X-Frágil de TDO

<b>Número de repetições</b>	
>200 repetições CGG	
<b>Referência</b>	<b>Interpretação</b>
<45 repetições	Normal
45 a 54 repetições	Intermediário
55 a 200 repetições	Pré-mutação
>200 repetições	Mutação completa
<b>Resultado</b>	
A amostra avaliada apresenta uma expansão de trinucleotídeos CGG na região promotora do gene FMR1 dentro do intervalo de mutação completa.	
<b>Metodologia</b>	
O DNA genômico da amostra biológica foi obtido a partir da coleta de 5,0 mL de sangue periférico do paciente. O DNA isolado foi quantificado por espectrofotômetro NanoVue Plus™ (GE Healthcare). A região promotora do gene FMR1 foi amplificada por PCR pelo Kit comercial <i>AmplideX FMR®1</i> (Asuragen) e os fragmentos verificados no analisador 3500 <i>Genetic Analyser®</i> (Applied Biosystems).	

Em relação ao histórico familiar, ADO e RDO possuem uma irmã materna, ADS, de 29 anos, que possui o diagnóstico de ser portadora de SXF. Em relação ao seu quadro clínico ela possui menstruação irregular, porém, não possui nenhum déficit neurocognitivo e alterações de comportamento. Além disso, ADO e RDO possuem um primo materno, ADOT, que também tem o diagnóstico de SXF. Para melhor representação do histórico familiar segue heredograma abaixo:

**Figura 01:** Heredograma



### 3. DISCUSSÃO

A síndrome do x frágil (SXF) ou também chamada de síndrome de Martin-Bell é a causa mais comum no mundo de retardo mental ligado à hereditariedade. Além disso, é a segunda causa genética mais comum de deficiência mental, em primeiro lugar está a síndrome de Down (DO AMARAL; 2017). A SXF se origina de uma expansão na trinca CGG e por uma metilação do gene FMR1, que causa diminuição da proteína X frágil de retardo mental (FMRP), envolvida na plasticidade sináptica. (CASTILLO JUAREZ; 2021).

Trata-se de uma condição que atinge todos os grupos étnicos e raças. Porém alguns países e locais são mais afetados que outros, por exemplo: os países com as taxas de SXF mais baixas são Taiwan, Japão, Estônia e Canadá. Em relação a prevalência, estima-se que a cada

4000 crianças nascidas vivas do sexo masculino, uma seja portadora da Síndrome, e que a cada 8000 crianças nascidas vivas do sexo feminino, uma seja afetada. (ROSSO; 2012). Contudo, esse número pode ser bem maior, já que diversas adversidades envolvendo o acompanhamento médico (falta de acesso, escassez de conhecimento, careza de profissionais capacitados) e o subdiagnóstico se fazem presente nesta síndrome (CASTILLO JUAREZ; 2021).

A deficiência intelectual é a característica clínica mais marcante na SXF. Acompanhando o déficit intelectual, também se faz presente na síndrome outros sinais e sintomas comportamentais, como: déficit de atenção, hiperatividade, fala repetitiva, alterações na linguagem, contato visual comprometido e resistência ao contato físico (RIBEIRO, 2018). Esses aspectos fenotípicos caracterizam o compartilhamento de limites diagnóstico com o Transtorno de Espectro do Autismo, onde os achados clínicos em um transtorno são compartilhados no outro (SWANSON; 2018).

Existe uma variabilidade clínica abundante envolvendo os traços físicos na SXF, que são mais bem identificados durante a infância, entre eles temos: face alongada, orelhas grandes e proeminentes, palato alto, hiperextensão articular, pés planos, anormalidades cardiológicas (prolapso da valva mitral) e macrorquidia que surge após a puberdade. Nos pacientes relatados nesse estudo, é possível evidenciar algumas dessas características, sendo mais destacado: a face alongada e as orelhas proeminentes e maiores. Apesar disso, é importante salientar que nem todos os pacientes com SXF apresentaram obrigatoriamente todas essas características, já que está sendo relatado uma síndrome com uma grande gama de variabilidade fenotípica (RIBEIRO; 2018).

Tais características estão presentes em ambos os pacientes (ADO e TDO), evidenciando o traço clássico da síndrome e foram o motivo principal para que a mãe procurasse atendimento médico especializado no primeiro momento. Entretanto, a intensidade dessas manifestações é diferente entre os dois, considerando que: ADO apresenta maior exuberância e sintomas comportamentais mais profundos que TDO. (CASTILLO JUAREZ; 2021).

No relato de caso descrito, foi possível destacar que os dois meio irmãos possuem SXF, a mãe e a irmã são consideradas portadoras da mutação e há um primo por parte materna que também possui SXF. Essas informações são explicadas pelo padrão tradicional de herança ligada ao X característico da síndrome. Geralmente, as mulheres não apresentam a síndrome em si e são consideradas apenas portadoras da mutação, pois um cromossomo X saudável

consegue compensar o outro com a alteração (DO AMARAL; 2017). Entretanto, os homens que herdarem a mutação das mulheres portadoras serão considerados afetados e transmitirão a mutação a todas as suas filhas (KENGNE KAMGA; 2020).

A SXF compartilha uma característica semelhante com outras síndromes genéticas herdadas: a dificuldade no diagnóstico. O baixo acesso aos métodos diagnósticos se apresenta como um dos fatores principais para essa deficiência, devido ao alto valor e a hodiernidade. A criação de testes moleculares que confirmam com alta sensibilidade e especificidade o diagnóstico de SXF somente foi possível após a identificação do gene FMR1. O método mais utilizado é a reação em cadeia de polimerase (PCR) que é capaz de quantificar o número exato de repetições CGG (DO AMARAL; 2017).

Os pacientes do presente estudo, realizaram testes diagnósticos e exames complementares ao longo de suas vidas. A partir do início da sintomatologia até o momento do diagnóstico confirmado pelo exame PCR se passaram vários anos, o que evidencia a dificuldade da confirmação sindrômica e deixa implícito o caráter do subdiagnóstico na síndrome. Para que se caracterize como SXF, é necessário haver um número de repetições maior que 200, pois é nessa situação que as citocinas começam o processo de metilação e se transformam em 5-metilcitosinas. (CASTILLO JUAREZ; 2021) Tal valor foi confirmado em ambos os pacientes descritos a partir de um exame PCR, assim caracterizando-os como portadores da mutação completa.

Diversas ferramentas de tratamento são utilizadas em pacientes com SXF, envolvendo: mudanças no estilo de vida, uso de medicações e acompanhamento multidisciplinar, já que a mesma não tem cura definitiva (DO AMARAL; 2017). Diversos psicofármacos tiveram o seu benefício evidenciado para linguagem, interação social, percepção visual e habilidades motoras, como por exemplo: sertralina, fenobarbital, gabapentina e risperidona (CASTILLO JUAREZ; 2021). Ambos os pacientes fizeram uso da risperidona, que contribui para diminuir os comportamentos agressivos e incomuns (CONITEC; 2016). Contudo, ADO cessou o uso desse medicamento por conta própria, o que pode ter contribuído na piora clínica e no aumento da agressividade relatado pela mãe.

Em relação aos pacientes-alvo do presente estudo, o aconselhamento genético (AG) foi utilizado a partir do diagnóstico e esteve presente como uma ferramenta de auxílio em diversos momentos. O AG é uma área em expansão na fase da medicina genômica, que fornece cuidados

clínicos, educação e também suporte emocional aos indivíduos e familiares que enfrentam doenças genéticas e condições herdadas (BERTOLLO; 2013). A mãe dos indivíduos relatou uma melhora na situação familiar a partir do momento em que iniciou o serviço de aconselhamento genético desenvolvidos no CRER, contribuindo para melhor compreensão da SXF e a geração de um ambiente familiar cada vez mais harmônico. Esse serviço também fornece assistência e informações acerca das decisões reprodutivas, o que poderia impactar neste quadro familiar se o diagnóstico pudesse ter sido realizado de maneira mais precoce (RIBEIRO; 2018).

#### 4. CONCLUSÃO

A SXF é causa hereditária mais comum no mundo de retardo mental, se originando através de uma expansão na trinca CGG e por uma metilação do gene FMR1, que causa diminuição da proteína FMRP, envolvida na plasticidade sináptica. Essa alteração genética é responsável por acarretar as características clínicas que encontramos nos pacientes portadores da síndrome, como déficit intelectual, sinais e sintomas comportamentais (déficit de atenção, hiperatividade, fala repetitiva, alterações na linguagem, contato visual comprometido e resistência ao contato físico) e alterações físicas (face alongada, orelhas grandes e proeminentes, palato alto, hiperextensão articular, pés planos, anormalidades cardiológicas e macrorquidia que surge após a puberdade). Nesse caso em específico foi possível averiguar que mesmo os dois irmãos possuindo o mesmo diagnóstico de SXF, suas manifestações clínicas eram diferentes, ADO apresentava maior exuberância e sintomas comportamentais mais profundos que TDO. Essa variação clínica depende da quantidade de FMRP que será produzida, que, por sua vez, depende do número de repetições da trinca CGG e da proporção de alelos no indivíduo.

Trata-se de uma síndrome genética pouco conhecida pela comunidade médica e por isso muitas vezes acaba sendo subdiagnosticada ou sendo feito o diagnóstico de forma muito tardia, assim como aconteceu com os dois pacientes do caso. Nesse contexto, o AG assume um papel importantíssimo na qualidade de vida e prognóstico dos pacientes, por se tratar de padrão tradicional de herança ligada ao X. Assim, esse estudo deverá servir de alerta à comunidade

científica em relação ao subdiagnóstico dessa síndrome fomentando a melhora dos dados epidemiológicos atuais.

## 5. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. BANERJEE, Anwesha et al. Aberrant RNA translation in fragile X syndrome: From FMRP mechanisms to emerging therapeutic strategies. **Brain research**, v. 1693, p. 24-36, 2018.
2. BERTOLLO, Eny Maria Goloni et al. O processo de Aconselhamento Genético. **Arq Cienc Saude**, v. 20, n. 1, p. 30-6, 2013.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). **Relatório de Recomendação**. Brasília: Ministério da Saúde; 18 de janeiro de 2016.
4. CAPELLI, Leonardo Pires et al. The fragile x-associated tremor and ataxia syndrome (FXTAS). **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 68, n. 5, p. 791-798, 2010.
5. CASTILLO JUAREZ, Juan Carlos et al. Síndrome X frágil y otras patologías asociadas al gen FMR1. **Rev.fac.med**, v. 29, n. 1, p. 37-55, 2021.
6. DE OLIVEIRA RODRIGUES, Vivian et al. Genetics in human reproduction. **JBRA Assisted Reproduction**, v. 24, n. 4, p. 480, 2020.
7. DO AMARAL, Laiamma Ribeiro; MELO, Hugo Christiano Soares. Síndrome do X frágil: breve revisão e relato de caso. **Evidência**, v. 17, n. 2, p. 135-150, 2017.
8. FERREIRA, Jorge et al. Screening for FMR1 expanded alleles in patients with Autism Spectrum Disorders in Manaus, Northern Brazil. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 91, n. 03, 2019.
9. KENGNE KAMGA, Karen et al. Cascade testing for fragile X syndrome in a rural setting in Cameroon (sub-Saharan Africa). **Genes**, v. 11, n. 2, p. 136, 2020.
10. LEKOVICH, Jovana et al. CGG repeat length and AGG interruptions as indicators of fragile X-associated diminished ovarian reserve. **Genetics in Medicine**, v. 20, n. 9, p. 957-964, 2018.
11. NITRINI, Ricardo et al. Dementia in Fragile X-associated Tremor/Ataxia Syndrome. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 4, n. 1, p. 79-83, 2010.
12. RIBEIRO, Mara Dell'Ospedale. Do topo para a base: aconselhamento genético em famílias a partir da síndrome de tremor/ataxia associada ao X frágil (FXTAS). 2018. **Tese de Doutorado**. Universidade de São Paulo.



13. ROSSO, Telma et al. Contagem numérica em estudantes com síndromes de X-Frágil e Prader-Willi. **Revista Brasileira de Educação Especial**, v. 18, n. 2, p. 231-244, 2012.
14. SACHDEVA, Anupam et al. Consensus statement of the Indian Academy of Pediatrics on diagnosis and management of fragile X syndrome in India. **Indian Pediatrics**, v. 56, n. 3, p. 221-228, 2019.
15. SANTOS, Sara Costa et al. Identificação de alterações genéticas relacionadas à síndrome do X frágil e ao transtorno de espectro do autismo por meio de ferramentas de bioinformática. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 19, n. 2, p. 292-297, 2020.
16. SWANSON, Meghan R. et al. Development of white matter circuitry in infants with fragile X syndrome. **JAMA psychiatry**, v. 75, n. 5, p. 505-513, 2018.
17. WALSH, Matthew B. et al. Men with an FMR1 premutation and their health education needs. **Journal of Genetic Counseling**, v. 30, n. 4, p. 1156-1167, 2021.
18. YONAMINE, Sueli Mami; SILVA, Ariovaldo Armando da. Características da comunicação em indivíduos com a síndrome do X Frágil. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 60, p. 981-985, 2002