

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

CURSO DE BIOMEDICINA

KAREN KRISTINE FERREIRA MELO

**SÍNDROME DO X FRÁGIL (SXF)**

GOIÂNIA – GO

2024

Karen Kristine Ferreira Melo

## **SÍNDROME DO X FRÁGIL (SXF)**

Trabalho de Conclusão de curso apresentado à Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Escola de Ciências Médicas e da Vida com o intuito de obter o título de bacharel em Biomedicina.

GOIÂNIA – GO  
2024

## RESUMO

O presente trabalho buscou relatar sobre a Síndrome do X Frágil (SXF), sendo uma condição genética e hereditária, responsável por grande número de casos de deficiência mental e distúrbios do comportamento. Como metodologia, utilizou-se a pesquisa qualitativa, com método hipotético dedutível. Aos resultados foi observado que a SXF é transmitida de pai para filho, em que quase todos os casos de síndrome do X frágil são causados por uma alteração (mutação) no gene FMR1 onde um segmento de DNA, conhecido como repetição tripla CGG, é expandido. Normalmente, este segmento de DNA é repetido de 5 a cerca de 40 vezes, mas em pessoas com a SXF é repetido mais de 200 vezes. Portanto, dependendo da gravidade dos sintomas, o diagnóstico da síndrome do X Frágil pode ser feito na idade escolar ou na adolescência o que se torna de grande relevância para o indivíduo, sendo o tratamento iniciado precocemente tem-se um maior desenvolvimento no tratamento do indivíduo no decorrer de sua vida. Observa-se então, como conclusão, que a síndrome do X Frágil afeta pacientes de ambos os sexos. No entanto, é importante ressaltar que em pacientes do sexo masculino os sintomas tendem a ser mais severos e destacados.

Palavras-chave: Síndrome do X Frágil (SXF); Sintomas; Diagnóstico.

## ABSTRACT

The present work sought to report on Fragile X Syndrome (FXS), which is a genetic and hereditary condition, responsible for a large number of cases of mental disability and behavioral disorders. As a methodology, qualitative research was used, with a deducible hypothetical method. The results showed that FXS is transmitted from parent to child, in which almost all cases of fragile X syndrome are caused by an alteration (mutation) in the FMR1 gene where a segment of DNA, known as the CGG triple repeat, is expanded. . Normally, this segment of DNA is repeated 5 to about 40 times, but in people with FXS it is repeated more than 200 times. Therefore, depending on the severity of the symptoms, the diagnosis of Fragile throughout your life. In conclusion, it is observed that Fragile X syndrome affects patients of both sexes. However, it is important to highlight that in male patients the symptoms tend to be more severe and prominent.

Keywords: Fragile X Syndrome (FXS); Symptoms; Diagnosis.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	6
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	9
3. REFERENCIAL TEÓRICO .....	10
3.1 Histórico da síndrome do X frágil.....	10
3.2 Genômica da síndrome do X frágil .....	10
3.3 Manifestação intelectual causado pela síndrome do X frágil.....	11
3.4 Características fenotípicas.....	12
3.5 Subfenótipos: Variações Clínicas Específicas.....	13
3.6 Impacto do gene FMR1 sobre o SXF na infância .....	14
3.7 Impacto familiar causado pela síndrome do X frágil .....	16
3.8 Diagnóstico da síndrome do X frágil .....	18
4. CONCLUSÃO .....	21
5. REFERÊNCIAS.....	22

## 1. INTRODUÇÃO

A síndrome do X frágil (SXF), também conhecida como síndrome de MartinBell, é uma condição hereditária que causa atrasos no desenvolvimento, deficiência intelectual, problemas de aprendizagem e comportamentais, anormalidades físicas, ansiedade, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e/ou transtorno do espectro do autismo (TEA), entre outros problemas. É a forma mais comum de deficiência intelectual e de desenvolvimento herdada (DDI) (Varela, *et al*, 2019). A SXF é transmitida de pai para filho, em que quase todos os casos de síndrome do X frágil são causados por uma alteração (mutação) no gene FMR1 onde um segmento de DNA, conhecido como repetição tripla CGG (citosinaguanina-guanina), é expandido. Normalmente, este segmento de DNA é repetido de 5 a cerca de 40 vezes (Salcedo-Arellano, *et al*, 2019).

Em pessoas com a SXF, entretanto, o segmento CGG é repetido mais de 200 vezes. O segmento CGG anormalmente expandida inativa (silencia) o gene FMR1, o que impede que o gene produza uma proteína chamada proteína X frágil para deficiência mental. A perda desta proteína leva aos sinais e sintomas da síndrome do X frágil. Um menino que tem a mutação completa do FMR1 tem síndrome do X frágil e terá deficiência intelectual moderada. Eles têm uma aparência facial particular, caracterizada por cabeça grande, rosto comprido, testa e queixo proeminentes e orelhas salientes. Além disso, os homens com síndrome do X frágil apresentam articulações frouxas (frouxidão articular) e testículos grandes (após a puberdade) (Carvalho, 2019).

Os meninos afetados podem ter problemas comportamentais, como hiperatividade, bater as mãos, morder as mãos, acessos de raiva e autismo. Outros comportamentos dos meninos após atingirem a puberdade incluem contato visual deficiente, fala perseverante, problemas no controle dos impulsos e distração. Os problemas físicos observados incluem problemas oculares, ortopédicos, cardíacos e de pele. As meninas que apresentam a mutação FMR1 completa apresentam deficiência intelectual leve. Os membros da família que apresentam menos repetições no gene FMR1 podem não ter deficiência intelectual, mas podem ter outros problemas. Mulheres com alterações menos graves podem ter menopausa precoce ou dificuldade para engravidar. Tanto homens como mulheres podem ter problemas com tremores e má coordenação (Gould; Loesch, 2018).

Existem quatro classificações da mutação X frágil. Eles são determinados pelo número de vezes que o CGG se repete no DNA, como normal, zona cinzenta, portador de pré-mutação e mutação completa. A síndrome do X frágil afeta a inteligência, a saúde mental, as características físicas e o comportamento do portador da síndrome. Os sintomas comuns em cada categoria incluem as questões de inteligência, as dificuldades de aprendizagem, o baixo quociente de inteligência (QI), onde, suas pontuações de QI diminuem com a idade. São observados nesta síndrome os marcos iniciais de desenvolvimento atrasados, nos campos sociais/emocionais, de linguagem/comunicação, cognitivos (pensamento, aprendizagem, resolução de problemas), bem como de movimento/desenvolvimento físico. Atraso no desenvolvimento da comunicação não-verbal, como uso de gestos, linguagem corporal e expressões faciais. Problemas com matemática e processamento de linguagem (Morgante, 2017).

Homens que têm uma pré-mutação com 59 a 200 repetições de trinucleotídeos CGG geralmente não são afetados e correm risco de síndrome de tremor/ataxia associada ao X frágil (FXTAS). A síndrome de tremor/ataxia associada ao X frágil (FXTAS) é caracterizada por ataxia cerebelar progressiva de início tardio e tremor intencional em homens que apresentam pré-mutação. Outros achados neurológicos incluem perda de memória de curto prazo, déficits de funções executivas, declínio cognitivo, parkinsonismo, neuropatia periférica, fraqueza muscular proximal dos membros inferiores e disfunção autonômica (Gould; Loesch, 2018).

O grau de presença dos sintomas clínicos do X frágil (penetrância) está relacionado à idade; os sintomas são observados em 17 por cento dos homens com idade entre 50 e 59 anos, em 38 por cento dos homens com idade entre 60 e 69 anos, em 47 por cento dos homens com idade entre 70 e 79 anos e em 75 por cento dos homens com 80 anos ou mais. Algumas mulheres portadoras de pré-mutação também podem desenvolver tremor e ataxia (Yonamine; Silva, 2018)

As mulheres que apresentam pré-mutação geralmente não são afetadas, mas podem correr risco de falência ovariana prematura e FXTAS. A insuficiência ovariana prematura (FOP) é definida como a cessação da menstruação antes dos 40 anos de idade e foi observada em portadores de alelos de pré-mutação. Uma revisão realizada por Sherman (2005) concluiu que o risco de FOP era de 21 por cento em portadores de pré-mutação, em comparação com 1 por cento para a população em geral (ARELLANO, *et al*, 2019).

Diante da complexidade da síndrome do X Frágil e sua ampla gama de manifestações clínicas, cognitivas e comportamentais, este trabalho tem como objetivo realizar uma análise

aprofundada dessa condição genética, abrangendo desde o histórico até os avanços mais recentes nos métodos de diagnóstico e nas abordagens terapêuticas. A relevância da pesquisa está no aprofundamento do entendimento de uma condição genética amplamente prevalente e clinicamente significativa, contribuindo para o avanço do conhecimento científico sobre suas implicações clínicas, sociais e familiares, e oferecendo insights valiosos para o diagnóstico precoce, manejo personalizado e apoio adequado aos indivíduos afetados

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

O artigo realizado foi de abordagem qualitativa, utilizando o método de objetivo de pesquisa exploratória, para a realização dos estudos feitos utilizou-se de análise bibliográfica dos artigos selecionados em bibliotecas virtuais, como por exemplo: Lilacs, Pubmed e Scielo. Este artigo teve como propósito realizar uma análise da síndrome genética do X frágil, para tal o mesmo foi desenvolvido através de uma abordagem qualitativa, e o método de análise utilizado foi a revisão literária.

Utilizou-se o procedimento de revisão de bibliografia para a coleta de dados de pesquisa, realizando um aglomerado de informações partindo dos estudos de diferentes autores; a pesquisa foi realizada em seis etapas, sendo elas: 1º - Escolha do tema direcionando assim a escolha dos artigos a serem utilizados; 2º - Realização da pré-leitura, leitura exploratória e leitura seletiva realizando fichas de leituras; 3º - Análise de dos artigos compreendendo as ideias centrais e sua estruturação; 4º - Delimitação do tema proposto para a elaboração do artigo e pergunta problema; 5º - Colagem de ideias dos autores de maneira sistematizada; 6º - Análise sobre os estudos realizados pelos autores apresentando seus pontos de convergências e divergência.

Nesta pesquisa, foi realizada a análise de artigos compreendendo as ideias centrais dos autores para a escolha de quais seriam as perguntas problemas, assim se deu a terceira etapa; a quarta etapa por sua vez, foi a definição da pergunta problema aprofundando-se em conceitos já conhecidos buscando informações específicas que serviriam de base para a construção argumentativa. A pesquisa para o desenvolvimento do artigo sofreu a priorização de no máximo 5 anos à maior parte do conteúdo, possuindo como critério seletivo a pertinência das obras aos temas abordados pelo artigo.

Ademais o desenvolvimento argumentativo se partindo das colagens de ideias dos autores partindo da revisão de literatura juntamente com a discussão dos conceitos apresentados em alinhamento ao objetivo deste trabalho definindo assim as palavras chaves relacionadas aos tópicos abordados, além disso, foram desenvolvidos os resultados e discussões expondo de maneira clara a análise sobre os estudos dos autores apresentando as convergências e divergências das ideias discutidas dos artigos utilizados.

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Histórico da síndrome do X frágil

A Síndrome do X Frágil (SXF) é uma condição genética que afeta o cromossomo X, resultando em diversas manifestações clínicas, afetando indivíduos do sexo masculino e feminino. A síndrome em questão foi identificada e constatada a primeira evidência em 1969 por Herbert Lubs, ocorrendo uma mutação no gene FMR1, sendo este responsável pela síndrome do X-frágil, conforme apresentado por Varela *et al.*, (2019).

Ademais, conforme aponta Rosot *et al.*, “Ela foi descrita pela primeira vez, em 1943, por J. Purdon Martin e Julia Bell, portanto, ficou conhecida como Síndrome de Martin-Bell” (2017, p.30). Esta síndrome vem sendo estudada ao longo de anos e identificado fatores cada vez mais assertivos para seu diagnóstico, ressaltando ainda a importância de seu diagnóstico precoce para o tratamento e desenvolvimento do indivíduo conforme aponta Montes *et al.*, (2022).

#### 3.2 Genômica da síndrome do X frágil

A síndrome do X frágil é causada por uma mutação no gene FMR1, conforme aponta Amaral e Soares (2017, p. 135) “A expansão de um trinucleotídeo com repetições CGG na região promotora do gene FMR1 é considerada a principal causa da SXF”. Em indivíduos que não possuem o SFX o gene FMR1 contém uma sequência de trinucleotídeos CGG repetidos em número limitado, os autores (Amaral; Soares, 2017) apresentam que essa variação são de 5 a 52 repetições, enquanto que para os indivíduos que possuem a síndrome, esta pode ocorrer até mais de 200 variações, levando a uma instabilidade no cromossomo X.

A expansão excessiva desses trinucleotídeos CGG interfere na expressão normal do gene FMR1, resultando na ausência ou deficiência funcional da proteína FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein), dentro deste caso o indivíduo pode apresentar uma série de características físicas incomuns, problemas cognitivos e comportamentais por exemplo, conforme exemplifica Rosot *et al.*, (2017). Essa proteína desempenha um papel crucial na regulação da tradução de outras proteínas no cérebro, afetando o desenvolvimento e a função sináptica conforme aponta Montes *et al.*, (2022).

A SXF pode afetar tanto a área intelectual quanto se manifestar fisicamente nos indivíduos, como exemplo tem-se a manifestação de dismorfismos faciais, podendo variar em sua apresentação e gravidade, em que geralmente incluem características como testa

proeminente, orelhas grandes e proeminentes, queixo estreito e alongado, e olhos arredondados e com fissuras palpebrais alongadas, conforme evidencia-se Rosot *et al.*, (2017).

### 3.3 Manifestação intelectual causado pela síndrome do X frágil

No contexto intelectual, indivíduos com SXF frequentemente enfrentam dificuldades de aprendizagem e necessidades educacionais especiais. Neste ponto, é crucial explorar as estratégias pedagógicas e de intervenção mais eficazes para apoiar o desenvolvimento acadêmico e social desses indivíduos. Dentro do impacto da manifestação intelectual do SFX, ocorre variações entre o grau de gravidade dessa síndrome entre homens e mulheres, alguns tendo o coeficiente intelectual baixo e outros apresentando dificuldade para comunicação, por exemplo conforme aponta Arellano *et al.*, (2020).

Acentua-se que os homens são os mais afetados por essa síndrome, por apresentarem dois cromossomos XY, conforme Arellano *et al.*, “Os mais afetados pela mutação são os homens; as mulheres apresentam fenótipo atenuado devido à taxa de ativação do segundo cromossomo X não afetado.” (2019, p. 62, tradução do autor).

A mutação associada à Síndrome do X Frágil (SXF) ocorre de maneira diferenciada entre homens e mulheres, sendo que os homens são mais afetados devido à sua constituição cromossômica XY, que possui apenas um cromossomo X. Em contraste, as mulheres apresentam um fenótipo menos grave, pois o segundo cromossomo X, não afetado, pode compensar parcialmente os efeitos da mutação.

Amaral e Soares (2017) afirmam que, 'sabendo que as mulheres apresentam dois cromossomos X, acredita-se que não sejam tão afetadas pela Síndrome quanto os homens, pois um cromossomo X saudável compensa o outro defeituoso'. Dessa forma, as diferenças cromossômicas entre os sexos são um fator decisivo no desenvolvimento e na gravidade da síndrome, com as mulheres sofrendo menos impacto em comparação aos homens.

É crucial ressaltar que, embora as mulheres com a SXF geralmente apresentem um fenótipo menos grave, isso não significa que elas estejam completamente isentas de complicações. Como contatado por (Arellano et al., 2019) mais de 70% das mulheres afetadas pela síndrome ainda podem apresentar um coeficiente intelectual abaixo da média, embora seja considerado promédio em comparação com a população geral. Isso evidencia a variabilidade nos efeitos da mutação e a importância de uma avaliação individualizada em cada caso.

A diferença nos sintomas entre os indivíduos afetados pela síndrome também é um fator importante. Supúlveda *et al.*, (2021) apresenta que os homens são mais propensos a apresentar problemas de linguagem, enquanto as mulheres enfrentam problemas principalmente relacionados à deficiência intelectual. Essa diferença nos sintomas destaca a complexidade da síndrome e a necessidade de um método único para diagnóstico e tratamento clínico para cada caso.

Além disso, é fundamental o esclarecimento das diferenças de gênero, sendo que essas por sua vez têm implicações significativas para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas personalizadas para o tratamento dessa síndrome. Por exemplo, abordagens educacionais e terapias comportamentais podem precisar ser adaptadas para atender às necessidades específicas de cada grupo de pacientes, levando em consideração suas diferenças de gênero e sintomas predominantes.

Outro ponto importante de impacto sobre os indivíduos afetados pela SXF é no desenvolvimento da linguagem, sendo impactados aspectos como a fala, escuta, leitura e escrita Supúlveda *et al.*, (2021), compreendendo que essas áreas afetadas geram em sua maioria dificuldade para o indivíduo na compreensão de si mesmo e da sociedade.

Ademais, é de suma importância considerar as diferenças de gênero na manifestação e impacto da SXF como dito anteriormente, em que essa compreensão mais aprofundada pode informar o desenvolvimento de estratégias de diagnóstico e intervenção mais eficazes, visando melhorar os resultados e a qualidade de vida para os indivíduos afetados por essa condição genética complexa, conforme evidencia Varella *et al.*, (2015).

No que diz respeito às intervenções terapêuticas, é importante examinar tanto as abordagens farmacológicas quanto as não farmacológicas conforme aponta no manejo dos sintomas associados à essa síndrome Varella *et al.*, (2015). Terapias comportamentais, como análise aplicada do comportamento (ABA) e intervenções de desenvolvimento de linguagem, têm sido amplamente utilizadas para melhorar as habilidades comunicativas e comportamentais de indivíduos acometidos por este cenário.

### 3.4 Características fenotípicas

A variabilidade fenotípica, no contexto da Síndrome do X Frágil (SXF), é uma característica intrínseca dessa condição genética complexa, refletindo a ampla gama de manifestações clínicas e sintomas apresentados pelos indivíduos afetados, que podem variar

significativamente em expressão e gravidade. A SXF é marcada por sua heterogeneidade fenotípica, com sintomas e características físicas que podem diferir consideravelmente de um indivíduo para outro, inclusive entre membros da mesma família afetada pela mutação no gene FMR1. Essa variabilidade é influenciada por fatores como o tamanho da expansão CGG no gene FMR1, a presença de outras variantes genéticas e fatores ambientais segundo Rosot *et al.*, (2017).

Uma característica fenotípica distintiva desta síndrome é a presença de dismorfismos faciais específicos, essas características faciais distintivas podem ser sutis em alguns casos, mas podem ser mais pronunciadas em outros, a depender da gravidade. Ressalta-se que “Aqueles afetados com a mutação completa do gene FMR1 apresentam características fenotípicas especiais que incluem face longa, orelhas grandes e proeminentes, hipermobilidade articular e macroorquidismo.” (Arellano *et al.*, 2019, p.61, tradução do autor).

Um ponto fulcral nessa análise, é compreender que nem todos os indivíduos afetados pela SXF apresentam todos esses dismorfismos faciais, e a gravidade e a expressão dessas características podem variar de pessoa para pessoa. Além disso, alguns desses traços faciais também podem ser observados em indivíduos sem a síndrome, tornando o diagnóstico exclusivamente com base nessas características desafiador de acordo com Arellano *et al.*, (2019) e Amaral e Soares (2017).

### 3.5 Subfenótipos: Variações Clínicas Específicas

Subfenótipos são um subconjunto que estão englobados dentro um conjunto maior, ou seja, estão dentro de um fenótipo, os quais podem ser identificados como um subfenótipo comportamental, linguístico, neurológico e dentre outros. Os subfenótipos também podem afetar em maior ou menor escala, ou afetar somente um determinado sexo específico, conforme apresentado por (Castillo *et al.*, 2017) em que apresenta um subfenótipo de insuficiência ovariana prematura, em que este por sua vez pode atingir somente as mulheres devido a SXF.

No texto descrito Castillo *et al.*, (2017) apresenta dois subfenótipos distintos associados à SXF que surgem tardiamente e apresentam características clínicas específicas. O primeiro subfenótipo é referente a Síndrome de Temblor-Ataxia, em que este é caracterizado por um distúrbio neurológico multisistêmico que inclui temblor intencional, ataxia e frequentemente parkinsonismo, disautonomia, neuropatia periférica e demência. Como destacado, alguns

subfenótipos atingem em maior escala ou especificamente apenas um grupo de indivíduos, neste caso este fenótipo atinge predominantemente homens.

Entre as manifestações neurológicas, a ataxia é um sintoma de destaque, especialmente em indivíduos com a pré-mutação sendo sua maioria homens, no gene FMR1, levando à Síndrome de Tremor e Ataxia Associada ao X Frágil (FXTAS), conforme aponta Coarelli *et al.*, “FXTAS afeta 40–75% dos idosos portadores de pré-mutação do sexo masculino, e 15–20% das mulheres portadoras de pré-mutação” (2023, p.218, tradução do autor). A FXTAS é uma condição neurodegenerativa caracterizada por dificuldades progressivas de movimento, equilíbrio, tremores e declínio cognitivo, portanto, além das características físicas e comportamentais apresentadas, o indivíduo ainda pode apresentar depressão e ansiedade, o que pode se agravar ainda mais o quadro de uma doença neurodegenerativa.

A importância desses subtipos está na compreensão detalhada dos sintomas clínicos e no entendimento de suas consequências médicas e sociais. Por exemplo, o FXTAS é uma doença neurodegenerativa progressiva que pode causar uma substancial piora na qualidade de vida dos pacientes afetados como descrito anteriormente. Já o FXPOI afeta significativamente a saúde reprodutiva das mulheres, levando à menopausa precoce e possivelmente afetando a fertilidade e a saúde de forma geral, conforme aponta em seus estudos Coarelli *et al.*, (2023) e Amaral e Soares (2017).

Ademais, um ponto de análise sobre os subfenótipos é a probabilidade de herança genética, ocorrendo a presença de uma premutação no gene FMR1, que é caracterizada por um número de repetições CGG entre 55 e 200. Conforme afirma, Ormazábal *et al.*, " Esta doença pode ser transmitida aos descendentes e, no caso das mulheres portadoras, elas apresentam um risco de 50% de terem filhos afetados pela SXF." (2018, p. 257, tradução do autor).

Em suma, a alteração no gene FMR1, associada à SXF, tem implicações complexas na herança genética e na transmissão de doenças, como a Síndrome de Temblor/Ataxia (FXTAS) e a Insuficiência Ovariana Primária (IOP). A compreensão desses aspectos é crucial não somente para o diagnóstico precoce e gerenciamento adequado das condições relacionadas a essa síndrome, mas também para orientar táticas de orientação genético e apoio ao indivíduo.

### 3.6 Impacto do gene FMR1 sobre o SXF na infância

A SXF é uma condição genética complexa que se manifesta por mutações no gene FMR1, conforme aponta Kumari e Usdin “A FXS é causada por mutações no gene Fragile X Mental

Retardation-1 (FMR1), localizado no cromossomo X, que resulta em um déficit da proteína codificada, FMRP ou comprometimento de sua função” (2020, p.1, tradução do autor). As manifestações clínicas na infância são essenciais para a identificação precoce e a intervenção apropriada, tem-se como exemplo o nível de atenção, desenvolvimento da linguagem e características comportamentais apresentadas desde a tenra idade.

As manifestações do SFX podem ser bem semelhantes aos associados ao TEA, conforme aponta (Montes, *et al.*, 2022, p. 213, tradução do autor) “A explicação para tudo isso está relacionada à expressão da proteína FMRP, responsável pela regulação de alguns RNA’s mensageiros, produtos de genes associados ao TEA; portanto, essa deficiência também provoca a desregulação de vias que têm sido associadas ao autismo.”

A deficiência intelectual é uma das principais manifestações, apesar de não rara as vezes o diagnóstico desta síndrome ser confundido com o TEA exclusivamente. A gravidade da deficiência pode variar de leve a grave, com comprometimento significativo das habilidades cognitivas e de aprendizado, identificando-se precocemente essa síndrome para uma intervenção efetiva. Dentre as intervenções possíveis para o tratamento tem-se as multidisciplinares e as farmacológicas para ajudar assim as crianças desenvolverem suas habilidades essenciais conforme evidencia-se Oliveira e Sertié (2017).

As crianças que apresentam a síndrome em questão geralmente apresentam atrasos no desenvolvimento da linguagem, um exemplo deste ponto é em relação a resposta ao nome, conforme Montes, *et al* (2022, p. 213, tradução do autor) “Em relação à resposta ao nome, tanto as crianças com SXF como com TEA apresentam diferenças claras em relação aos seus pares normotípicos; porém, na síndrome do x frágil, a taxa de resposta aumenta com a idade, e no TEA, embora aumente ligeiramente no início [...]”. Portanto, o desenvolvimento da linguagem em indivíduos afetados por essa síndrome é desenvolvido gradualmente conforme a idade avança, sendo assim, um ponto de atenção a se analisar em crianças é o fato delas apresentarem dificuldades no aprendizado.

Os problemas comportamentais são uma das características marcantes dessa síndrome, sendo alguns dos comportamentos comuns como hiperatividade, impulsividade, ansiedade e problemas de socialização. A hiperatividade e os distúrbios de atenção são frequentemente diagnosticados como Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, o que pode coexistir com a síndrome do X frágil.

Conforme aponta Kumari e Usdin “FMRP é uma proteína de ligação ao RNA que regula o transporte e a tradução de seus RNA’s alvo no cérebro e é importante para a plasticidade sináptica” (2020, p. 1, tradução do autor). Compreende-se que o déficit ou diminuição de FMRP leva a alterações na estrutura e plasticidade das sinapses, com impactos notáveis na excitabilidade da rede neuronal; entendendo que a inatividade do FMR1 está associada à síndrome do X frágil completa, resultando em deficiência de FMRP e distúrbios do neurodesenvolvimento. Em contrapartida a hiperatividade do FMR1, observada na pré-mutação (FXP), resulta em excesso de mRNA com efeitos citotóxicos e condições neurodegenerativas.

É notório que a manifestação desta síndrome é causada pelo gene FMR1, sendo que este possui bastante impacto no indivíduo; ressalta-se ainda seu efeito na infância, abrangendo uma ampla gama de características físicas, cognitivas, comportamentais e motoras conforme aponta Oliveira e Sertié (2017). As dificuldades de aprendizado é um ponto de destaque entre as consequências desta síndrome, gerando problemas de atenção, concentração e no processamento dos dados de informações, sendo características notáveis em ambientes escolares para as crianças

No quesito social da criança, o comprometimento da função do gene FMR1 pode gerar problemas no desenvolvimento escolar sendo na função acadêmica e na interação com os outros indivíduos estabelecendo assim um problema na socialização da criança, prejudicando ainda mais seu desenvolvimento social e cognitivo quando não identificado e tratado da maneira correta conforme Montes *et al.*, (2022).

### 3.7 Impacto familiar causado pela síndrome do X frágil

A SXF não afeta somente os indivíduos diagnosticados, mas também tem um impacto profundo e multifacetado sobre suas famílias. A carga emocional, financeira e social associada ao cuidado de uma criança portadora desta síndrome pode ser de grande intensidade, influenciando a dinâmica familiar e o bem-estar dos membros da família segundo García (2017).

Os pais e parentes podem experimentar diversas reações emocionais, tais como choque, tristeza, culpa e ansiedade. A incerteza sobre o futuro da criança, aliada às demandas diárias de cuidado, pode resultar em estresse persistente e esgotamento emocional. Para tal análise sobre o impacto familiar, ressalta-se que grande parte dos responsáveis pelos cuidados com os

indivíduos que apresentam algum tipo de síndrome são mulheres, sendo este um ponto analisado por Barros *et al.*, (2017).

Conforme apresenta Barros *et al.*, “A figura feminina foi predominante entre os cuidadores avaliados neste estudo, concordante com a literatura, enfatizando a tradição histórica e cultural da mulher em assumir a responsabilidade principal do ato de cuidar” (2017, p. 6). Destaca-se a importância da análise do impacto familiar que é causado quando se tem um indivíduo que apresenta alguma síndrome.

O custo financeiro também é apresentado Barros *et al.*, (2017) associado ao cuidado de uma criança com a SXF pode ser significativo, englobando despesas com terapias, tratamentos médicos, medicamentos, equipamentos de assistência e educação especial podem sobrecarregar os recursos financeiros da família. Além disso, a necessidade de cuidados constantes pode levar a uma redução na capacidade dos pais de manterem empregos em tempo integral, resultando em perda de renda familiar.

O estudo realizado por (Barros *et al.*, 2017) apresenta os impactos que a sobrecarga dos cuidados destes indivíduos apresenta em análise para a síndrome de Down, mas não tão diferente dos impactos neste cenário, se levanta a questão se os impactos causados pela SXF também seria igualmente, ou geraria mais complicações aos cuidadores.

O investimento financeiro nos cuidados para as pessoas que apresentam tais síndromes também é um ponto a se averiguar, conforme aponta Barros *et al.*, “O superinvestimento de tempo e dinheiro no cuidado do filho, somado à pouca contribuição nas finanças da casa faz com que os recursos orçamentários da família fiquem reduzidos”. (2017, p. 7).

A presença de uma criança com a SXF pode afetar a rotina familiar de diversas maneiras. Pais podem estar em desacordo acerca das estratégias mais adequadas para o cuidado e gerenciamento do comportamento da criança, o que pode resultar em conflitos conjugais, destaca-se também a divisão desigual das responsabilidades de cuidado pode gerar ressentimentos e tensões entre os consortes. Além disso, os irmãos podem se sentir pressionados a assumir o papel de cuidadores ou podem ter ciúmes e frustrações devido à atenção concentrada no irmão com necessidades especiais.

Para mitigar os impactos negativos dessa síndrome nas famílias, é essencial o acesso a estruturas de apoio adequadas. Grupos de apoio para pais e famílias que oferecem um espaço seguro para compartilhar experiências, obter informações e encontrar conforto emocional.

Intervenções multidisciplinares, incluindo aconselhamento familiar e programas de treinamento para pais, podem fortalecer as habilidades de enfrentamento e promover um ambiente familiar mais harmonioso, segundo García (2017).

A integração de serviços comunitários e escolares também desempenha um papel crucial no apoio ao desenvolvimento da criança e no alívio da carga familiar. Conforme aponta Silva *et al.*, “Entre as estratégias de enfrentamento utilizadas pelas famílias, a busca por suporte social merece destaque pelo fato de as famílias com um filho(a) com deficiência terem uma sobrecarga adicional nos níveis social, psicológico e financeiro” (2018, p.2).

O impacto dessa síndrome vai além do indivíduo diagnosticado, afetando profundamente todos os membros da família, colegas e os indivíduos que apresentam contato com a criança. O reconhecimento e a compreensão desses impactos são essenciais para desenvolver estratégias de apoio eficazes que possam melhorar o bem-estar e a qualidade de vida tanto dos indivíduos com SXF quanto de suas famílias. A implementação de políticas de saúde pública que promovam o acesso a recursos e serviços de apoio é fundamental para minimizar o estresse e as dificuldades enfrentadas pelas famílias, contribuindo para um ambiente mais inclusivo e solidário conforme a análise do estudo de García (2017).

### 3.8 Diagnóstico da síndrome do X frágil

Um dos diagnósticos da SXF deve-se por meio de testes genéticos para detectar a expansão dos trinucleotídeos CGG no gene FMR1, ressalta-se que, embora essa síndrome seja mais comum em homens devido à herança ligada ao cromossomo X, mulheres com uma única cópia da mutação também podem apresentar sintomas variáveis, devido à inativação aleatória do cromossomo X, conforme esclarece Montes *et al.*, (2022) e Amaral e Soares (2017), todavia, Arellano *et al.*, (2019) apresenta o custo elevado dos testes genéticos, sendo em sua maioria realizado o diagnóstico apenas nos fenotípicos.

Ademais, é apontado por Amaral e Soares (2017) “A síndrome do X frágil é a segunda causa genética mais comum para o retardo mental e a primeira de caráter herdado, portanto, não há cura. O diagnóstico inicial torna-se necessário para que os indivíduos acometidos pela síndrome do X frágil possam ser acompanhados por profissionais qualificados” (2017, p.148).

Destaca-se, portanto, que para a síndrome em estudo, não há cura, mas sim um acompanhamento médico, sendo fundamental destacar os desafios diagnósticos enfrentados pelos profissionais de saúde na identificação precoce da SXF. Dada a variabilidade dos sintomas

e a sobreposição com outras condições neuropsiquiátricas, como o TEA e o TDAH, o diagnóstico preciso muitas vezes requer uma avaliação multidisciplinar abrangente, incluindo análise genética e avaliação clínica detalhada, conforme aponta Arellano *et. al.*, (2019).

No contexto da pesquisa clínica e translacional, é essencial explorar novas estratégias terapêuticas em desenvolvimento para a essa síndrome, incluindo por exemplo terapias baseadas em abordagens genéticas, como a terapia gênica e a terapia de edição de genes, bem como intervenções farmacológicas direcionadas aos mecanismos moleculares específicos envolvidos na patogênese da síndrome conforme analisa Arellano *et. al.*, (2019).

Ao considerar todos esses aspectos no desenvolvimento do tema, torna-se evidente a complexidade dessa condição e a necessidade contínua de pesquisa e inovação para melhorar o diagnóstico, manejo e tratamento desses indivíduos conforme Arellano *et. al.*, (2019). O entendimento de cada caso particular analisando as características dos indivíduos são fundamentais para a compreensão de um diagnóstico, como por exemplo, analisar grupos de mulheres e homens compreendendo o nível de gravidade da síndrome em cada um de acordo segundo evidencia Ormazábal *et. al* (2018).

Segundo aponta Sepúlveda *et al.*, “Contudo, seria interessante analisar as diferenças na linguagem oral e escrita com base no sexo. No caso das mulheres, existem diferenças notáveis em relação aos homens.” (2021, p.277, tradução do autor). Portanto, como na informação dada, o diagnóstico precisa ser analisado segundo o sexo do indivíduo, compreendendo que existem propensões ao desenvolvimento de doenças baseadas em sua composição cromossômica.

Aqui surge a questão da especificidade dos critérios dos diagnósticos e a necessidade de uma avaliação diferencial abrangente. Testes genéticos para detectar a expansão dos trinucleotídeos CGG no gene FMR1 são essenciais para confirmar o diagnóstico, mas a interpretação dos resultados requer consideração cuidadosa do contexto clínico e dos sintomas apresentados pelo paciente.

Outro aspecto a ser considerado é a variabilidade fenotípica da SXF conforme apresentado anteriormente, que pode resultar em uma ampla gama de manifestações clínicas, mesmo entre membros da mesma família. Por exemplo, enquanto alguns indivíduos com a síndrome apresentam deficiência intelectual grave, outros podem ter apenas sintomas leves de comprometimento cognitivo. Essa heterogeneidade fenotípica pode complicar ainda mais o diagnóstico e o manejo da síndrome conforme aponta Arellano *et al.*, (2019).

Ademais, a American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) recomenda testes específicos para a detecção da SXF, sendo essa uma condição genética causada pela mutação no gene FMR1. O principal teste recomendado para o diagnóstico desta síndrome é o teste de expansão de trinucleotídeos (CGG) no gene FMR1. Conforme aponta Kumari *et al.*, “O Colégio Americano de Genética Médica e Genômica recomenda o teste FXS para todos os indivíduos que apresentam atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual e/ou problemas comportamentais” (2020, p.3, tradução do autor).

Além disso, é importante reconhecer o impacto dessa síndrome não apenas nos indivíduos afetados, mas também em suas famílias e na sociedade como um todo. Os custos emocionais, financeiros e sociais associados ao cuidado de uma criança com essa síndrome conforme abordado no tópico 3.7 desta pesquisa, podem ser significativos, destacando a importância de programas de apoio e recursos comunitários para ajudar as famílias a enfrentar esses desafios conforme evidencia García (2017).

Até o momento no que se refere aos tratamentos terapêuticos, a SXF requer uma abordagem abrangente e personalizada que considere as necessidades individuais de cada pessoa. Estratégias comportamentais, terapias de fala e linguagem, e intervenções educacionais adaptadas são elementos essenciais para lidar com a condição. Além disso, novas abordagens terapêuticas, como terapia gênica e modulação epigenética, podem ser aplicadas como possíveis formas de tratamento, trazendo esperança para o futuro dos indivíduos e das famílias afetadas conforme apresenta o estudo de Arellano *et al.*, (2019) e Montes *et al.*, (2022).

#### 4. CONCLUSÃO

A síndrome do X-frágil é uma das principais causas da deficiência intelectual e de dismorfismo. Este trabalho inquiriu explorar as características clínicas, genéticas e comportamentais da síndrome, ressaltando o histórico da SXF, análise do gene FMR1 sobre a SXF, o impacto familiar, manifestações intelectuais e fenotípicas como face longa, orelhas grandes e proeminentes e macroorquidismo como um dos pontos significativos para a realização de seu diagnóstico.

Ademais, outro ponto de análise desta pesquisa se deve ao impacto familiar do SXF, compreendendo que um indivíduo portador desta síndrome tem impacto direto sobre o núcleo familiar, impactando questões emocionais, sociais e financeiras; sendo necessário uma remodelação social para o acolhimento deste indivíduo e um acompanhamento contínuo de seu tratamento, alterando a logística familiar podendo ser necessário apoio de outros integrantes da família ou da sociedade, para o acompanhamento deste indivíduo dado seu impacto social.

Contudo, tem-se que o diagnóstico é feito tanto pela análise fenotípica quanto por testes moleculares pela análise do gene FMR1, ou ambos concomitantemente, a diferença destes diagnósticos está em sua precisão de resultados e pelo custo, não sendo facilmente acessível as diferentes camadas da sociedade. Ressalta-se ainda que a identificação precoce dessa síndrome é crucial para o tratamento do indivíduo desde a tenra idade elevando assim o desenvolvimento do tratamento e a qualidade de vida.

Outrossim, apesar dos desafios impostos para o diagnóstico, a pesquisa contínua é uma aliada para a aprimoração de novas técnicas de tratamentos para o indivíduo. Portanto, a Síndrome do X-Frágil, apresenta características muitas vezes específicas para sua identificação, a precisão deste por sua vez é vital para o tratamento correto do indivíduo compreendendo a necessidade de seu reconhecimento ainda na infância, dependendo a amplitude dos sintomas conforme o avanço da idade e ao sexo biológico do indivíduo.

## 5. REFERÊNCIAS

- ARELLANO, S. R. et al. Síndrome do X frágil: breve revisão e relato de caso. *Rev. Evidência - Ciência e Biotecnologia*, v. 17, n. 2, p. 65-74, 2019.
- AMARAL, L. R. do; SOARES MELO, H. C. Síndrome do X frágil: breve revisão e relato de caso. *Evidência*, [S. l.], v. 17, n. 2, p. 135–150, 2017.
- BARROS, A. L., OLIVEIRA, A. B., BARROS, G. L., & SANTOS, M. T. Sobrecarga dos cuidadores de crianças e adolescentes com Síndrome de Down. pp. 3625-3634. 02 de dezembro de 2016.
- CARVALHO, M. *Síndrome do X-frágil: guia direcionado*. São Paulo: Saraiva, 2019.
- CASTILLO, M. M., & DOMÉNECH, I. *Revista Clínica de Medicina de família. Síndrome del cromosoma X frágil*, pp. 54-57. (2017).
- COARELLI, G., WIRTH, T., TRANCHANT, C., KOENIG, M., DURR, A., & ANHEIM, M. *The inherited cerebellar ataxias: an update*. pp. 208-222. (12 de Setembro de 2023).
- GARCÍA, I. H. *Asociaciones y disociaciones: agentes, discursos y controversias en torno a la hiperactividad infantil*. pp. 321-335. (2017).
- GOULD, C. S. A.; LOESCH, D. R. S. *Síndrome do X Frágil: Doenças Raras*, *Rev. SBPH*, v.17, n. 1, p. 75-81, 2018.
- JIMENA SALCEDO, M., HAGERMAN, R., & MARTINEZ, V. C. *Caceta médica de México. Síndrome X frágil, posentacion clinica, patologia y tratamiento*, pp. 60-66. (01 de Julho de 2019).
- KUMARI, D., & USDIN, K. *Molecular analysis of FMR1 alleles for fragile X syndrome diagnosis and patient stratification*. pp. 1-6. (01 de Abril de 2020).
- MONTES, G. L., GARCÍA, D. M., ESTRADA, I. L., & ORTEGA, M. G. *Hacia un diagnóstico diferencial temprano en el trastorno del espectro autista y el síndrome de X frágil. Una revisión sistemática*. pp. 213-223. (03 de Outubro de 2022).
- MORGANTE, A. V. A Síndrome do Cromossomo X-Frágil. In: *Estudos Avançados Coleção Documentos Série Especial- Ciclo de Conferências Temáticas - 1.3*. Publicação Universidade de São Paulo Online - USP Online. jan./fev. 2017.
- SALCEDO-ARELLANO, M. J. et al. *Síndrome X frágil: presentación clínica, patología y tratamiento*. *Gac. Méd. de México, México*, v. 80, n. 56, p. 60-66, ago./set 2019.

ROSO, N., FRANCO, V. D., & RIECHI, T. I.. A Síndrome do X Frágil e o estabelecimento de fenótipos cognitivos comportamentais, pp. 30-40, (10 de Abril de 2017).

SÉPULVEDA, E. M., MURIEL, N. S., GARCÍA, N. P., PEDROSA, S. C., & PÉREZ, C.. International Journal of Developmental and Educational Psychology. *Características de lenguaje oral y escrito en síndrome de x-frágil*, pp. 273-280, 2021.

SILVA, N. L., ANDRADE, J. C., & ALMEIDA, B. R. *Famílias e síndrome de Down: Estresse, coping e recursos familiares*. pp. 1-7. (14 de Setembro de 2017)

ORMAZÁBAL, M., SOLARI, A., ESPECHE, L., CASTRO, T., & BUZZALINO, N. Arch Argent Pediatr. *Fragilidad del 28 Xy otras entidades asociadas al gene RFR01*, pp. 257-262. (18 de Dezembro de 2018).

VARELA, A. S. et al. *Síndrome do cromossomo X frágil: uma possível articulação entre psicanálise e genética médica?* Rev. Soc. Bras. de Psic. Hosp., v.18, n. 2, p.45-61, 2019.

YONAMINE, S. M; SILVA, A. A. *Características da comunicação em indivíduos com a síndrome do X frágil*.:Arq Neuro-Psiquiatr., v. 89, n. 12, p. 81-85, 2018.