

Aspectos gerais da Síndrome do X-Frágil: principal causa hereditária de retardo mental

Marcela Kelly Astete Gómez¹

Angelina Xavier Acosta²

Resumo

Existe uma grande necessidade de divulgar informações sobre a Síndrome do X-frágil (SXF), não só para as famílias, mas principalmente para os profissionais da área de saúde. A SXF é considerada a principal causa hereditária e a segunda etiologia genética de retardo mental (RM). O indivíduo acometido pela SXF apresenta uma mutação no gene FMR-1 (*Fragile Mental Retardation 1*), localizado no cromossomo X. Além do RM, as principais características são: face alongada, orelhas grandes e macroorquídia. O tratamento atual disponível requer uma abordagem multidisciplinar, podendo combinar atendimentos terapêuticos, educação especial e uso de medicamentos de acordo com as necessidades específicas de cada portador. A SXF vem merecendo grande atenção, não apenas por sua prevalência, mas também pelas peculiaridades de sua transmissão e por distúrbios a ela associados. É de grande importância a identificação das famílias nas quais os alelos estão se segregando na forma de pré-mutação, para melhor orientação no aconselhamento genético.

Palavras-chave: Síndrome do X-Frágil - Região 5'UTR - FMR1; retardo mental.

INTRODUÇÃO

Existe uma grande necessidade de divulgar informações sobre a Síndrome do X-frágil (SXF), não só para as famílias, mas principalmente para os profissionais da área de saúde. Apesar de muito freqüente, a SXF é pouco divulgada fora dos centros de genética, sendo, na maioria das vezes, subdiagnosticada entre a população.

A SXF é um distúrbio genético considerado como a principal causa hereditária e a segunda etiologia genética de retardo mental (RM), sendo superada pela Síndrome de Down (OBERLÉ *et al.*, 1991). Entretanto, ao contrário da Síndrome de Down, que não tende a se repetir nas famílias, a SXF tem risco alto de recorrência na irmandade dos afetados. Trata-se

de desordem de herança ligada ao cromossomo X dominante, em que os homens são mais afetados que as mulheres, com penetrância incompleta (80% nos homens e 30% nas mulheres) e expressão variável. Portanto, alguns portadores têm um determinado genótipo sem expressá-lo, além da expressão variável, ou seja, quando um caráter assume formas clínicas diferentes em diversos membros da mesma família (YU *et al.*, 1991).

A SXF é responsável por, aproximadamente 14% de todos os RM idiopáticos, no sexo masculino, e por um terço de todos os RM ligados aos X. Sua prevalência está estimada em 1:4000 homens e 1:6000 em mulheres (TURNER *et al.*, 1996; CRAWFORD *et*

¹ Mestranda do curso de Biotecnologia-Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, da Fundação Oswaldo Cruz.

² Professora adjunta do departamento de pediatria da universidade federal da Bahia e Pesquisadora colaboradora LASP/CPqGM/Fiocruz

Correspondência para / Correspondence to:

Angelina Xavier Acosta

Rua Waldemar Falcão, nº 121. Candeal,

40295-710. Salvador- Bahia - Brasil.

Tel: (71) 3176-2213 ou 3176-2246. Fax: (71) 3176- 2300.

E-mail: axacosta@hotmail.com

al.,2002). Apesar de a maioria dos estudos delinearem a população geral européia, a prevalência entre os grupos étnicos é similar, podendo sofrer apenas algumas variações (SHERMAN *et al.*,2005). A falta de informação dessa disfunção e o alto custo para diagnosticá-la tornam difícil o conhecimento da prevalência da SXF no Brasil. O país dispõe de poucos estudos, nos quais existe uma frequência estimada em 8% dos homens e 4% das mulheres com RM (MINGRONI-NETO *et al.*, 1990), embora, em relação à população geral, não existam estimativas para a prevalência da SXF no Brasil.

ASPECTOS MOLECULARES

Em sua condição normal, o gene FMR-1 (*Fragile Mental Retardation 1*), localizado na porção subterminal do braço longo do cromossomo X (Xq27.3), produz a proteína FMRP (*Fragile X Mental Retardation-Protein*), que é expressa em uma variedade de tecidos, sendo mais abundante nos neurônios (PIMENTEL, 1999).

Os indivíduos acometidos pela SXF possuem um distúrbio de amplificação gênica no gene FMR-1, condicionado pelo aumento do número de repetições instáveis de trinucleotídeos CGG (Citosina-Guanina-Guanina) que se encontram dentro da região 5'UTR (*Untranslated Region*), cuja consequência é uma baixa ou nenhuma produção da proteína FMRP. A ausência dessa proteína codificada por esse gene determina o fenótipo da SXF. Não se sabe exatamente como a falta dessa proteína causa o RM, embora se saiba que a FMRP tem a propriedade de se ligar a diferentes RNAm (ROUSSEAU *et al.*1994).

A base molecular dessa doença é bastante peculiar quando comparada com os padrões típicos observados em outras desordens de etiologia genética. A SXF representa uma das primeiras enfermidades neurogenéticas em que se identifica a mutação dinâmica como mecanismo de herança. Ao contrário do que acontece nas mutações clássicas e estáticas, a mutação dinâmica não é um evento único. Esse tipo de

mutação difere das mutações conhecidas, uma vez que a instabilidade criada no DNA pela expansão das seqüências de trinucleotídeos aumenta a probabilidade de uma nova expansão ocorrer na geração seguinte e em sucessivas gerações, em um processo progressivo que evolui passo a passo, desde um período variável de pré-mutação até a eclosão da mutação completa (PIMENTEL, 1999).

As repetições de trinucleotídeos CGG na região 5'UTR do gene FMR-1 são variáveis na população. De acordo com o número de repetições CGG, os alelos se dividem em 4 tipos: alelo normal estável: 6 a 55 repetições; intermediário ou *gray zone*: 41 a 60 repetições, com a possibilidade ou não de transmissão da instabilidade para sua descendência; pré-mutação: 55 a 200 repetições, que são clinicamente "normais", possuem maior probabilidade de transmitir a expansão para sua descendência e apenas é detectado por análise molecular direta, podendo ainda estar associado a outras disfunções; e mutação completa: >200 repetições, em que os indivíduos apresentam as características clínicas da desordem (COSTA *et al.*, 2006).

Seqüências AGG

A estabilidade entre os trinucleotídeos CGG é dada através de repetições AGG, que agem estabilizando e impedindo erros durante a replicação. Essas trincas interrompem, na maioria dos casos, uma ou mais seqüências de repetições CGG, cuja presença e localização também influenciam a estabilidade do alelo (YU *et al.*,1991).

Alelos intermediários ou "gray-zone"

O número de repetições 41-60 pode ser estável em alguns indivíduos, mas em outros tende a se expandir quando o gene é transmitido para as gerações seguintes. Por isso, os alelos com repetições CGG nessa faixa são considerados como integrantes de uma "zona intermediária ou cinzenta" (COSTA *et al.*, 2006).

Pré-mutação

Os indivíduos pré-mutados apenas podem ser detectados por análise molecular, possuem níveis normais de proteína FMRP e níveis

elevados de RNAm (JACQUEMONT *et al.*, 2004). Apresentam uma prevalência de 1:259 mulheres e 1:810 homens (ROUSSEAU *et al.*, 1995; DOMBROWSKI *et al.*, 2002). As pré-mutações podem agregar-se de forma silenciosa por muitas gerações de uma família, antes de se expandirem para a mutação completa, levando aos sinais clínicos da doença.

São recentes os estudos que relatam alterações clínicas associadas a essa condição. Entre os homens pré-mutados, a característica mais comum é a síndrome do tremor e ataxia (***FXTAS-Fragile X Associated Tremor/Ataxia Syndrome***), sendo uma desordem neurodegenerativa progressiva, caracterizada por intenção de tremor, ataxia cerebelar, parkinsonismo e neuropatia periférica verificada a partir dos 50 ou 60 anos. Estudos registram a ocorrência da FXTAS em 20% a 30% dos homens com pré-mutação. Existem relatos de alguns casos de mulheres acometidas, porém em menor proporção (HAGERMAN *et al.*, 2003). Entre as mulheres portadoras da pré-mutação, algumas evidências sugerem a falência ovariana precoce (***POF-Premature Ovarian Failure***), com risco aumentado de apresentarem menopausa antes dos 40 anos de idade. Enquanto a chance de uma mulher da população geral ter menopausa antes dos 40 anos é estimada em 1%, entre as mulheres portadoras da pré-mutação cerca de 24% têm menopausa precoce. Não existe risco de desenvolver POF entre as mulheres portadoras da mutação completa (VIANNA-MORGANTE *et al.*, 1999).

Mutação Completa

Quando a mutação é completa, as repetições são hipermetiladas em citosina-fosfatoguanina (ilhas CpG) na região 5'UTR no gene FMR1, resultando em prejuízo na atividade de transcrição e níveis baixos de RNAm responsável pela codificação da proteína FMRP, levando aos sinais clínicos da SXF, ou seja à ausência da proteína, portanto levando aos sinais clínicos da doença (ALLIENDE, *et al.*, 2006).

Mosaico

Alguns pacientes possuem simultaneamente, além da mutação completa, alelos pré-

mutados em suas células, ou podem apresentar regiões metiladas e não metiladas e, por isso, são considerados mosaicos. Em geral, são afetados com menos gravidade que os indivíduos com mutação completa, possuem uma frequência de 12% para mosaico de expansão e 6% para mosaico de metilação (McConkie-Rosell *et al.*, 2005).

CARACTERÍSTICAS DA SXF

Ao nascimento, alguns portadores da SXF apresentam uma cabeça grande e peso um pouco aumentado. Em geral, a pele é aveludada e muito macia, as mãos e pés gordos, podendo possuir, nas mãos, prega palmar única em 22% dos casos, uma face pequena, longa e centralmente inchada, fendas palpebrais estreitas, orelhas proeminentes e displásicas. Essas características são sutis e podem não ser percebidas. Portanto, muitos pacientes não são diagnosticados durante a infância (HAGERMAN, 2002). Em função da grande variabilidade fenotípica dos pacientes com a SXF, estima-se que 65% dos casos, especialmente na população pediátrica, não têm sido diagnosticados, inclusive em centros especializados de genética de países desenvolvidos (ALLIENDE, *et al.*, 2006).

Os portadores da mutação completa da SXF podem desenvolver uma ou mais características clínicas, entre as quais, estão: face alongada (80%), palato alto (63%), orelhas grandes (66%), hiperextensibilidade das articulações (73%), macroorquidia (80%), prolapso da válvula mitral (55%), pés planos, hipotonia muscular, estrabismo e macrocefalia (HAGERMAN, 2002). Além do RM em graus variáveis, apresentam problemas de atenção associados à hiperatividade, dificuldade de aprendizagem, contato ocular pobre, transtornos de linguagem, hábito de morder as mãos, ansiedade social e comportamento autista (MCCONKIE-ROSELL *et al.*, 2005). As características das mulheres portadoras de mutação completa se apresentam de uma forma mais branda, presumidamente devido à inativação do cromossomo X (ROUSSEAU *et al.*, 1994; MILÀ & MALLOLAS, 2001).

Os portadores da mutação completa são férteis. Entretanto, homens e mulheres com RM significativo raramente se reproduzem, em decorrência de suas limitações sociais e cognitivas (CARVALHO, 2005).

TRANSMISSÃO

O risco de expansão da pré-mutação para a mutação completa ocorre geralmente por transmissão materna (ROUSSEAU *et al*, 1994; YU *et al*, 1991), na ovogênese, durante a mitose pós-zigótica (MCCONKIE-ROSELL *et al*, 2005). Assim, os casos afetados pela SXF sempre serão herdados, ou seja, não há possibilidade de se passar de alelo normal para mutação completa, tendo-se obrigatoriamente de passar, em uma geração, por uma mulher portadora da pré-mutação. Assim, todos os afetados são necessariamente filhos de mães com pré-mutação. Quanto maior o número de repetições CGG da pré-mutação, maior o risco de ocorrer a mutação completa na geração seguinte (Tabela 1). A expansão da pré-mutação para a mutação completa por transmissão paterna é rara. Porém existe um relato de transmissão onde o genitor apresentava mosaïcismo em suas células (ZEESMAN *et al*, 2004). Geralmente, os homens transmitem para suas filhas apenas expansões ou contrações pequenas, ou seja, o homem apenas transmite a pré-mutação para suas filhas. De algum modo, a mutação completa regride para pré-mutação, e os espermatozoides dos indivíduos possuem apenas a pré-mutação (REYNIERS *et al* 1993).

DIAGNÓSTICO

Antes da identificação do gene responsável pela SXF, em 1991, seu diagnóstico era realizado por meio da utilização de técnicas citogenéticas. Esse método continua em uso, porém possui um valor limitando, não permitindo a identificação dos indivíduos com a mutação completa e pré-mutados, pois esse último possui um cariótipo normal, podendo apresentar um resultado falso negativo. Nos afetados, a

Tabela 1. Risco de expansão da pré-mutação para a mutação completa de uma mulher portadora segundo seu número de repetições CGG (MILÀ & MALLOLAS, 2001).

Número de CGG	% Risco
52-60	< 1
61-70	17%
71-80	71%
81-90	86%
> 91	>99%

técnica também é limitada (PIMENTEL, 1999).

O diagnóstico clínico, muitas vezes, indica um conjunto de sinais e sintomas sugestivos da SXF. Apesar da tríade (face alongada, orelhas grandes e macroorquidia, presentes em 90% dos casos), a presença dessas características apenas sugerem e não confirmam o diagnóstico (HAGERMAN *et al*, 2002).

O diagnóstico definitivo é dado pelo exame molecular. A técnica de *Southern blotting* para análise da SXF apresenta a melhor sensibilidade e especificidade, uma vez que identifica a mutação completa e a pré-mutação, revelando o estado de metilação do gene. Também é válida a técnica da PCR como um teste confiável para o seu rastreamento, teste esse que detecta o número das repetições CGG em indivíduos normais ou com pré-mutações (MCCONKIE-ROSELL *et al*, 2005).

Também é recomendada a análise molecular do gene para avaliar ou reavaliar casos de atraso de desenvolvimento e RM de origem desconhecida, devido ao fato de os sintomas da SXF serem bastante sutis e também nos casos POF e FXTAS nas famílias com indivíduos afetados com a SXF.

O exame molecular para detectar a SXF também é usado para diagnóstico pré-natal, sendo recomendado quando existe diagnóstico confirmado na família. O diagnóstico genético pré-

implantacional (PGD) também pode ser uma alternativa para as mulheres portadoras da pré-mutação que desejam planejar uma gravidez. Essa técnica baseia-se na análise genética de parte de um embrião obtido por fertilização em vitro e posterior transferência de embriões sadios para o útero materno (MILÀ & MALLOLAS, 2001).

TRATAMENTO

Ainda não há cura para a SXF, mas existe tratamento para grande parte dos sintomas. O uso de medicamentos pode atenuar ou eliminar certos sintomas da doença. Algumas pessoas com a síndrome precisam de medicamentos, outras não. Nem todos os indivíduos com a SXF possuem as mesmas dificuldades e nem todos os indivíduos respondem da mesma maneira a um mesmo medicamento, o que ressalta a necessidade de uma equipe de profissionais, multi e interdisciplinar capacitada, podendo combinar atendimentos terapêuticos, educação especial e uso de medicamentos de acordo com as necessidades específicas de cada indivíduo (CARVALHO, 2005).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, a SXF vem merecendo grande atenção, não apenas por sua prevalência, mas também pelas peculiaridades de sua trans-

missão e por distúrbios a ela associados. É de grande importância a identificação das famílias nas quais os alelos estão se segregando na forma de pré-mutação, para melhor orientação no aconselhamento genético. O diagnóstico revela não apenas um indivíduo com SXF, mas também pode revelar uma família com SXF. As mulheres pré-mutadas correm o risco de expandir essa repetição na sua descendência, podendo gerar filhos com mutação completa, tendo, assim, a doença (MINGRONI-NETO *et al*, 1994). O diagnóstico precoce por análise molecular resulta não somente num aconselhamento genético mais efetivo, como permite que estratégias de intervenção adequadas sejam estabelecidas, no sentido de direcionar terapias educacionais apropriadas. Considerando a frequência dessa doença na população mundial, o seu sub-diagnóstico, o seu alto grau de recorrência, justifica-se uma atenção especial aos casos com RM não diagnosticados para melhor orientação e diagnóstico, além do aconselhamento genético apropriado. Todo indivíduo com RM, mulheres portadoras de POF e ou homens com FXTAS, sem outras causas definidas, necessitam de uma investigação para a SXF. É muito importante a identificação de indivíduos com a SXF, pois isso fornece oportunidades para intervenções terapêuticas específicas e possibilita o aconselhamento genético familiar, que proporciona, em princípio, um esclarecimento sobre a doença, permitindo uma posterior decisão reprodutiva esclarecida, o que pode prevenir novos casos.

General aspects of the Fragile X Syndrome: main hereditary cause of mental retardation.

Abstract

The divulgation of information on the Fragile X Syndrome (FXS) is necessary not only for the families, but mainly for the health professionals. FXS is considered to be the main hereditary cause and the second genetic etiology of mental retardation (MR), being only surpassed by the Down syndrome. The individual suffering from FXS presents a mutation in the gene FMR-1 (Mental Fragile Retardation) located in chromosome X. Beyond MR, the main characteristics are: long face, large ears and macroorchidism. The treatment currently available requires a multidisciplinary approach combining therapeutical strategies, special education and medicine used in accordance with the specific necessities of each carrier. The FXS is

deserving great attention, not only because of its prevalence, but also because of the peculiarities of its transmission and the problems it causes. It is very important to identify the families in which the alleles are segregating in the form of premutation in order to give a better orientation during the genetic counseling

Keywords: Fragile X Syndrome; Region 5'UTR; FMR-1; Mental Retardation

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*, 77 (1); 34-42, 2006.
- CARVALHO MARTA. Síndrome do X-frágil: guia para famílias e profissionais/Marta Carvalho-Ribeirão Preto: SBG.165p,2003.
- COSTA S.S.; FONSECA A.M.; BAGNOLI V.R.; VIANNA-MORGANTE, A.M. The FMR-1 premutation as a cause of premature ovarian failure in Brazil women. *Genet and Molecular Biology*,29,3,423-428,2006.
- CRAWFORD, D.C.; MEADOWS, K.; NEWMAN, J.; TALE, L.; SCOTT, E.; LESLIE, M., et al. Prevalence of the fragile x syndrome in African-Americans. *Am J Med Genet*,110:226-233,2002.
- DOMBROWSKI, C.; LEVESQUE, S.; MOREL, M.L.; ROUILLARD, P.; MORGAN, K.; ROUSSEAU, F. Premutation and intermediate-size FMR-1 alleles in 10572 males from the general population: loss of an AGG interruption is a late event in the generation of fragile x syndrome alleles. *Hum Mol Genet*,11:371-8,2002.
- HAGERMAN, R.J. The physical and behavioral phenotype. In: HAGERMAN, R.J.; HAGERMAN, P.J.(Eds.). *Fragile X Syndrome: diagnosis, treatment, and research*. 3rd. ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 3-109, 2002.
- HAGERMAN, P.J.; GRECO, C.M.; HAGERMAN, R.J. A cerebellar tremor/ataxia syndrome among fragile X permutation carriers. *Cytogenetic Genome Res*,100: 206-212,2003.
- JACQUEMONT, S.; HAGERMAN, R.J.; LEEHEY, M.A.; HALL, D.A. et al. Penetrance of the fragile x-associated tremor/ataxia syndrome in a premutation carrier population. *JAMA*,291:460-469,2004.
- MILÀ, M. & MALLOLAS, M. Síndrome del cromossoma X frágil: menopausia precoz. Diagnóstico preimplantacional y preconcepcional. *Rev Neurol*,33:20-23,2001.
- MCCONKIE-ROSELL, A.; FINUCANE, B.; CRONISTER, A.; ABRAMS, L.; BENNETT, R.L.; PETTERSEN, B.J. Genetic counseling for fragile X syndrome: updated recommendations of the national society of genetic counselors. *Journal of counseling*,14: 249-269,2005.
- MINGRONI-NETO, R.C.; ROSEMBERG, C.; VIANNA-MORGANTE, A.M.; PAVANELLO, R.C.M. Fragile X frequency in a mentally retarded population in Brazil. *Am J Med Genet*,35: 22-27,1990.
- MINGRONI-NETO, R.C.; FERNANDES, J.G.; VIANNA-MORGANTE, A.M. Relationship of expansion of CGG repeat and X-inactivation with expression of fra(X)(q27.3) in heterozigotes. *Am J Med Genet*,51: 443-446, 1994.
- PIMENTEL, M.M.G. Fragile "X" syndrome: molecular diagnosis. *J Bras Patol*,35: 94-98,1999.
- REYNIERS, E. et al. The full mutation in the FMR-1 gene of male fragile X patients is absent in their sperm. *Nature Genet*,4: 143-146,1993.
- ROUSSEAU, F.; HEITZ, D.; TARLETON, J.; MACPHERSON, J.; MALGRAN, H.; DAHL, N.; et al. A multicenter study on

- genotype-phenotype correlation in the fragile x syndrome, using direct diagnosis with the probe STB 12.3: The first 2,253 cases. *Am J Hum Genet*,55:225-237,1994a.
- TUNER G, WEBB T, WAKE S, ROBINSON H. Prevalence of fragile X syndrome. *Am J Med Genet*, 64: 196-197, 1996.
- VIANNA-MORGANTE, A.M; COSTA,S.S.; PAVANELO,R.C.M.; OTTO,P.A. & MINGRONI-NETTO, R.C. Premature ovarian failure (POF) in Brazilian fragile x carriers. *Genetics and Molecular Biology*, 22,4,471-474,1999.
- YU S, PRITCHARD E, KREMER E, LYNCH M, NANCARROW J, BAKER E: Fragile X genotype characterized by an unstable region of DNA. *Science*, 252: 1179-81, 1991.
- ZEESMAN, S.; ZWAIGENBAUM, L.; WHELAN, D.L.; HAGERMAN, R.J.; TASSONE,F.; TAYLOR,S.A.. Paternal transmission of the x syndrome. *Am J Med Genet*,129a:184-189,2004.

Recebido em / *Received*: 25/01/2007
Aceito em / *Accepted*: 14/05/2007