



RELATO DE CASO

Síndrome do X frágil: relato de caso em dois irmãos

Fragile X Syndrome: case report in two brothers

Adriana M. Modesto¹, Maria de Fatima M. Aguiar², Hamilton Barbosa²,
Suzete S. Leme Vilela², Mara Santos³, Iris Ferrari³, Marília Klotz⁴

Resumo

Objetivos: Alertar os pediatras para o fenótipo dos pacientes portadores da Síndrome do X Frágil, devido a sua alta incidência e aos graus variáveis de incapacidade que podem decorrer da mesma.

Métodos: Relato de caso de dois irmãos que apresentavam achados clássicos da Síndrome do X Frágil (retardo mental, orelhas proeminentes, macrorquidismo, dentre outros), comprovados por estudo citogenético.

Resultados: O diagnóstico da síndrome é baseado na presença de uma proporção variável de células com sítio frágil no cromossomo X na região Xq27.3. A análise do DNA confirmou a presença de sítio frágil no cromossomo X em 14% das metáfases dos irmãos e em 1% nas da mãe. Detectaram-se, também, dois primos maternos portadores da síndrome, confirmada em estudo genético.

Conclusões: O reconhecimento da síndrome pelos pediatras é de extrema importância para uma atuação multidisciplinar precoce.

J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(6): 419-422: síndrome do X frágil, retardo mental, macrorquidismo, distúrbios faciais.

Abstract

Objective: To alert the pediatricians about the phenotype of the patients with Fragile X Syndrome, because of its high incidence and the variable degrees of incapacity that may occur.

Methods: Case report of two brothers with the classical findings of the Fragile X Syndrome (mental retardation, "Dumbo-like" ears, macroorchidism, among others), confirmed by cytogenetic studies.

Results: The diagnosis of the syndrome is based on the presence of a variable number of cells with fragile sites on the X chromosome at Xq 27.3. The DNA analysis revealed Fragile X locus in 14% of the brothers' metaphases and in 1% of the mother's. It was also observed that two cousins on the mother's side had the syndrome, confirmed by genetic studies.

Conclusions: The recognition of this syndrome by the pediatrician is of extreme importance to an early multidisciplinary approach.

J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(6):419-422: Fragile X Syndrome, mental retardation, macroorchidism, facial dysmorphism.

Introdução

A Síndrome do X frágil (FRA-XA) é responsável pela maioria das causas de retardo mental (RM) herdado, ocorrendo um caso em cada 1250 homens^{1,2}. Apesar de ser ligada a alterações no cromossomo X, algumas características fogem às regras habituais de herança mendeliana, já que acomete ambos os sexos, sendo, porém, a expressão fenotípica menos comum, e mais branda, em indivíduos do sexo feminino. Esta síndrome foi descrita inicialmente por Martin e Bell, em 1943, que observaram a presença de atraso mental em 11 crianças do sexo masculino, em duas gerações de uma família, sendo todas as mães normais, fato que os fez suspeitar de síndrome ligada ao cromossomo X³. Em 1969, o pesquisador Lubs evidenciou a presença de um

marcador citogenético em pacientes portadores de retardo mental, constituído por um sítio frágil na extremidade do braço longo do cromossomo X. Em 1977, Sutherland verificou a necessidade da utilização de um meio de cultura deficiente em ácido fólico para que fosse possível evidenciar o sítio frágil do cromossomo X na região Xq27.3⁵. Posteriormente, iniciaram-se as descobertas sobre as bases moleculares desta síndrome, que consiste na presença de uma seqüência instável anormal do DNA, caracterizada pela expansão do trinucleotídeo CCG^{6,7}.

A expressão fenotípica é mais marcante em pacientes do sexo masculino e consiste em retardo mental, macrorquidismo, face estreita e alongada, alterações comportamentais, problemas ortopédicos, como hiperextensibilidade de articulações metacarpofalangeanas, pés planos, escoliose, peito escavado, além de outros sinais menos comuns, como prognatismo, calosidades, prega única simiesca, palato ogival ou fendido, prolapso de válvula mitral, hérnia inguinal, autismo e sinal de Babinski.

1. Ex-residente de Neuropediatria do Hospital de Base do Distrito Federal (H.B.D.F.)

2. Staff do Setor de Neuropediatria da Unidade de Pediatria do H.B.D.F.

3. Genética Médica da Universidade de Brasília.

4. Psicóloga da Unidade de Pediatria do H.B.D.F.

Relato dos Casos

Caso 1 - ASL, 13 anos, masculino, pardo, procedente de Unaí (M.G.). Encaminhado ao Ambulatório de Neuropediatria do Hospital de Base do D.F. com 10 anos de idade para tratamento de crises convulsivas iniciadas aos 4 anos (controladas com o uso de Fenobarbital) e esclarecimento de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e distúrbio de aprendizagem. O paciente nasceu de parto normal, hospitalar, a termo (PNT), em boas condições, porém, sem o conhecimento de dados antropométricos. Teve pneumonia no período neonatal e quando lactente. Pais não consanguíneos, mãe com 36 anos, com inteligência limítrofe e saudável. Atualmente a criança pesa 54 kg, mede 140 cm (percentil 2,5-10) e tem perímetro cefálico (PC) de 56 cm (percentil 75). Apresenta face alongada, orelhas grandes (em abano) (Figura 1), macrorquidia (Figura 2), hiperextensibilidade articular (Figura 5), hiperreflexia de patelares e sinal de Babinski. Demonstra retardo mental, hiperatividade, incoordenação motora, movimentos estereotipados em membros superiores e distúrbio da fala (ecolalia, linguagem perseverativa, frases curtas, pausas inapropriadas e freqüentes interjeições). A avaliação psicológica mostrou pobreza de vocabulário, perseveração, raciocínio lento, dificuldade para reter conteúdos, déficit perceptual e cognitivo, fixação de idéias e timidez. O eletroencefalograma (EEG) realizado em 1994 revelou lentificação, com atividade irritativa difusa, sendo que o exame atual mostrou-se dentro da normalidade. A tomografia (CT) de crânio mostrou pequena calcificação parietal esquerda junto à linha média. O ecocardiograma revelou prolapso de válvula mitral, sem repercussão hemodinâmica.



Figura 1 - ASL, fâcias de retardo mental, orelhas grandes e proeminentes (caso 1)



Figura 2 - Macrorquidia (caso 1)

ca. A audiometria mostrou déficit auditivo com limiar para 60 decibéis. A análise citogenética confirmou a presença de sítio frágil no cromossomo X em 14% das metáfases (Figura 6 - III.3).

Caso 2 - WSL, 11 anos, masculino, pardo, admitido neste serviço a nosso pedido para avaliação, pois, segundo relato da mãe, também apresentava atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e convulsões, também controladas com o uso de Fenobarbital. Nascido de PNT, em boas condições, pesando 3250g, sem outros dados. Pré-natal sem gestoses. Relato de otite média aguda (OMA) supurada de repetição. Atualmente pesa 34 kg, mede 141 cm (percentil 25-50), com PC de 54,5 cm (percentil > 50). Apresenta características clínicas semelhantes às do irmão (Figuras 3 e 4), acrescidas de sinais de automutilação (mordedura de mão) (Figura 5) e discreto abaulamento precordial, com sopro sistólico de irradiação axilar. A ecocardiografia revelou prolapso de válvula mitral. O EEG atual é normal, assim como a CT de crânio. A audiometria mostrou déficit auditivo com limiar para 60 decibéis à esquerda e 80 decibéis à direita. O estudo citogenético foi idêntico ao do irmão (Figura 6 - III.14). Foram também objetos de estudo 2 primos maternos (Figura 6 - III 2,4)



Figura 3 - WSL, face alongada, orelhas grandes e proeminentes, retardo mental (caso 2)



Figura 4 - Macrorquidia (caso 2)

com características fenotípicas da síndrome. O primeiro, do sexo masculino, com 21 anos, apresentava ao estudo citogenético 13% das metáfases com sítio frágil no cromossomo X; a segunda, do sexo feminino e com 9 anos, apresentava 20% das metáfases com sítio frágil no X. A análise citogenética da mãe dos pacientes relatados revelou 1% de fragilidade do cromossomo Xq27.3 (Figura 6 - II.7).

Discussão

A Síndrome do X frágil consiste em uma afecção hereditária ligada ao cromossomo X, que acomete pacientes de ambos os sexos, mais marcadamente aqueles do sexo masculino, e que leva esse nome devido ao fato de ocorrer uma quebra do cromossomo X na região Xq27.3, quando as células estudadas são cultivadas em meio pobre em ácido fólico ou em drogas que interferem no metabolismo do folato⁵. No presente relato, foram documentadas quase todas as alterações já relatadas em associação com a síndrome em questão, como retardo mental, orelhas proeminentes, macrorquidia, reflexos de membros inferiores exaltados e cutaneoplantares em extensão, deficiências auditivas e visuais, alterações no comportamento e linguagem, epi-



Figura 5 - Hiperextensibilidade articular e sinais de automutilação (calosidade)

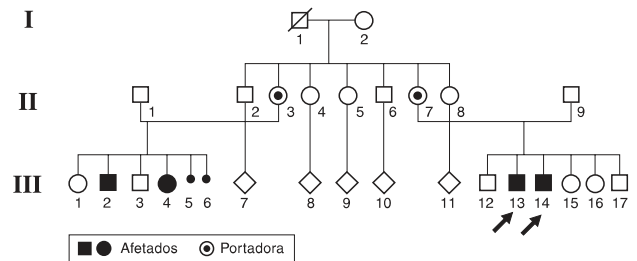


Figura 6 - Heredograma

lepsia, hiperextensibilidade articular, prolapso de válvula mitral e otites de repetição. No paciente mais velho, a CT de crânio constatou a presença de uma calcificação intraparenquimatosa, que supomos ser secundária à neurocisticercose, mesmo sem confirmação sorológica, já que o paciente é de zona endêmica para tal e freqüentemente nesses casos a sorologia é negativa. Outras características que podem estar presentes nesses pacientes são estrabismo, prognatismo, palato ogival ou fendido, torcicolo, cifoescoliose, peito escavado, pés chatos, distúrbios do aparelho genito-urinário, hérnia inguinal, criptorquidia e autismo¹. Características comportamentais como déficit de atenção e hiperatividade, traços sugestivos de autismo (movimentos ritmados de mãos e braços, olhar evasivo, porém com relacionamento social mais brando e com melhor adaptação à sociedade), linguagem perseverativa, mordedura das mãos, associadas ao atraso do desenvolvimento da fala (ecolalia, monólogos etc) e retardo mental variável são comuns nos pacientes portadores da Síndrome do X frágil^{1,8,9}. Esses achados foram delineados nos pacientes em estudo. A hipotonia encontrada nesses casos e na Síndrome do X frágil em geral pode ser conseqüente à disfunção difusa do SNC, levando a efeitos deletérios sobre o desenvolvimento da criança, afetando a coordenação motora¹, a estabilidade das articulações e a integração sensorial dos pacientes em questão. Uma anormalidade comumente encontrada nessas crianças é a epilepsia com anormalidades eletroencefalográficas. Otite média recorrente verificada no paciente mais jovem é uma queixa freqüente em crianças fra(X) positivas¹, não sendo clara a causa; foi aventada a possibilidade de ser conseqüente à configuração peculiar da face, associada à hipotonia e lassidão do tecido conjuntivo, que levaria à dificuldade de drenagem do ouvido médio. Alterações ortopédicas são freqüentes nessas crianças (pés planos, escoliose, hiperextensibilidade das articulações, peito escavado) e poderiam ser explicadas por uma displasia do tecido conjuntivo, que, por sua vez, também justificaria anormalidades cardíacas, como o prolapso de válvula mitral¹. Hagerman, Shapiro, e Johannisson^{1,10,11} tentam explicar o macrorquidismo: anormalidades na ultra-estru-

tura dos testículos, com aumento dos grânulos de glicoproteína, anormalidades endocrinológicas presentes na síndrome (aumento testicular por estimulação gonadotrófica, disfunção hipotalâmica) ou fibrose intersticial, edema e morfologia tubular anormal, com excesso de colágeno peritubular. Porém não há uma conclusão definitiva. O diagnóstico dessa síndrome pode ser presumido quando o quadro clínico é sugestivo e encontrado em mais de um paciente do sexo masculino da mesma família, sendo a mãe assintomática. Para ser firmado, é feito inicialmente um exame citogenético através da cultura de linfócitos em meio apropriado para pesquisa do sítio frágil do X. Esta é encontrada em cerca de 10 a 40% das células quando o paciente é portador sintomático, podendo estar ausente nos assintomáticos⁸. Nesses casos apenas o estudo molecular é conclusivo, e, para entendê-lo, é preciso se conhecer as bases moleculares da síndrome. Como já foi relatado, essa síndrome ocorre devido à transmissão através de gerações, principalmente pela mãe, de mutações que afetam uma determinada área do cromossomo X e que correspondem a uma expansão do trinucleotídeo CCG, associado a uma metilação anormal da ilha CpG^{12,13}. Esta metilação ocorre a partir de um certo número de repetições, e está associada a não-expressão do gene FMR-1¹⁴ e, conseqüentemente, aos sintomas encontrados. Um número de repetições de até 50 é normal. Entre 50 e 200 repetições caracteriza-se estado de pré-mutação, não havendo metilação anormal e sendo o paciente portador assintomático. Um número maior do que 200 repetições confere ao paciente o estado de portador sintomático em 100% dos homens e em 50 a 70% das mulheres^{12,13}. As pré-mutações são transmitidas pelos homens para suas filhas sem que haja novas mutações, enquanto que, quando transmitidas por mulheres, têm grandes chances de se converterem a mutações completas¹⁵. O sítio frágil do DNA pode ser observado por técnicas moleculares pelo estudo denominado Southern blot. Neste estudo, após a digestão do DNA de um indivíduo normal pela enzima de restrição PST, com eletroforese em gel de agarose, após observação com a sonda pfxe3, poderá ser observada uma banda correspondendo a 1.0 kilobase (Kb) ou 1000 pares de bases. Por sua vez, o DNA de um indivíduo portador da síndrome mostrará uma banda maior, proporcional ao número de repetições do trinucleotídeo CCG. Um cromossomo com 200 cópias, por exemplo, terá 1,6 Kb⁸. Este estudo pode ser utilizado associado à análise da repetição da p(CCG)_n através da reação em cadeia de polimerase (PCR), que mostrou ser um método menos acurado para a detecção do genótipo dessa síndrome^{16,17}. Infelizmente, estudos dessa natureza não estão disponíveis como rotina em nosso meio, dificultando um melhor conhecimento sobre dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais dessa síndrome. Apesar disso, o estudo da genética clínica tem evoluído e o interesse sobre essa síndrome tem aumentado. O interesse na apresentação deste caso reside na necessidade do reconhecimento das características clínicas da síndrome pelos pediatras devido a sua incidência relativamente alta e quadro quase sempre

incapacitante, visando um acompanhamento multidisciplinar precoce, com conseqüente reabilitação e adaptação destes indivíduos à sociedade. Além disso, busca-se poder oferecer à família um aconselhamento genético adequado.

Referências Bibliográficas

- Hagerman RJ, Silverman AC. Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research. Baltimore: John Hopkins University Press, 1991.
- Webb TP et al. Population incidence and segregation ratios in Martin-Bell syndrome. *Am J Med Genet* 1986; 23:573-80.
- Martin JP, Bell J. A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J Neurol Psychiatry* 1943; 6:151-54.
- Lubs HA. A marker X chromosome. *Am J Hum Genet* 1969; 21:231-44.
- Sutherland GR. Fragile sites on human chromosomes: demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Science* 1977; 197:265-6.
- Vincent A, Heitz D, Petit C, Kretz C, Oberle I, Mandel JL. Abnormal pattern detected in fragile X patients by pulsed-field gel electrophoresis. *Nature* 1991; 349: 624-6.
- Bell MV, Hirst MC, Nakahori Y et al. Physical mapping across the fragile X: hypermethylation and clinical expression of the fragile X syndrome. *Cell* 1991; 64:861-6.
- Sutherland GR, Mulley JC, Richards RI. Fragile X syndrome: The most common cause of familial intellectual handicap. *Clinical Genetics* 1993; 158:482-5.
- Baumgardner TL, Reiss AL, Freund LS, Abrams MT. Specification of neurobehavioral phenotype in males with fragile X syndrome. *Pediatrics* 1995;95:744-52.
- Shapiro LR, Wilmot PL, Omar RA, Davidian MM, Chander PN. Prenatal onset of macroorchidism in the fragile X syndrome: significance in prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet* 39:265.
- Johannisson R, Rehder H, Wendt V, Schwinger. Spermatogenesis in two patients with fragile X syndrome. *Hum Genet* 76:141-7.
- Kremer EJ, Pritchard M, Lynch M et al. Mapping of DNA instability at the fragile X to a trinucleotide repeat sequence p(CGG)_n. *Science* 1991; 252:1711-4.
- Oberle I, Rousseau F, Heitz D et al. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science* 1991; 252:1097-102.
- Verkek AJMH, Pieretti M, Sutcliffe JS et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 1991; 65:905-14.
- Richard JI, Sutherland GR. Heritable unstable DNA sequences. *Nature Genet* 1992; 1:7-9.
- Rousseau F, Heitz D, Biancali V et al. Direct diagnosis by DNA analysis of the fragile X syndrome of mental retardation. *N Engl J Med* 1991; 325:1673-81.
- Mulley JC, Yu S, Gedeon AK et al. Experience with direct molecular diagnosis of fragile X. *J Med Genet* 1992; 29:368-74.

Endereço para correspondência:

Dr^a Maria de Fátima Machado Aguiar

SQN 309 Bloco A - Ap. 303 - Fone: (061) 347.7937

CEP 70755-010 - Brasília - DF