

In: Kim CA, Albano LMJ e Bertola DR (coord.) - **Genética na Prática Pediátrica**. 1ª Edição, São Paulo. Ed. Manole, 2010. Pp. 403-416.

Síndrome do cromossomo X frágil: a importância do diagnóstico precoce na prevenção da deficiência mental

23

Rafaella M. P. Nascimento
Angela M. Vianna-Morgante

Após ler este capítulo, você estará apto a:

1. Avaliar a síndrome do cromossomo X frágil (SXF) como hipótese diagnóstica para pacientes com deficiência mental.
2. Solicitar testes diagnósticos específicos para a SXF.
3. Entender o mecanismo atípico da herança da SXF.
4. Distinguir familiares de afetados pela SXF com indicação para aconselhamento genético.

A deficiência mental (DM) pode ser definida como a incapacidade cognitiva presente antes da idade adulta que resulta em limitações significativas nas funções intelectuais e no comportamento adaptativo do indivíduo, explícitas em suas habilidades conceituais, sociais e práticas¹. Afeta de 2 a 3% da população mundial e resulta de causas genéticas, ambientais ou da combinação de ambas. Convencionalmente, a DM é classificada, de acordo com o quociente de inteligência (QI) dos indivíduos afetados, em leve (QI entre 70 e 50), moderada (QI entre 50 e 35), grave (QI entre 35 e 20) e profunda (QI menor que 20). A DM leve é a mais frequente, compreendendo 80 a 85% dos casos, e geralmente resulta da interação de vários genes com fatores ambientais diversos; está especialmente associada a níveis socioeconômicos baixos e a desnutrição aparece como uma importante causa ambiental. Já a DM moderada a

profunda (15 a 20%), pode ser causada pela forte intervenção de um fator ambiental, mas a participação importante do componente genético em sua etiologia fica evidente pela frequência semelhante com que ocorre nos diversos níveis socioeconômicos. As estimativas, entretanto, variam entre diferentes estudos epidemiológicos, e a frequência de DM pode superar 10% em regiões de baixos níveis socioeconômicos, em razão da contribuição maior de fatores ambientais^{2,3}.

Tanto as anomalias cromossômicas quanto as mutações gênicas podem causar DM. As anomalias cromossômicas não equilibradas detectáveis nos exames cromossômicos convencionais, em geral, resultam em síndromes associadas a DM, por causarem alteração na dosagem de grande número de genes. Estão presentes em aproximadamente 15% dos casos de DM e a trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down) é a principal causa genética de DM, afetando 1 em cada mil crianças nascidas vivas. Recentemente, com a aplicação da técnica de hibridação genômica comparativa, baseada em *array* (*array CGH*) à investigação das causas da DM, ficou evidente que microdeleções e microduplicações cromossômicas submicroscópicas podem ser responsáveis por outros 15% dos casos de DM^{3,4}.

As mutações em genes únicos que causam DM, por sua vez, apresentam todos os tipos de padrões de herança – autossômica e ligada ao cromossomo X, dominante ou recessiva e, também, herança mitocondrial. Entretanto, apenas uma pequena parcela dos genes, cujas mutações causam DM, foi identificada e cada um deles individualmente é responsável pela DM em poucos pacientes.

Dessa maneira, mesmo aplicando o instrumental disponível para o diagnóstico, tanto clínico como genitolaboratorial, pelo menos 60% dos pacientes com DM permanecem sem diagnóstico específico⁵. As formas mais graves de DM costumam estar associadas a outras manifestações clínicas (físicas e neurológicas), constituindo síndromes. O diagnóstico causal é mais frequente nesses pacientes do que naqueles com DM pura.

O CROMOSSOMO X E A DEFICIÊNCIA MENTAL

A herança ligada ao cromossomo X tem recebido atenção especial no estudo da DM. O reconhecimento de que havia um excesso de 30% de homens afetados por DM em relação às mulheres e a observação de muitas famílias em que a DM segregava com padrão de herança ligado ao X indicaram que mutações no cromossomo X deveriam ser causa frequente de DM. Essas mutações, quando recessivas, manifestam-se nos homens que têm um único cromossomo X, mas não nas mulheres heterozigotas. Estima-se que cerca de 10% da DM moderada a grave que afeta os homens ocorram por mutações no cromossomo X, o que, entretanto, está longe de explicar o excesso de DM no sexo masculino².

A identificação dos genes mutados em pacientes com DM, além da aplicação prática no diagnóstico e no aconselhamento genético, abre caminhos para a compreensão dos mecanismos normais e patológicos do desenvolvimento e do funcionamento do cérebro. O estudo de famílias em que a DM tinha herança ligada ao cromossomo X já levou à identificação de mutações em vários genes (p. ex., Nascimento et al.⁶). Para alguns deles, mutações diferentes, que comprometem a proteína de maneira distinta, são a causa de mais de uma síndrome. Outros genes aparecem mutados tanto nos casos de DM síndrômica como nos de não síndrômica. Em maio de 2009, 87 genes do cromossomo X associados a deficiência mental estavam listados pelo *Greenwood Genetic Center, XLMR Update*⁷.

Entre as mais de 150 síndromes conhecidas de DM de herança ligada ao cromossomo X, a mais frequente é a síndrome do cromossomo X frágil (SXF), que resulta de mutação no gene *FMR1* e afeta 1 em cada 4 a 6 mil homens e 1 em cada 8 a 9 mil mulheres⁸. De 2 a 3% dos casos de DM em homens são devidos à SXF, que ocorre em 25% das famílias em que a DM tem herança ligada ao X. Isso torna a SXF a causa mais frequente de DM herdada. Mas, com exceção do gene *FMR1*, as mutações nos demais genes do X já relacionados a DM ocorrem com frequências baixas entre os afetados e o conjunto de mutações detectadas não explica os 10% estimados de pacientes com DM de herança ligada ao cromossomo X^{2,3}. Mesmo o enorme esforço de sequenciamento da porção codificadora de 718 genes do cromossomo X em 208 famílias com DM de herança ligada ao X só identificou o gene alterado em 25% delas⁹. Portanto, faltam mutações em genes do cromossomo X para explicar os 10% estimados de DM com herança ligada ao X. As microduplicações e as microdeleções cromossômicas submicroscópicas, detectadas com a aplicação da técnica de *array-CGH* e que podem abranger vários genes no cromossomo X, constituem outro mecanismo que parece ser responsável por cerca de 5% desses casos¹⁰. Um desses microrrearranjos (a duplicação que abrange o gene *MECP2*) está presente em aproximadamente 1% dos homens com DM de herança ligada ao X¹¹.

A SÍNDROME DO CROMOSSOMO X FRÁGIL

A síndrome do cromossomo X frágil (SXF) é a forma mais frequente de DM herdada, afetando homens e mulheres. Entre as pessoas com DM, aproximadamente 2,5% dos homens e 1% das mulheres têm SXF. A causa da síndrome é a deficiência da proteína FMRP (*Fragile X Mental Retardation Protein*) decorrente de mutação no gene *FMR1* (*Fragile X Mental Retardation 1 gene*), localizado no braço longo do cromossomo X (Xq27.3). A presença dessa mutação está associada à alteração localizada da condensação do cromossomo, que constitui um sítio frágil, e essa marca citogenética deu o nome à síndrome (Figura 23.1).

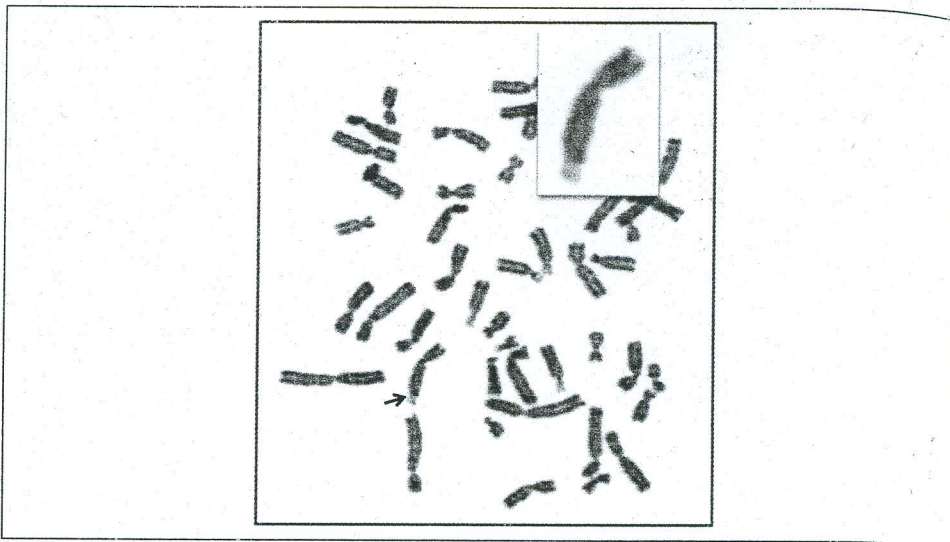


Figura 23.1 Cromossomos metafásicos de linfócito de sangue periférico. O cromossomo X (indicado pela seta e no inserto) apresenta o sítio frágil FRAXA, característico da síndrome do cromossomo X frágil. O sítio frágil foi induzido *in vitro* pela adição de fluordesoxiuridina ao meio de cultura dos linfócitos.

O GENE *FMR1*

O gene *FMR1* apresenta em sua porção 5' não traduzida (região reguladora) uma repetição de trincas de nucleotídeos (CGG)_n, cujo número varia de 6 a 55 na população geral (Figura 23.2). Nos afetados pela SXF, o gene possui uma repetição com mais de 200 trincas de nucleotídeos. Essa expansão leva ao silenciamento do gene, que não é transcrito, e a proteína não é produzida; constitui a mutação completa, que causa a SXF. Quando a repetição apresenta um número de trincas de nucleotídeos entre 55 e 200, tem-se uma pré-mutação. Dentro dessa variação, o gene é funcional e normalmente não está associado a DM; assim, homens e mulheres portadores de pré-mutação podem ser assintomáticos. Entretanto, os portadores da pré-mutação podem apresentar quadros clínicos que não estão presentes nas pessoas que têm a mutação completa. Cerca de 20% das mulheres portadoras apresentam insuficiência ovariana, que leva à menopausa precoce¹²⁻¹⁴, e aproximadamente 40% dos homens e 6% das mulheres acima de 50 anos que possuem uma pré-mutação apresentam a síndrome de tremor/ataxia associada ao X frágil (FXTAS)^{15,16}. A alteração molecular associada à pré-mutação é o aumento dos níveis celulares de RNA mensageiro, o que pode ser tóxico e contribuir para as manifestações clínicas¹⁷.

Em alguns poucos afetados pela SXF, o gene *FMR1* tem uma mutação de ponto na região codificadora ou está parcial ou totalmente deletado¹⁸.

O gene *FMR1* codifica a proteína FMRP. Essa proteína se liga a RNA mensageiros (mRNA) específicos e regula sua tradução em proteínas. Uma série de estudos

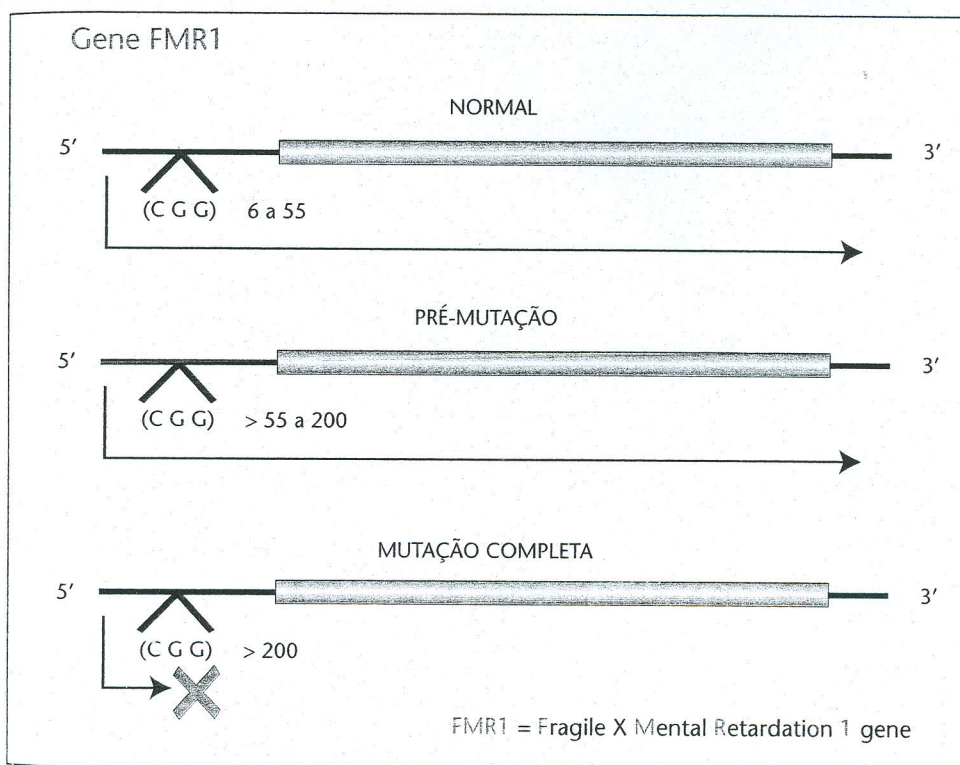


Figura 23.2 A expansão da repetição $(CGG)_n$ na porção 5' não traduzida do gene *FMR1* (Fragile X Mental Retardation 1 gene) é a causa principal da síndrome do cromossomo X frágil. Na mutação completa, as repetições $(CGG)_{>200}$ têm as citosinas metiladas e o gene não é transcrito. As repetições $(CGG)_{55-200}$ caracterizam as pré-mutações, que são funcionais.

mostra que a FMRP tem ação reguladora negativa sobre a tradução, em resposta à ação de receptores metabotrópicos do neurotransmissor glutamato, que estimulam a síntese proteica nas sinapses neuronais. Assim, a FMRP e os receptores de glutamato parecem atuar juntos na regulação da síntese proteica, modulando a maturação e a plasticidade das sinapses¹⁹. Apesar de grande número de mRNA aos quais a FMRP se liga já ter sido identificado, pouco se sabe sobre sua contribuição para a SXF. A identificação das alterações relacionadas com a regulação da tradução desses mRNA decorrentes da ausência da FMRP é fundamental para a compreensão do papel da FMRP no funcionamento do cérebro normal e na fisiopatologia da SFX.

A HERANÇA DA SXF

A SXF é sempre herdada e a mãe dos afetados é a portadora do gene *FMR1* alterado. Na maioria das vezes, essa mulher é portadora de uma pré-mutação que, ao ser transmitida a seus filhos ou filhas, sofre expansão da repetição $(CGG)_n$, que pode ficar com o número de trincas de uma pré-mutação ou atingir o número de trincas

de uma mutação completa (Figura 23.3A). Por sua vez, quando o homem é portador de pré-mutação, sempre transmite o gene alterado como pré-mutação, e, assim, todas as suas filhas terão a pré-mutação, mas nunca serão afetadas (Figura 23.3C). O fato de essa ser uma mutação dinâmica, ou seja, de ela modificar-se ao ser transmitida, com o aumento da repetição $(CGG)_n$, faz com que a herança tenha um padrão peculiar. As pré-mutações podem ser transmitidas por várias gerações sem que apareçam afetados pela SXF, que são observados nas gerações mais recentes das genealogias, quando a expansão da repetição $(CGG)_n$ das pré-mutações tornou alta a probabilidade de expansão para mutação completa (Figura 23.4). O risco de nascer uma criança com a síndrome do cromossomo X frágil na prole de portadoras da pré-mutação depende, portanto, do tamanho da repetição $(CGG)_n$. Nas famílias em que existem pessoas afetadas pela síndrome, o risco empírico de DM em razão da SXF na prole das portadoras de pré-mutação é de 30%. Já para a prole de mulheres portadoras da mutação completa, o risco é mais alto, de cerca de 40% (Figura 23.3B).

Como a SXF é sempre herdada, o diagnóstico de crianças afetadas permite alertar os pais quanto à alta probabilidade de recorrência da síndrome em futuras crianças que venham a ter. Também permite a identificação de outras pessoas da família, clinicamente normais, mas portadoras do gene alterado, para oferecer-lhes testes diagnósticos e orientação.

ASPECTOS CLÍNICOS

O quadro clínico dos homens portadores da mutação completa é mais grave do que o das mulheres portadoras. A deficiência mental é preponderantemente moderada nos homens. As mulheres podem ter inteligência normal, mas a maioria apresenta dificuldades de aprendizado de grau variável e aproximadamente 25% têm deficiência mental. O atraso na aquisição da fala e os distúrbios de linguagem são frequentes. O quadro comportamental é muito característico e contribui para a suspeita diagnóstica. Inclui:

- Déficit de atenção.
- Hiperatividade
- Ansiedade.
- Contato visual pobre.
- Timidez excessiva.
- Impulsividade.
- Agressividade.
- Defesa ao contato tátil.
- Resposta exacerbada a estímulos sensoriais.
- Hábito de abanar e morder as mãos.

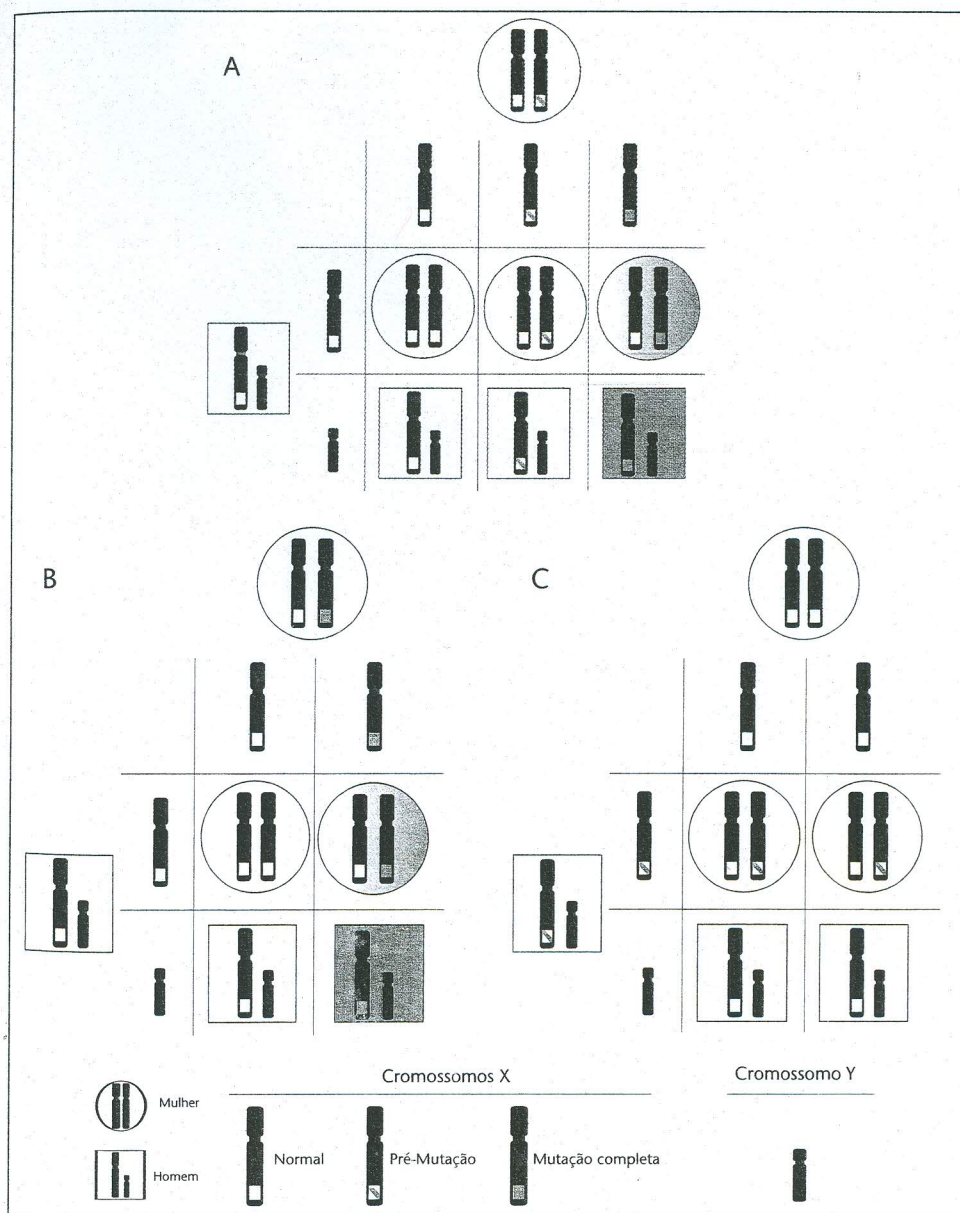


Figura 23.3 Herança da síndrome do cromossomo X frágil. Os esquemas mostram os gametas que os portadores do gene *FMR1* alterado podem formar e os genótipos possíveis na prole dos três tipos de casais. A: a mulher portadora de pré-mutação pode transmitir para sua prole o cromossomo X com o gene *FMR1* normal; uma pré-mutação, geralmente com expansão da repetição (CGG)_n maior do que a sua; ou uma mutação completa; B: a mulher portadora de mutação completa transmite para a prole o gene normal ou a mutação completa; c: O homem portador de pré-mutação transmite o gene alterado sempre como pré-mutação, para todas as suas filhas; nunca transmite a alteração para seus filhos, que recebem do pai o cromossomo Y. Os portadores de pré-mutação não têm deficiência mental. Os homens que possuem a mutação completa têm a SXF. As mulheres portadoras da mutação completa podem apresentar dificuldades de aprendizado de grau variável e cerca de 25% delas têm deficiência mental.

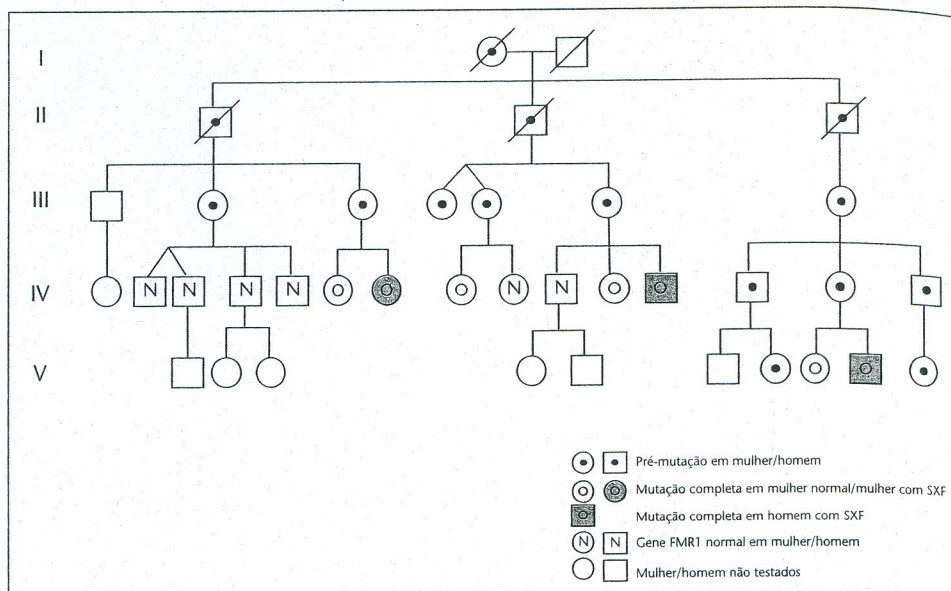


Figura 23.4 A transmissão do gene *FMR1* alterado em cinco gerações de uma família. A presença de pré-mutação nas gerações I e II foi deduzida pelos genótipos dos descendentes na geração III. A amplificação progressiva da repetição (CGG)_n das pré-mutações ao longo das gerações faz com que os portadores de mutação completa que têm a síndrome do cromossomo X frágil se concentrem na prole de mulheres portadoras, nas gerações mais recentes.

Os meninos afetados frequentemente apresentam comportamento autista e muitos deles recebem o diagnóstico de autismo²⁰.

Fisicamente, há grande variabilidade e, especialmente nas crianças pequenas, o diagnóstico baseado em características físicas é difícil (Figura 23.5). A face característica é alongada, com testa proeminente e prognatismo mandibular; o palato é alto; as orelhas são grandes e proeminentes. O comprometimento do tecido conjuntivo é evidenciado pela presença de hiperextensibilidade articular, pele aveludada, pés planos e prolapso da válvula mitral. A macrorquídia é frequente após a puberdade. As crianças com a SXF têm risco aumentado de apresentar convulsões, que ocorrem em 13 a 18% dos meninos e em 5% das meninas, iniciando-se principalmente entre os 6 meses e os 4 anos de idade.

Hagerman²¹ e Hagerman et al.²² discutem extensivamente as características físicas e comportamentais da SXF.

TÊSTES DIAGNÓSTICOS

A síndrome do X frágil foi identificada quando o exame cromossômico revelou sua associação com um sítio frágil no cromossomo X, o FRAXA (Figura 23.1). De-



Figura 23.5 Dois irmãos (A, B) e seus primos em primeiro grau (C,D), com a síndrome do cromossomo X frágil (SXF). O rosto alongado e as orelhas relativamente grandes e proeminentes são características comuns nos afetados. Observa-se, entretanto, a variabilidade do aspecto facial, que pode ocorrer mesmo entre as pessoas com a SXF em uma mesma família. (Veja imagem colorida no encarte.)

pois da descrição em algumas famílias isoladas em que o sítio frágil segregava com a DM^{23,24}, verificou-se que a manifestação do sítio frágil dependia de condições do cultivo de linfócitos que promoviam sua indução em certa porcentagem das células dos afetados. A análise cromossômica, em condições de cultura apropriadas, de séries de meninos com DM, logo revelou que se tratava de síndrome relativamente frequente^{25,26}. Mas as limitações do exame cromossômico tornaram-se evidentes. Apesar de ser um exame eficiente para o diagnóstico de meninos afetados²⁷, as meninas com DM nas famílias de afetados nem sempre manifestavam o sítio frágil, mostrando que o exame não é confiável para o diagnóstico da SXF em mulheres. Outra limitação é que o sítio frágil não se expressa nas células de portadores clinicamente normais, que, portanto, não podem ser diagnosticados por esse teste.

Em 1991, a mutação do gene *FMRI* foi identificada como a causa da síndrome por três grupos de pesquisadores independentemente²⁸⁻³⁰. Foi, então, possível elucidar os mecanismos de herança da SXF e desenvolver testes moleculares para o diagnóstico seguro dos afetados e de portadores clinicamente normais de ambos os sexos, mesmo para aplicação no diagnóstico pré-natal³¹. Assim, a análise direta do

gene *FMRI* no DNA extraído de células do sangue periférico substituiu o exame cromossômico como teste diagnóstico para a SXF, suplantando as limitações desse exame, que é um teste indireto da presença da mutação completa. O teste reconhecido de maior sensibilidade é o *southern blotting*, em que uma sonda correspondente a um segmento do gene *FMRI* é hibridada com o DNA genômico³². Esse teste diferencia os alelos normais, as pré-mutações e as mutações completas, mas não permite determinar exatamente o número de trincas de nucleotídeos da repetição. Para isso, a amplificação da repetição $(CGG)_n$ por PCR (*polimerase chain reaction*) é necessária, mas encontra uma barreira nas dificuldades inerentes à amplificação de segmentos de DNA ricos em CG. Algumas estratégias foram adotadas para contornar esses problemas, e testes baseados em PCR estão disponíveis para o diagnóstico de afetados ou para quantificar o número de trincas da repetição $(CGG)_n$ de pré-mutações, apesar de apresentarem limitações³³⁻³⁵. Alguns desses testes permitem a rápida triagem de homens portadores da mutação completa, pela ausência de amplificação dos alelos mutados³⁶. Mas, mesmo quando a técnica permite a amplificação de repetições com grandes expansões, o diagnóstico das mulheres é dificultado pela amplificação preferencial do alelo normal; uma mulher homocigota quanto a um alelo normal não pode assim ser distinguida de uma portadora cuja repetição expandida não foi amplificada pela PCR.

O diagnóstico pré-natal da SXF pode ser realizado no início de uma gravidez, analisando-se o DNA extraído de vilosidade coriônica ou de células de líquido amniótico. Em alguns países, o diagnóstico pré-implantacional também é oferecido. Nesse caso, o DNA é extraído de um ou dois blastômeros e a técnica de PCR é utilizada para amplificação da repetição $(CGG)_n$; para segurança do resultado, são também determinados os alelos de *locos* polimórficos, que estão sendo transmitidos na família junto com a mutação, assim como marcadores que permitam a identificação do sexo do embrião³⁷.

A frequência da SXF como causa de DM e as dificuldades de se fazer a triagem segura dos pacientes candidatos, com base apenas nos sinais clínicos, tornaram o teste para a síndrome uma solicitação rotineira na avaliação das causas da DM. Algumas listas de características clínicas e comportamentais estão disponíveis para indicar os pacientes com maiores chances de um diagnóstico laboratorial positivo³⁸.

O *American College of Medical Genetics*³⁹ recomenda a análise do gene *FMRI* para:

- a. Pessoas de ambos os sexos que apresentem deficiência mental ou autismo, especialmente quando ocorrem características físicas e comportamentais da SXF, história familiar da SXF ou parente com deficiência mental de causa desconhecida.

- b. Pessoas que buscam conhecer o risco para a prole, porque têm história familiar de síndrome do cromossomo X frágil ou de deficiência mental de causa desconhecida.
- c. Diagnóstico pré-natal, quando a mãe é portadora do gene *FMR1* alterado.
- d. Pessoas com resultados de exame cromossômico dúbio.
- e. Mulheres com insuficiência ovariana, especialmente se há história familiar de menopausa precoce, SXF ou deficiência mental de causa desconhecida.
- f. Pessoas com síndrome de tremor/ataxia de manifestação tardia cuja causa é desconhecida, particularmente se há história familiar de SXF ou deficiência mental de causa desconhecida.

TRATAMENTO

As pessoas afetadas pela SXF beneficiam-se de tratamentos multidisciplinares voltados para os déficits que apresentam, como terapias fonoaudiológica e ocupacional, educação especial e intervenções comportamentais. Além disso, medicamentos podem ser utilizados para amenizar os sintomas da hiperatividade e do déficit de atenção, a agressividade e a instabilidade emocional.

Os estudos que indicaram a interação da FMRP com receptores de glutamato no controle da síntese proteica nas sinapses abriram caminho para a avaliação de inibidores desses receptores, visando ao tratamento da SXF. Os experimentos com camundongos sugeriram que antagonistas do receptor mGluR5 podem constituir medicamentos efetivos. Estão em andamento testes iniciais com fenobam, agente desenvolvido como ansiolítico e que se revelou um antagonista seletivo de mGluR5. Hagerman et al.²² discutem essa e outras possibilidades de medicamentos para a SXF.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Nas famílias em que ocorre a SXF, o aconselhamento genético tem que lidar não somente com as probabilidades de risco de DM na prole de vários membros da família³⁸, mas também com as duas outras doenças, que podem afetar os portadores da pré-mutação e exigem atenção. As mulheres portadoras de pré-mutação podem apresentar menopausa antes dos 40 anos. O estudo brasileiro de mulheres portadoras mostrou que a média de idade da menopausa precoce foi de $28,5 \pm 8,2$ anos¹³. Essa possibilidade deve ser discutida em relação às expectativas reprodutivas da portadora e quanto aos aspectos médicos inerentes à menopausa precoce. A FXTAS traz o problema de o teste que detecta a pré-mutação ser preditivo para uma doença neurológica progressiva sem cura, contraposto aos benefícios da identificação de portadores como medida de prevenção da DM.

CONCLUSÕES

A síndrome do cromossomo X frágil (SXF) tem herança ligada ao cromossomo X e afeta aproximadamente 2,5% dos meninos e 1% das meninas com deficiência mental. Como a SXF é sempre herdada, o diagnóstico dessas crianças é fundamental para a orientação dos pais quanto a riscos de repetição da SXF em outra criança que venham a ter. A hipótese diagnóstica da síndrome de SXF deve ser considerada para crianças com deficiência mental, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor ou autismo, especialmente em associação com outras características físicas e comportamentais da SXF ou a ocorrência, na família materna, de SXF ou deficiência mental sem causa determinada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

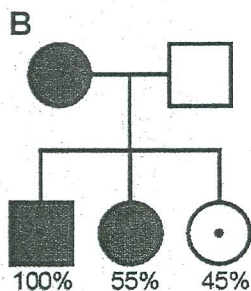
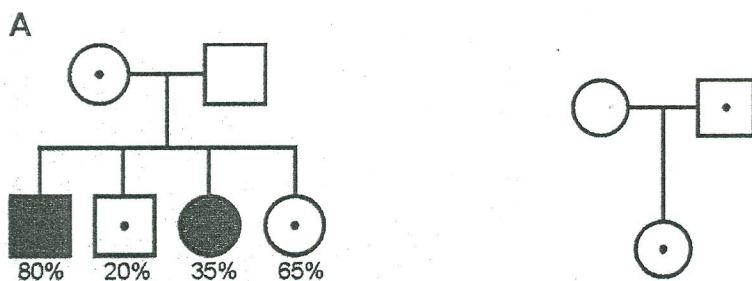
1. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders; 1992.
2. Ropers HH, Hamel BCJ. X-linked mental retardation. *Nat Rev.* 2005;6(1):46-57.
3. Ropers HH. Genetics of intellectual disability. *Curr Opin Genet Dev.* 2008;18(3):241-50.
4. Rosenberg C, Knijnenburg J, Bakker E, Vianna-Morgante AM, Sloos W, Otto PA, et al. Array-CGH detection of micro rearrangements in mentally retarded individuals: clinical significance of imbalances present both in affected children and normal parents. *J Med Genet.* 2006;43(2):180-6.
5. Rauch A, Hoyer J, Guth S, Zweier C, Kraus C, Becker C, et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A.* 2006;140(19):2063-74.
6. Nascimento RM, Otto PA, de Brouwer AP, Vianna-Morgante AM. UBE2A, which encodes a ubiquitin-conjugating enzyme, is mutated in a novel X-linked mental retardation syndrome. *Am J Hum Genet.* 2006;79(3):549-55.
7. Greenwood Genetic Center, XLMR Update. Available: <http://www.ggc.org/xlmr.htm>. (Acesso em: maio 2009).
8. Crawford DC, Acuña JM, Sherman SL. FMR1 and the fragile X syndrome: human genome epidemiology review. *Genet Med.* 2001;3(5):359-71.
9. Tarpey PS, Smith R, Pleasance E, Whibley A, Edkins S, Hardy C, et al. A systematic, large-scale resequencing screen of X-chromosome coding exons in mental retardation. *Nat Genet.* 2009;41(5):535-43.
10. Bauters M, Weuts A, Vandewalle J, Nevelsteen J, Marynen P, Van Esch H, et al. Detection and validation of copy number variation in X-linked mental retardation. *Cytogenet Genome Res.* 2008;123(1-4):44-53.
11. Lugtenberg D, Kleefstra T, Oudakker AR, Nillesen WM, Yntema HG, Tzschach A, et al. Structural variation in Xq28: MECP2 duplications in 1% of patients with unexplained XLMR and in 2% of male patients with severe encephalopathy. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(4):444-53.
12. Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, Holden JJ, Yang KT, Lee C, et al. Fragile X permutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study – preliminary data. *Am J Med Genet.* 1999;83(4):322-5.
13. Vianna-Morgante AM, Costa SS, Pavanello RCM, Mingroni-Netto RC. Premature ovarian failure (POF) in Brazilian fragile X carriers. *Genet Mol Biol.* 1999;22(4):471-4.

14. Costa SS, Fonseca AM, Bagnoli VR, Vianna-Morgante AM. The FMR1 premutation as a cause of premature ovarian failure in Brazilian women. *Genet Mol Biol.* 2006;29(3):423-8.
15. Berry-Kravis E, Abrams L, Coffey SM, Hall DA, Greco C, Gane LW, et al. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical features, genetics, and testing guidelines. *Mov Disord.* 2007;22(14):2018-30.
16. Capelli LP, Gonçalves MR, Kok F, Leite CC, Nitrini R, Barbosa ER, et al. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: intrafamilial variability and the size of the FMR1 premutation CGG repeat. *Mov Disord.* 2007;22(6):866-70.
17. Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, Gane LW, Godfrey TE, Hagerman PJ. Elevated levels of FMR1 mRNA in carrier males: a new mechanism of involvement in the fragile-X syndrome. *Am J Hum Genet.* 2000;66(1):6-15.
18. Coffee B, Ikeda M, Budimirovic DB, Hjelm LN, Kaufmann WE, Warren ST. Mosaic FMR1 deletion causes fragile X syndrome and can lead to molecular misdiagnosis: a case report and review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(10):1358-67.
19. Ronesi JA, Huber KM. Metabotropic glutamate receptors and fragile X mental retardation protein: partners in translational regulation at the synapse. *Sci Signal.* 2008;1(5):pe6.
20. Harris SW, Hessler D, Goodlin-Jones B, Ferranti J, Bacalman S, Barbato I, et al. Autism profiles of males with fragile X syndrome. *Am J Ment Retard.* 2008;113(6):427-38.
21. Hagerman RJ. Physical and Behavioral Phenotype. In: Hagerman RJ, Hagerman PJ. *Fragile X Syndrome – Diagnosis, Treatment and Research.* 3rd ed. Baltimore: John Hopkins University Press; 2002. p.3-109.
22. Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Kaufmann WE, Ono MY, Tartaglia N, Lachiewicz A, et al. Advances in the treatment of fragile X syndrome. *Pediatrics.* 2009;123(1):378-90.
23. Lubs HA. A marker X chromosome. *Am J Hum Genet.* 1969;21(3):231-44.
24. Vianna-Morgante AM, Armando I, Frota-Pessoa O. Escalante syndrome and the marker X chromosome. *Am J Med Genet.* 1982;12(2):237-40.
25. Sutherland GR. Fragile sites on human chromosomes: demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Science.* 1977;197(4300):265-6.
26. Mingroni-Netto RC, Rosenberg C, Vianna-Morgante AM, Pavanello Rde C. Fragile X frequency in a mentally retarded population in Brazil. *Am J Med Genet.* 1990;35(1):22-7.
27. Jacky PB, Ahuja YR, Anyane-Yeboah K, Breg WR, Carpenter NJ, Froster-Iskenius UG, et al. Guidelines for the preparation and analysis of the fragile X chromosome in lymphocytes. *Am J Med Genet.* 1991;38(2-3):400-3.
28. Oberlé I, Rousseau F, Heitz D, Kretz C, Devys D, Hanauer A, et al. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science.* 1991;252(5009):1097-102.
29. Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, 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(5):905-14.
30. Yu S, Pritchard M, Kremer E, Lynch M, Nancarrow J, Baker E, et al. Fragile X genotype characterized by an unstable region of DNA. *Science.* 1991;252(5009):1179-81.
31. Maddalena A, Richards CS, McGinniss MJ, Brothman A, Desnick RJ, Grier RE, et al. Technical standards and guidelines for fragile X: the first of a series of disease-specific supplements to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories of the American College of Medical Genetics. Quality Assurance Subcommittee of the Laboratory Practice Committee. *Genet Med.* 2001;3(3):200-5.
32. Rousseau F, Heitz D, Biancalana V, Blumenfeld S, Kretz C, Boué J, et al. Direct diagnosis by DNA analysis of the fragile X syndrome of mental retardation. *N Engl J Med.* 1991;325(24):1673-81.

33. Brown WT, Nolin S, Houck G Jr, Ding X, Glicksman A, Li SY, et al. Prenatal diagnosis and carrier screening for fragile X by PCR. *Am J Med Genet.* 1996;64(1):191-5.
34. Khaniani MS, Kalitsis P, Burgess T, Slater HR. An improved Diagnostic PCR Assay for identification of Cryptic Heterozygosity for CGG Triplet Repeat Alleles in the Fragile X Gene (FMR1). *Mol Cytogenet.* 2008;1(1):pe5.
35. Tassone F, Pan R, Amiri K, Taylor AK, Hagerman PJ. A rapid polymerase chain reaction-based screening method for identification of all expanded alleles of the fragile X (FMR1) gene in newborn and high-risk populations. *J Mol Diagn.* 2008;10(1):43-9.
36. Haddad LA, Mingroni-Netto RC, Vianna-Morgante AM, Pena SD. A PCR-based test suitable for screening for fragile X syndrome among mentally retarded males. *Hum Genet.* 1996;97(6):808-12.
37. Malcov M, Naiman T, Yosef DB, Carmon A, Mey-Raz N, Amit A, et al. Preimplantation genetic diagnosis for fragile X syndrome using multiplex nested PCR. *Reprod Biomed Online.* 2007;14(4):515-21.
38. Lachiewicz AM, Dawson DV, Spiridigliozzi GA. Physical characteristics of young boys with fragile X syndrome: reasons for difficulties in making a diagnosis in young males. *Am J Med Genet.* 2000;92(4):229-36.
39. McConkie-Rosell A, Finucane B, Cronister A, Abrams L, Bennett RL, Pettersen BJ. Genetic counseling for fragile x syndrome: updated recommendations of the national society of genetic counselors. *J Genet Couns.* 2005;14(4):249-70.

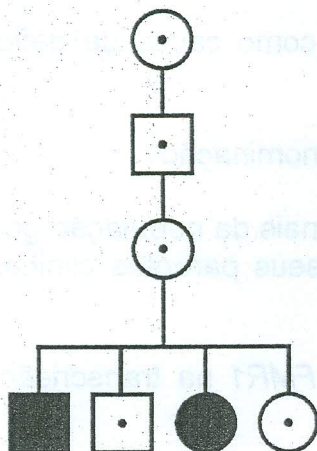
A SÍNDROME DO CROMOSSOMO X FRÁGIL

1. Liste as principais causas genéticas de deficiência mental.
2. Por que a herança ligada ao X tem recebido atenção como causa de deficiência mental?
3. Por que a síndrome do cromossomo X frágil tem essa denominação?
4. Quais as diferenças entre o gene *FMR1* de pessoas normais da população geral, de afetados pela síndrome do cromossomo X frágil e de seus parentes clinicamente normais que são portadores do gene alterado?
5. Qual o efeito das mutações e pré-mutações do gene *FMR1* na transcrição e na tradução do gene?
6. Na Figura abaixo está representado o risco de prole com deficiência mental para homens e mulheres portadores clinicamente normais e para mulheres portadoras que têm deficiência mental. Na prole desses portadores só estão representados os indivíduos que herdaram o gene alterado, ou seja, 50% do total da prole.
 - A. Risco empírico de crianças com deficiência mental na prole de homens e mulheres portadores, clinicamente normais.
 - B. Risco empírico de crianças com deficiência mental na prole de mulheres portadoras com deficiência mental.



Explique a razão de os riscos diferirem nas proles dos portadores representados em A e B.

7. O risco de afetados pela síndrome do X frágil aumenta na prole das mulheres portadoras clinicamente normais com o passar das gerações. Qual a causa desse aumento de risco?



8. O que se sabe sobre a função da FMRP?
9. Que quadros clínicos os portadores de pré-mutações do gene *FMR1* podem apresentar?
10. Um menino tem retardo mental cuja causa não foi determinada. Você considera indicado que ele se submeta a teste para investigar se ele tem a síndrome do cromossomo X frágil? Por que?