



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

FRANCISCO MANUEL DIAS CLÁUDIO

A SÍNDROME DE X FRÁGIL - UMA PERSPETIVA INTEGRADA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

INÊS NUNES VICENTE

GUIOMAR OLIVEIRA

MARÇO DE 2017

ÍNDICE

ABREVIATURAS	2
RESUMO	3
ABSTRACT.....	4
MÉTODOS	5
INTRODUÇÃO	6
ETIOPATOGENIA.....	7
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	11
PRÉ-MUTAÇÃO.....	11
FENÓTIPO FÍSICO.....	12
FENÓTIPO DO NEURODESENVOLVIMENTO.....	14
PEA e SXF.....	18
DIAGNÓSTICO, ACONSELHAMENTO GENÉTICO E RASTREIO	21
TRATAMENTO	26
TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA.....	26
PHDA.....	26
ANSIEDADE.....	28
AGRESSIVIDADE E INSTABILIDADE DE HUMOR.....	29
CONVULSÕES	29
TERAPÊUTICA DIRIGIDA PARA SXF	31
ANTAGONISTAS mGluR5	31
AGONISTAS GABA.....	32
LITIO	32
AMPAQUINAS	33
MINOCICLINA	34
INTERVENÇÕES COMPORTAMENTAIS.....	35
PROGNÓSTICO	36
CONCLUSÃO	37
BIBLIOGRAFIA.....	38

ABREVIATURAS

ABC-C – *aberrant behaviour checklist – community*

ADPM/PDI – atraso de desenvolvimento psicomotor ou perturbação do desenvolvimento intelectual

DSM – *diagnostic and statistical manual of mental disorders*

DPN – diagnóstico pré-natal

FMR1 – *fragile mental retardation 1*

FMRP – *fragile mental retardation protein*

FXPOI – *fragile x associated primary ovarian insufficiency*

FXTAS – *fragile x associated tremor/ataxia syndrome*

ISRS – inibidores seletivos da recaptação de serotonina

MC – mutação completa

mGluR – *metabotropic glutamate receptor*

PCR – *polymerase chain reaction*

PEA – perturbação do espectro do autismo

PHDA – perturbação de hiperatividade e défice de atenção

PM – pré-mutação

POI – insuficiência ovárica primária

QI – coeficiente de inteligência

SXF – síndrome de x frágil

VABS – *vineland adaptive behaviour scale*

ZC – zona cinzenta

RESUMO

A Síndrome de X-frágil (SXF) representa a causa mais comum de perturbação do desenvolvimento intelectual hereditária, bem como a causa monogénica mais comum de perturbação do espectro do autismo. Tem uma frequência de 1 em 4000 indivíduos do sexo masculino e 1 em 8000 do sexo feminino.

Resulta da mutação do gene FMR1, localizado no cromossoma Xq27.3 e estão descritos vários fenótipos, consoante o grau de expansão e metilação do gene. Para além do atraso de desenvolvimento/perturbação do desenvolvimento intelectual e dos distúrbios físicos característicos, a SXF está associada a diversas comorbilidades médicas. Do ponto de vista do neurodesenvolvimento, destacam-se as dificuldades na interação social, os comportamentos repetitivos e a perturbação do desenvolvimento intelectual.

Existe um atraso de cerca de 18 meses entre o período de exibição dos primeiros sintomas e o estabelecimento do diagnóstico. O diagnóstico e intervenção precoces são fundamentais, podem melhorar o prognóstico e comportamento adaptativo destes doentes, para além do alívio do estresse parental e aconselhamento genético.

O diagnóstico pré-natal e o rastreio neonatal constituem opções a considerar ainda que não consensuais. O tratamento assenta na terapêutica das comorbilidades, intervenção pedagógica e comportamental, apesar de várias opções terapêuticas farmacológicas dirigidas se encontrarem em fase de ensaio.

Este artigo pretende rever as principais características relativas à etiopatogenia, clínica, diagnóstico e terapêutica da SXF e, desta forma, contribuir para um maior conhecimento dos profissionais de saúde e melhoria dos cuidados a prestar.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome X Frágil; *FMR1*; Perturbação do desenvolvimento intelectual; Perturbação do espectro do autismo.

ABSTRACT

Fragile X Syndrome (SXF) represents the most common genetic cause of intellectual disability, as well as the most common single-gene cause of autism spectrum disorder. Its frequency is of 1 in 4000 in males and 1 in 8000 in females.

SXF results from a mutation in the FMR1 gene, located at chromosome Xq27.3 and there are several phenotypes according to the degree of expansion and methylation of the gene. Besides the developmental delays, intellectual disability and typical phenotypical features, SXF is associated with several medical problems. From a neurodevelopmental standpoint, the difficulties in social interaction, repetitive behavior and intellectual disability stand out.

There is a delay of approximately 18 months between the appearance of the first symptoms and the diagnosis. Therefore, diagnosis and early intervention are essential and can improve the prognosis and the adaptative behaviors, as well as relieve the parental stress associated with the diagnostic cascade. Furthermore, genetic counseling is a key point for carriers.

Prenatal diagnosis and neonatal screening should be considered, despite its use not being consensual. Nowadays, there are numerous targeted treatments being studied. Pharmacological therapy is done according to the morbidities, and should be associated with behavioral intervention.

This article aims to review the main characteristics related to the etiology, the pathogenesis, the clinic, the diagnosis and treatment of SXF, so as to contribute to a greater knowledge of health professionals and improved care.

KEYWORDS: Fragile X Syndrome; *FMR1*; Intellectual Disability; Autism Spectrum Disorder.

MÉTODOS

Foi efetuada uma revisão da literatura científica de 1996 até 2016, com seleção de artigos de revisão sobre a Síndrome de X Frágil, nomeadamente no que concerne à etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento. Foram ainda incluídos estudos epidemiológicos e estudos comparativos relativos ao comportamento e terapêuticas farmacológicas.

A pesquisa bibliográfica foi conduzida através da Pubmed, utilizando as palavras-chave *fragile X syndrome, FMRI, premutation, full mutation, biology, behavioral phenotype, treatment, diagnosis, phenotype, autism, adulthood*.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de X-Frágil (SXF) é uma doença ligada ao cromossoma X que representa a causa hereditária mais comum de atraso de desenvolvimento psicomotor (ADPM) e perturbação do desenvolvimento intelectual (PDI)(1). É ainda a principal causa monogénica de Perturbação do Espectro do Autismo (PEA)(2).

O nome “frágil” remonta a 1969, quando Lubs, ao examinar o cariótipo de três gerações de uma família em que havia quatro homens com PDI, a partir de meios de cultura deficientes em ácido fólico, identificou uma constrição no braço longo do cromossoma X, a qual classificou de “frágil”(3). Mais tarde, essa constrição foi, localizada no *locus* Xq27.3(3,4).

Em 1991 é sequenciado pela primeira vez o gene responsável pela SXF (3,5,6), tendo-lhe sido atribuído o nome de *fragile x mental retardation-1 (FMRI)*. A grande maioria dos casos tem por base um aumento do número de repetições do codão CGG, de comprimento variável. Porém, uma pequena percentagem de casos resulta de outro tipo de mutação (2,3,7). Desde então, vários foram os avanços em termos da fisiopatologia por detrás desta síndrome que levaram à identificação de diferentes fenótipos associados ao gene *FMRI*, bem como em termos de investigação molecular e identificação de alvos terapêuticos.

ETIOPATOGENIA

Na maioria dos casos, a SXF é causada por uma alteração genética que se encontra localizada no cromossoma Xq27.3, a nível do gene *FMRI*(3). Trata-se de uma expansão polimórfica de um codão CGG na região 5' não traduzida deste gene(2,5). Em situações normais, este codão encontra-se repetido entre 5 a 44 vezes, em média a população geral tem entre 29 a 30 repetições. Quando o número de repetições oscila entre 55 e 199, denomina-se pré-mutação (PM)(4,8). Um número superior de repetições implica a metilação das ilhas CGG que se estendem até a zona promotora(5), conduzindo a diferentes graus de silenciamento do gene(2,9). A mutação completa (MC) verifica-se quando o número de repetições é superior a 200 sendo esta responsável pelo fenótipo típico da SXF. (2,4,8).

Pode ainda falar-se de uma “zona cinzenta” (ZC) ou alelo intermédio, que compreende 45 a 54 repetições CGG(8–10). Este último subgrupo inclui um número de repetições cuja capacidade expansiva ainda é duvidosa(11), podendo associar-se a expansão para MC em duas gerações(12).

Estima-se que a SXF afete aproximadamente 1 em 4000 indivíduos do sexo masculino e 1 em 8000 do sexo feminino, e que a PM esteja presente em 1 de 250 a 810 indivíduos do sexo masculino e 1 em cada 130 a 260 do sexo feminino(9,13).

O gene *FMRI* codifica a *fragile x mental retardation protein* (FMRP), a qual é abundante a nível neuronal, nas espermatogónias e em tecidos epiteliais(14). Esta proteína citoplasmática tem a capacidade de se ligar ao mRNA(15), pelo que está associada à formação de polirribossomas e, conseqüentemente, à regulação do transporte, estabilidade e tradução do mRNA(14).

As funções da FMRP ainda não são completamente conhecidas, sabendo-se, contudo, que tem um papel importante no desenvolvimento neuronal, nomeadamente na maturação sináptica(6). A perda da FMRP leva a desregulação da síntese proteica a nível dendrítico, reduzindo a plasticidade neuronal(2). Em modelos animais observou-se semelhanças entre as sinapses cerebrais imaturas e aquelas de ratos *knockout FMRI*(6), o que revela a importância desta proteína no desenvolvimento neuronal.

Nos últimos anos, foram identificadas diversas vias celulares de atuação do gene *FMRI*, as quais podem eventualmente constituir alvos terapêuticos(2,16), entre elas, a via do *metabotropic glutamate receptor* (mGluR) que parece assumir um papel importante na patogenia desta síndrome(17).

Enquanto a MC, responsável pelo fenótipo clássico da SXF, resulta dos efeitos da redução da transcrição do gene *FMRI*, a patogénese da PM tem por base o efeito tóxico do RNA em excesso que contém a repetição(18).

Todavia, a transmissão da MC não conduz, sempre, a ADPM/PDI(19,20). No sexo feminino, por exemplo, a expressão fenotípica do défice de FMRP, depende da taxa de ativação parcial do cromossoma X afetado com a MC, como consequência da lionização aleatória do cromossoma X(6,19,21). Outra condicionante da expressão fenotípica em maior ou menor extensão é o grau de mosaicismo que pode ocorrer, em alguns casos, levando por vezes a défices mais ligeiros(22). Podem também ser encontrados homens que apesar de não terem mosaicismo e lhes ter sido diagnosticado a presença de uma MC, possuam défices intelectuais ligeiros ou apenas problemas de aprendizagem, dada a metilação incompleta do gene, permitindo alguma produção de FMRP(5,18). Ou seja, o impacto da SXF parece estar dependente do nível de FMRP, e, por consequência, do grau de metilação do gene *FMRI*, e não apenas da presença da MC(19,20,23,24).

No que respeita à PM, esta é responsável por fenótipos como insuficiência ovárica primária ligada ao X frágil (FXPOI) e a síndrome tremor-ataxia associado ao X frágil (FXTAS)(3,12). Ao contrário da SXF cujas manifestações surgem durante a infância, estes quadros são de aparecimento tardio.

A FXPOI, anteriormente denominada falência ovárica prematura, é definida por amenorreia de início antes dos 40 anos de idade cuja causa é a PM(12). Aproximadamente 20% das mulheres com a PM desenvolvem FXPOI(18). Dentro das causas de insuficiência primária dos ovários, a PM apresenta-se como uma causa relativamente frequente, representando 0,8 a 7,5% dos casos esporádicos e 13% dos familiares(12).

A FXTAS foi relacionada com o gene *FMRI*, mais recentemente. É uma doença neurodegenerativa que afeta predominantemente os homens mais velhos com PM, 40% dos homens com mais de 50 anos e oito por cento das mulheres com mais de 40 anos(12). O efeito tóxico resulta na existência de inclusões intranucleares eosinofílicas, positivas para ubiquitina nos neurónios e astrócitos, as quais constituem o marco neuropatológico e critério *post mortem* para FXTAS (5,18).

Para além destes dois fenótipos, a PM quando não associada a quadros de FXPOI e FXTAS, cursa com algumas das manifestações clínicas do quadro da SXF (12,18), adiante descritas.

Numa perspetiva de reprodução, a presença de PM nos progenitores, particularmente nas progenitoras, acarreta um risco de expansão com transmissão da MC para o feto(11), uma vez que o codão polimórfico se expande durante a gametogénese. A probabilidade de expansão polimórfica para MC aumenta com a dimensão da PM(25,26). Esta probabilidade também aumenta na ausência de tripletos AGG a interromper as re-

petições de CGG(27), que quando presentes conferem maior estabilidade à expansão(28).

Porém, nos indivíduos de sexo masculino a probabilidade de expansão desta repetição é bastante mais reduzida(11,29), pelo facto da MC não ser mantida na espermatogénese, ou seja, na formação dos gâmetas aqueles que apresentam MC não se desenvolvem(18). Desta forma, filhos de indivíduos com SXF ou com a PM terão filhos saudáveis e filhas portadoras(26). O risco de filhas de indivíduos portadores de PM terem SXF é raro, mas existem casos relatados(25).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

PRÉ-MUTAÇÃO

No passado, considerava-se que as pessoas com a PM eram clinicamente normais, dada a ausência de metilação do gene e consequente possibilidade de transcrição e atividade FMRP. Porém, hoje reconhece-se que a presença de PM pode implicar diferentes manifestações clínicas tais como défices cognitivos ligeiros, problemas comportamentais, FXPOI e FXTAS(21).

A FXTAS apresenta-se normalmente com um tremor intencional após os 50 anos que é seguido de ataxia(21). Pode ainda estar associada a neuropatia periférica, manifestações de parkinsonismo, disfunções autonómicas (incontinência, impotência e hipotensão ortostática), diminuição progressiva das capacidades cognitivas com perda de memória e défices em funções executivas, bem como outras manifestações psicopatológicas (desinibição, ansiedade, instabilidade humoral, irritabilidade, *outbursts*, depressão e isolamento)(12,21).

Nas mulheres o fenótipo de FXPOI é mais comum, caracterizado por diminuição da reserva oocitária, que leva a menstruações irregulares, níveis elevados de hormona folículo-estimulante, fertilidade reduzida e mesmo falência ovárica prematura (acima definida)(27). Este quadro pode estar associado a problemas de ansiedade e depressão(12). A probabilidade de depressão é superior nas mulheres com PM com mais de 100 repetições CGG(21). Para além deste quadro existe uma frequência aumentada de patologia da tiroide, de convulsões, de hipertensão, fibromialgia e dor muscular persistente(12).

Os jovens com PM podem também apresentar algumas das características físicas típicas de SXF(21) como pavilhões auriculares proeminentes, palato ogival, pé plano,

macroorquidismo, bem como anomalias do neurodesenvolvimento, que incluem PDI, perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA), *hand flapping*, contacto visual diminuído e PEA(12).

FENÓTIPO FÍSICO

Para além do ADPM/PDI antes mencionados, os doentes com SXF apresentam algumas características clínicas e morfológicas distintas. Estas características tendem a ser mais pronunciadas nos rapazes(30) e incluem fronte proeminente, face alongada, pavilhões auriculares protuberantes, palato ogival, estrabismo, macroorquidismo, displasia do tecido conjuntivo, incluindo hipermobilidade articular e pé plano(18). Contudo, estes traços são subtis nos primeiros anos e tendem a acentuar-se com a idade(18,23,30,31).

Existe igualmente um conjunto de patologias comórbidas cuja incidência é superior nos doentes com SXF(30).

A otite média recorrente representa um problema de prevalência elevada, ocorrendo num estudo retrospectivo em 46,4 a 58,8% nas crianças com SXF(18). A laxidez dos tecidos, bem como as características faciais (palato ogival e fâcies alongada) contribuem para a retificação e colapso da tuba de Eustáquio, diminuindo a drenagem do ouvido médio, que, por sua vez, aumenta probabilidade de recorrência das otites(30,32). Outros problemas podem contribuir em maior ou menor extensão, como a hipotonia e dispraxia(30). A maior prevalência desta patologia deve ser tida em conta pelo facto da repetição de episódios de otite poder conduzir a perda auditiva contribuindo para o agravamento do ADPM(30).

O refluxo gastro esofágico representa outra condição frequente, atingindo 7,3 a 15,1% destes indivíduos até aos 55 anos, podendo chegar a 30,6% em adultos com mais de 40 anos(30). Pode cursar com um aumento da irritabilidade e vômitos recorrentes(18). A hipotonia e a laxidez do tecido conjuntivo podem contribuir para este problema(30).

Atendendo ainda à maior laxidez do tecido conjuntivo dever-se-á ainda acautelar a existência de prolapsos da válvula mitral e dilatações da aorta(30).

Outro problema frequente em indivíduos com SXF são as convulsões (6,4-13,7%)(18,30–34). Estudos em ratinhos *knockout FMRI* demonstraram a existência de conexões dendríticas imaturas, bem como plasticidade sináptica anormal, com uma predileção para picos epiléticos e convulsões audiogénicas(30). Alguns estudos mostraram que a prevalência das convulsões aumenta nos casos em que a SXF está associada a PEA(30). As perturbações do movimento são outro problema frequente, na forma de tiques como, por exemplo, *hand flapping*(30,35).

Os erros de refração, nomeadamente hipermetropia, miopia ou astigmatismo, representam também uma condição médica importante nesta população, presente em 13 a 17%(30,36). Para além disso, as crianças com SXF têm maior prevalência de estrabismo (11,9 a 20,9%), sendo superior no sexo masculino(30). O *nistagmus* pode também estar presente com uma frequência superior à da população geral, 5,4 a 13% em comparação com 0,24%,

É igualmente destacado na literatura o impacto da SXF no sono(37). Os problemas de sono podem ser vários, mas consistem mais frequentemente em insónia inicial, despertares noturnos e apneia do sono.

Muito embora a presença de anomalias congênitas nesta síndrome não seja frequente, em comparação com a população em geral, onde a prevalência ronda 1,5%, na SXF a prevalência de anomalias congênitas é quase duas vezes superior(30). Algumas das malformações descritas incluem defeitos cardíacos, fístula traqueo-esofágica, anomalia de Poland, fenda labial e fenda palatina(30).

No que respeita ao crescimento, os recém-nascidos com SXF, em especial os rapazes, são normalmente grandes para a idade gestacional, não havendo diferenças significativas em relação ao perímetro cefálico médio, nem ao seu comprimento médio(30).

Após o nascimento, o perímetro cefálico tende a evoluir acima do percentil 50, mantendo-se aumentado em comparação com indivíduos do sexo masculino sem SXF. Existem estudos em adultos que apoiam a associação de macrocefalia com SXF. A mesma associação não foi relatada em indivíduos do sexo feminino(30).

Em termos de estatura estas crianças apresentam uma velocidade de crescimento superior às restantes na idade pré-púbere, sendo que na adolescência se verifica uma desaceleração do seu crescimento(30). O peso médio à nascença não é estatisticamente diferente da população em geral, sendo espectável que no decorrer da infância e adolescência os valores sejam superiores aos da população, havendo, porém, resultados díspares(30).

FENÓTIPO DO NEURODESENVOLVIMENTO

A maioria dos indivíduos do sexo masculino com SXF apresenta ADPM ou PDI moderado a grave(12,21). Praticamente todos os indivíduos do sexo masculino com MC têm um coeficiente de inteligência (QI) inferior a 70(38). Num adulto com MC e meti-

lação completa o QI médio é de 40(18,21) e a idade mental perto de cinco a seis anos(24).

No sexo feminino, na maioria com MC a gravidade da PDI pode variar ou estar mesmo ausente, sendo que a maioria tem um QI normal/*borderline*, pela inativação do cromossoma X afetado(21).

Nos primeiros anos de vida, surgem as primeiras preocupações relativamente ao desenvolvimento, nomeadamente o atraso motor(12) e perturbação da linguagem(39,40). Em termos motores, as preocupações parentais assentam sobre a coordenação motora e hipotonia na infância precoce(41). Estas crianças sentam-se sem apoio em média aos dez meses e adquirem marcha autónoma entre os 20,6 e os 23,4 meses(41). No que respeita à linguagem, as primeiras palavras podem surgir apenas entre os dois e os três anos(21). Habitualmente, as crianças com SXF tendem a ter maior dificuldade na linguagem não-verbal que na verbal(8,39). Apresentam igualmente compromisso na área da realização, défices a nível da capacidade visuo-espacial, visuo-motora e na área da matemática(12).

Para além de ser uma importante causa de ADPM/PDI, a SXF está também frequentemente associada a problemas de comportamento e de socialização. A ausência de contacto visual e a dificuldade na interação social constituem preocupações frequentemente reportadas(42) e levantam precocemente a hipótese de PEA, sendo a SXF a principal causa monogénica desta patologia(2). Outras características nucleares do fenótipo comportamental destes indivíduos são a ansiedade social, isolamento social e evitamento do contacto visual(43–45). Os indivíduos com SXF têm ainda maior prevalência de hiperatividade, estereotípias e comportamentos auto lesivos. Pela importância que a

PEA assume no fenótipo comportamental da SXF, esta será abordada num capítulo separado.

Relativamente à PHDA, estima-se que cerca de 74% dos indivíduos do sexo masculino com SXF venham a ter este diagnóstico ao longo do seu percurso de vida (43). Esta patologia parece ter grande impacto no perfil comportamental(12). Inicialmente as preocupações centram-se predominantemente no défice de atenção, evoluindo posteriormente para hiperatividade(43). Contudo, existe uma relação inversamente proporcional entre a idade e a PDHA, seja ela do subtipo predominantemente desatento ou hiperativo(43).

Para além do diagnóstico de PDHA, a ansiedade é outro dos problemas mais reportados na SXF(12). É, por isso, importante ter atenção a sinais de ansiedade que podem contribuir para muitos dos comportamentos já descritos (pouco contacto visual, timidez excessiva, comportamentos auto lesivos e agressividade). Os sintomas de ansiedade são habitualmente comportamentos de isolamento, fobias específicas e compulsões(12). Manifestações mais complexas como perturbação de ansiedade generalizada são mais comuns em indivíduos mais velhos e com QI superior. O mutismo seletivo é outra apresentação comum nas mulheres com SXF, mas raro no sexo masculino(12). Nos indivíduos do sexo masculino, por seu turno, é mais comum a ansiedade social(12). Desta forma, é importante distinguir o isolamento social da PEA (por indiferença) do isolamento por ansiedade social(12,46).

Neste contexto, a avaliação do comportamento adaptativo assume particular importância. As crianças com PDI têm maior propensão para problemas de comportamento, e existe uma aparente relação com o comportamento adaptativo(44), estando associado ao desenvolvimento de comportamentos bizarros(43–45,47).

O comportamento adaptativo refere-se à capacidade de um indivíduo ser independente no seu meio(47). A escala de *Vineland Adaptive Behavior* (VABS) avalia quatro áreas do comportamento adaptativo: comunicação, autonomia em atividade de vida diária, socialização e capacidades motoras(47). O perfil da SXF revela que este grupo tem cotações superiores na socialização, em comparação com a autonomia em atividades de vida diária e comunicação. Em termos de capacidades motoras é de salientar um atraso global na sua aquisição e uma curva de aprendizagem mais lenta que na população em geral(48). Este comportamento adaptativo parece evoluir com a idade, em especial entre os cinco e os 11 anos, sendo que depois entra em *plateau* ou em declínio(47,48). O declínio em indivíduos do sexo masculino é patente em todas as áreas, enquanto que no sexo feminino é mais marcado na área da comunicação(47).

No que respeita à avaliação dos comportamentos aberrantes/bizarros, a *Aberrant Behavior Checklist-Community* (ABC-C) pode ser uma das ferramentas utilizadas. Esta escala avalia o comportamento problemático em cinco parâmetros: irritabilidade/agitação, letargia/isolamento social, estereotipias, hiperatividade e discurso inapropriado(43–45). Globalmente e recorrendo a estudos longitudinais verifica-se que na SXF estes comportamentos aberrantes têm tendência a diminuir com a idade(44). Contudo, relativamente à letargia, desapropriação do discurso e estereotipias, não se verifica uma alteração significativa, o que poderá implicar a sua persistência na vida adulta(44). A diminuição dos comportamentos bizarros correlaciona-se com o aumento das cotações de comportamentos adaptativos observados com o avançar da idade cronológica(43,44,48).

Outros grupos desenvolveram a partir da ABC-C, um sexto componente de avaliação: isolamento social(45). Porém, independentemente da avaliação ABC-C usar este sexto componente, os componentes comportamentais que têm maior impacto e causam

maior preocupação são a irritabilidade e a hiperatividade, que muitas vezes estão correlacionados com os comportamentos agressivos, disruptivos, impulsivos e distraimento(43). Refira-se ainda que as cotações referentes a este sexto critério tendem a aumentar com a idade(43).

PEA e SXF

A SXF é a síndrome genética mais prevalente entre os doentes com PEA e o gene *FMR1* representa a causa monogénica mais comum de PEA, implicado em aproximadamente cinco por cento dos casos (8,46,49). Em indivíduos com MC, aproximadamente 30 a 50% têm critérios de autismo e 60 a 74% têm PEA, segundo a *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-IV-TR*(8). Segundo DSM-V, a prevalência da PEA é menor, sendo cerca de 28% no sexo masculino e 11% no sexo feminino(49). É de notar que a presença de quadros de autismo grave é raro nos indivíduos com SXF(46). A presença de PM também está associada a um risco aumentado de PEA, 14% para os portadores masculinos e cinco por cento para as portadoras(46).

Muitos indivíduos com SXF apresentam comportamentos *autistic-like*, como evitamento do contato visual, respostas sensoriais atípicas, atraso na linguagem e utilização inapropriada da mesma, e comportamentos repetitivos/estereotípias(50). Contudo, é necessário distinguir se estes comportamentos representam verdadeiramente PEA ou fazem parte do quadro de SXF.

O diagnóstico desta comorbilidade apresenta-se como um facto importante, dado estar comprovado um prognóstico mais reservado em indivíduos do sexo masculino com SXF e PEA (50,51). Os indivíduos do sexo masculino com SXF e PEA têm piores aptidões sociais e de comunicação(51), défice cognitivo mais acentuado(38,50,51), ní-

veis adaptativos mais baixos(50,51), e mais comportamentos problemáticos que os indivíduos com SXF apenas(51).

Em termos de QI verificou-se também que os indivíduos com SXF e PEA apresentam níveis inferiores quando comparados com indivíduos com SXF apenas(46).

No que respeita à comunicação e linguagem, a diferença entre indivíduos com SXF e PEA e aqueles com SXF apenas, também é patente. Observou-se que os indivíduos com SXF têm uma cotação superior na linguagem recetiva em comparação com a expressiva, sendo que no outro grupo esta variação não é encontrada(50,51). Quanto ao comportamento social, os pontos mais preditivos de PEA em indivíduos com SXF mostraram ser o reconhecimento e resposta a emoções e a evitamento social(51). O isolamento social dos indivíduos com SXF e PEA encontra-se presente independentemente da situação. Por seu turno, nos indivíduos sem diagnóstico comórbido de PEA esse isolamento social não é tão patente em situações familiares(51).

Os itens do *Autism Diagnostic Interview-Revised* revelam que a interação com os pares e os jogos imaginativos apresentam bom valor preditivo na distinção do quadro de SXF apenas e associado a PEA(51). Em termos de comportamento repetitivo e interesses restritos não existem estudos com associação significativa que permitam inferir um quadro de autismo a partir destes dados(51). Aliás, o jogo atípico com objeto (como objetos a rodar) ou padrões de movimento atípicos (incluindo movimentos repetitivos dos membros inferiores) permitem diferenciar os indivíduos com SXF de outros quadros de atraso de desenvolvimento(51).

O reconhecimento destes comportamentos *autistic-like* pode ser importante para as famílias, para que desde cedo possam ser implementadas estratégias de gestão com-

portamental, com o objetivo de reduzir o comportamento bizarro e inapropriado e encorajar a interação social e as respostas sociais adequadas(50).

Comparando os indivíduos com SXF e PEA e os seus pares com PEA verifica-se que os indivíduos com SXF/PEA tem melhores cotações relativas nos itens de interação (sorriso social, mostrar e direcionar atenção, e partilhar), comunicação não verbal (gestos instrumentais e convencionais) e comportamento repetitivo (preocupações inco-muns, compulsões e rituais)(38). Porém, quando agrupados por gravidade do quadro de autismo, os indivíduos com SXF/PEA apresentam maior frequência de maneirismo/estereotípias(38).

DIAGNÓSTICO, ACONSELHAMENTO GENÉTICO E RASTREIO

O diagnóstico precoce desta patologia é importante, uma vez que a criança afetada poderá beneficiar de intervenção e tratamento precoces, porque permite o alívio do estresse parental perante a cascata diagnóstica(52), assim como o aconselhamento genético(11).

Os estudos referem que, normalmente, o diagnóstico de SXF é feito 18 meses depois da família identificar as primeiras preocupações(42,52). O quadro torna-se evidente quando a criança desenvolve ADPM, problemas comportamentais ou de aprendizagem(52). Outros estudos relatam as primeiras preocupações aos 12 meses de idade, constatação de ADPM perto dos dois anos e, finalmente, o diagnóstico de SXF aos três anos(53). Alguns estudos mostram que nos rapazes o diagnóstico é feito em média entre os 35-37 meses, e nas raparigas pelos 41 meses(52), outros referem uma idade média global de diagnóstico pelos 32 meses(54). Um dado importante que demonstra o impacto deste atraso de diagnóstico é que 50-55% dos pais de uma criança afetada com SXF já tinham tido um outro filho aquando do diagnóstico da primeira criança(10,52,54).

O diagnóstico da MC não tem um impacto importante apenas na criança afetada, como nos outros irmãos, família imediata e mesmo família alargada em cada geração(52). Esta cascata é de tal forma importante que após o rastreio inicial de uma criança com SXF são diagnosticados uma média cinco casos de SXF ou portadores da PM(52). O estudo da família e aconselhamento genético assumem, por isso, um papel essencial(55).

O rastreio inicial de SXF é recomendado em todos os indivíduos com autismo, PEA ou PDI(56,57). A deteção de MC deve ser seguida de rastreio aos irmãos, em es-

pecial aqueles com história de PDI, autismo/PEA, problemas comportamentais/sociais e dificuldades de aprendizagem(52). Para além dos irmãos, o rastreio deve ser ponderado em mulheres, uma vez que têm risco de desenvolver um quadro de FXPOI com menopausa precoce e/ou infertilidade, e de terem descendência com SXF(52), mas também em homens, porque apesar de não terem PDI, ao serem portadores da mutação, poderão desenvolver FXTAS(54,56).

O método comumente mais usado para diagnóstico molecular de SXF é a análise por *Southern Blot*(9). Esta técnica permite a deteção de forma sensível de expansões polimórficas de grandes dimensões(9). Contudo, alelos de PM de dimensões reduzidas podem não ser distinguidos de alelos no limite superior da normalidade(9). Outros métodos baseados em *Polymerase Chain Reaction* (PCR) podem ser utilizados para deteção da expansão(9), sendo de realçar o seu valor no diagnóstico das expansões de dimensão reduzida. Os métodos por PCR têm maior sensibilidade na deteção de expansões, mesmo na categoria de ZC(58), porém poderão não identificar as MC(11).

Para avaliar o nível de metilação da zona promotora pode recorrer-se a métodos de PCR específicos para metilação(9) ou a *Southern Blot* sensível a metilação(58). O estudo da metilação pode provar-se importante, uma vez que apesar de existirem estudos que não mostraram relação entre o tamanho da expansão CGG e o QI, existem estudos de metilação genética que demonstraram que os casos com metilação genética completa apresentavam os scores de QI mais baixos(9,23). Foi também demonstrada a presença de uma variabilidade fenotípica elevada entre homens e mulheres portadoras de PM, não relacionada com a dimensão da repetição e, que as mulheres portadoras de PM poderão não desenvolver sintomas, o que reforça a importância da metilação. Outros estudos sugerem que a produção parcial de FMRP pode antecipar um prognóstico me-

lhor em indivíduos do sexo masculino com SXF(9). Desta forma, esta pode apresentar-se não só como uma alternativa diagnóstica, como também com valor prognóstico.

A inclusão do rastreio desta patologia nos programas de rastreio nacional, de forma a combater o atraso de diagnóstico, é também debatida na literatura. Os argumentos a favor do rastreio da mutação no gene *FMRI* baseiam-se na prevalência elevada na população em geral, na importância clínica da SXF, na existência de testes precisos, rápidos e específicos, no risco elevado de recorrência e de presença de alterações na família alargada, na oportunidade de oferecer uma intervenção mais precoce, e por último, no alívio do fardo económico e emocional associado ao desafio diagnóstico da SXF(27).

Contudo, ao contrário de outras doenças de penetrância completa incluídas no rastreio, a existência de um genótipo de PM constitui um problema, porque pode estar presente em indivíduos com fenótipo normal ou patológico (sejam manifestações comportamentais, psicológicas ou de atraso de desenvolvimento/intelectual, sejam doenças de início em idade adulta, como a FXPOI e FXTAS)(26,53).

Nestes casos, a preocupação põe-se tanto a nível parental como da criança, uma vez que podem ser identificadas crianças que nunca serão sintomáticas(53). Os pais têm de enfrentar a decisão de quando revelar o estado portador à criança, preocupar-se com o impacto negativo que esta informação poderá ter na construção do conceito do eu da mesma, e ainda como é que este diagnóstico pode interferir no tratamento por terceiros(53). Para a criança, o conhecimento desta condição pode ter consequências psicossociais lesivas, como ansiedade, conceptualização negativa do eu, bem como interferir nas intenções reprodutivas, casamento e carreira(53).

Um facto também importante a considerar é o impacto que a descoberta do “estatuto de portador” acarreta para a família alargada, o que coloca os pais na posição de decisão a quem e quando deverá revelar este “estatuto”(26,53). Dentro deste contexto já foram mesmo descritas divergências familiares com origem nesta comunicação, bem como sentimentos de culpa(53).

Uma alternativa seria a realização de rastreio materno para a PM, colocando-se, contudo, o mesmo problema, dada a identificação de portadoras assintomáticas. Neste caso, ao contrário do rastreio nos recém-nascidos, é respeitado o princípio da autonomia, dado que se dá a hipótese à mulher de realizar uma decisão informada(11,53).

Segundo o Congresso Americano de Obstetras e Ginecologistas, a realização do rastreio deve ser considerada em mulheres com insuficiência ovárica primária (POI), ou hormona folículo-estimulante elevada antes dos 40 sem causa conhecida; aquelas com história familiar de doenças relacionadas com X-Frágil, ADPM/PDI, PEA ou POI; e aquelas que independentemente da história familiar desejarem a realização do rastreio(59). Em qualquer caso deve ser sempre oferecido aconselhamento genético(11,59). Posteriormente, uma vez identificado o seu estado de portadoras da PM, é essencial facultar aconselhamento genético, isto é, explicar o risco de ter descendência com SXF, bem como explicar as doenças relacionadas com a PM(59). É igualmente importante oferecer alternativas reprodutivas que permitam alterar o padrão de hereditariedade ligada ao X, como a doação de oócitos, o diagnóstico pré-implantação e a adoção(56).

Estudos demonstram que o diagnóstico da PM em mulheres em idade fértil tem um impacto importante na decisão reprodutiva(54,56,60). Num estudo com 178 mulheres grávidas portadoras da PM, o conhecimento do seu estado de portadora levou a que

40,5% escolhessem recorrer a diagnóstico pré-natal (DPN), 9,5% a oócitos doados, e 7,1% a diagnóstico peri-implantatório(60). Nenhuma pensou recorrer à adoção e cerca de 42,9% decidiu não ter mais descendência(60).

A utilização do DPN apresenta-se como uma boa opção reprodutiva, após a clonagem do gene *FMRI* em 1991(60). Assim, em mulheres portadoras da PM deve ser oferecido DPN, para definir se o feto herdou o alelo mutante ou o normal(25).

Em termos de DPN, tanto a biópsia das vilosidades coriônicas como a amniocentese são hipóteses a considerar(11,60). Destas duas opções, a biópsia das vilosidades coriônicas apresenta-se como a mais adequada, porque faculta uma maior quantidade de DNA permitindo um diagnóstico mais rápido. Porém, o padrão de metilação das células desta técnica ainda não se encontra bem estabelecido(25,61), pelo que é recomendada a realização de uma amniocentese posterior(60).

TRATAMENTO

O tratamento da SXF inclui várias opções desde programas de apoio pedagógico, terapias diversas (terapia da fala, ocupacional e comportamental), bem como farmacoterapia(62). Estas crianças têm necessidade de apoio da Educação Especial e, assim que possível, devem ser colocadas em programas promotores do seu desenvolvimento(62).

As intervenções comportamentais podem contribuir para a diminuição dos comportamentos problemáticos, promoção de estratégias adaptativas e aumento da qualidade de vida(62).

A farmacoterapia pode ser necessária e poderá ter impacto nos sintomas de PHDA, ansiedade, instabilidade de humor, e comportamentos mal-adaptativos(56,62–65).

TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA

PHDA

Os agentes estimulantes são utilizados para tratar indivíduos com PDHA com e sem PDI(63). Em crianças com PDHA e PDI o estimulante mais estudado é o metilfenidato, com taxas de eficácia no controle dos sintomas entre os 45% e os 66%(63). O metilfenidato pode obter resultados positivos, nomeadamente em termos de atenção e capacidade de socialização(63).

Dois terços a três quartos das crianças sintomáticas com SXF encontram-se medicadas com metilfenidato em associação com intervenção comportamental individualizada(62).

Em crianças com menos de cinco anos de idade o controlo dos sintomas de PDHA é mais difícil(56). Neste grupo etário existe maior probabilidade dos agentes estimulantes provocarem irritabilidade, bem como outros problemas de comportamento(56), como tiques motores, isolamento social, labilidade humoral e perda de apetite(63).

Os agonistas alfa-adrenérgicos apresentam-se como uma boa alternativa, e dentro deste grupo destaca-se a clonidina e a guanfacina(56).

A clonidina foi prescrita com o intuito de tratar a hiperatividade, a hipersensibilidade a estímulos externos e os problemas de atenção/concentração(56,62). Para além disto, a clonidina mostrou-se útil no tratamento da PHDA associada a distúrbios do sono(56,62).

A guanfacina mostrou melhoria nos sintomas de PDHA, em especial hiperatividade e intolerância à frustração, bem como na resposta exagerada a estímulos em crianças sem SXF(56). As vantagens deste fármaco em relação à clonidina assentam na menor sedação e no facto de ter uma semivida maior(56).

Outra alternativa terapêutica é a L-acetil-carnitina, a qual mostrou resultados favoráveis na redução dos sintomas de PHDA em crianças com SXF(63), sendo porém o resultado mais notado nos relatos parentais do que nos dos professores(56). Este fármaco demonstrou capacidade de regulação do gene *FMRI*, porque desencadeia um aumento na acetilação das histonas, alteração epigenética associada a aumento da transcrição génica(63).

O valproato de sódio é um fármaco com várias indicações reconhecidas, nomeadamente como anticonvulsivante, na profilaxia da enxaqueca e no tratamento da doença bipolar, atuando como estabilizador de humor(63). Relativamente à PHDA, um estudo de dimensões reduzidas com doentes portadores de SXF mostrou relação estatisticamente significativa com o decréscimo dos sintomas de hiperatividade(63). Este tratamento pareceu oferecer também uma melhoria no comportamento adaptativo ao fim de 6 meses, com maior melhoria no domínio da socialização e no domínio da comunicação, usando como ferramenta a VABS(63).

ANSIEDADE

Em estudos de indivíduos com SXF, a utilização de inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) mostrou que nas doses habituais estes fármacos têm, em mais de 50% dos casos(56), um efeito favorável na redução da ansiedade e dos problemas de comportamento como fixações, comportamentos compulsivos, irritabilidade e desconforto em situações sociais(62).

Contudo, o uso de ISRS pode estar associado a reações paradoxais em indivíduos com SXF(56). A sua expressão pode passar por alterações de humor, comportamentos inibitórios diminuídos, como agressão e inquietude(56). A fluoxetina é o ISRS com maior potencial ativador, o que não a torna num fármaco de escolha para o tratamento de indivíduos com um componente hiperativo patente, mas que pode revelar-se útil no tratamento da ansiedade social, mutismo seletivo ou autismo(56).

Para além do potencial ativador, os ISRS podem levar a ideação suicida em doentes deprimidos(56). Apesar de este quadro não ser descrito em indivíduos com SXF, as variações de humor devem ser cuidadosamente monitorizadas(56).

AGRESSIVIDADE E INSTABILIDADE DE HUMOR

Com o objetivo de tratar irritabilidade, agressividade, instabilidade de humor e comportamentos perseverantes, os antipsicóticos demonstraram ser benéficos na maioria dos casos tanto em indivíduos do sexo masculino como feminino(56,62).

Aproximadamente 80% dos indivíduos com SXF responderam a um ou mais antipsicótico sem efeitos adversos que justificassem a sua suspensão(56).

A risperidona constitui o fármaco mais frequentemente utilizado como agente antipsicótico, com bons resultados nos comportamentos agressivos em indivíduos mais velhos com SXF, bem como noutros comportamentos aberrantes e indesejados em indivíduos jovens com SXF e traços de PEA(56).

Em alternativa, o segundo fármaco desta classe mais utilizado é o aripirazole(56). Este fármaco demonstrou um nível de resposta elevado em monoterapia antipsicótica e menor preocupação com o aumento de peso(56). Este fármaco tem como alvo múltiplos aspetos comportamentais da SXF como o défice de atenção, a ansiedade, a instabilidade de humor, a agressividade e os comportamentos sociais aberrantes(56). Nos doentes com SXF, o aripirazole funciona melhor em doses baixas, tendo em conta que doses elevadas podem resultar em agitação(56).

CONVULSÕES

Habitualmente as convulsões associadas à SXF são facilmente tratadas apenas com um anticonvulsivante(56). Tendo em conta que a SXF está associada a hipotonia, tecido conjuntivo laxo, problemas cognitivos e de comportamento, os medicamentos

que exacerbem a hipotonia, a descoordenação motora, a lentidão cognitiva e a sedação diurna são de evitar(56).

A maioria dos indivíduos com SXF tem bons resultados quer com a carbamazepina quer com o valproato, com poucos efeitos adversos descritos(56,62). Nos casos de convulsões de difícil controlo, a lamotrigina, a oxcarbazepina, a zonisamida, e o levetiracetam provaram ser eficazes como segundo fármaco adjuvante(56). Contudo, o levetiracetam pode agravar a irritabilidade e os comportamentos agressivos(56).

O fenobarbital e a gabapentina podem exacerbar os problemas comportamentais, incluindo a hiperatividade, pelo que devem também ser evitados em indivíduos com SXF(56).

TERAPÊUTICA DIRIGIDA PARA SXF

ANTAGONISTAS *mGluR5*

Os antagonistas *mGluR5* representam uma alternativa em estudo fruto de investigação neurobiológica em modelos animais. A nível molecular, verificou-se que os ratos *knockout FMRI* apresentavam um excesso de atividade dos processos *mGluR*-dependentes, que estava associada ao fenótipo de SXF.

As alterações de comportamento, o défice cognitivo e mesmo as alterações neuronais podem ser atribuídas ao excesso de sinalização *mGluR5*(56). Através do cruzamento de ratos *knockout FMRI* e ratos *knockout mGluR5* observou-se a recuperação do fenótipo, com redução das convulsões audiogénicas, das descargas epileptiformes e da hiperatividade(62–64), sem alteração no que diz respeito ao macroorquidismo(56). Noutros modelos animais como a *Drosophila* e o peixe-zebra observou-se recuperação do fenótipo cognitivo e neurocomportamental(56). Foi, por isso, proposto que os antagonistas *mGluR5* pudessem contribuir para a terapêutica do fenótipo de SXF(62).

O fenobam é uma droga que, apesar de inicialmente desenvolvido como agente ansiolítico, é um antagonista específico do *mGluR5*. Este foi o primeiro antagonista *mGluR5* a ser administrado em dose única a 12 indivíduos de ambos os sexos com SXF e que mostrou um bom perfil de segurança, bem como melhoria significativa dos comportamentos inibitórios, quando comparado com os controlos com SXF não tratados(64).

O fármaco AFQ056 é também um antagonista *mGluR5* e num estudo controlado com placebo mostrou melhoria no comportamento adaptativo. Por último, o RO4917523 é outro exemplo de antagonista *mGluR5* que se encontra em estudos de fase 2(64).

AGONISTAS GABA

O baclofeno, um agonista GABA-B, demonstrou capacidade de melhorar o fenótipo de convulsões audiogénicas em ratos *knockout FMRI*. Por outro lado, o seu enantiómero mais ativo, o arbaclofeno, mostrou reverter a internalização dos recetores AMPA, o aumento da síntese proteica, a morfologia dendrítica anormal, a ansiedade, hiperatividade e convulsões audiogénicas em ratos *knockout FMRI*(64). Os estudos com arbaclofeno realizados durante quatro semanas revelaram melhoria comportamental e diminuição do isolamento social(64), em especial nos indivíduos com maior debilidade social inicial(66).

Dentro do grupo dos agonistas GABA, a ganaxoxona, um agonista GABA-A, também demonstrou redução do fenótipo de convulsões audiogénicas em ratos *knockout FMRI*(64,65).O acamprosate, um agonista GABA-A e GABA-B mostrou bons resultados num estudo com crianças com SXF(64).

LITIO

O objetivo desta terapêutica é reduzir a produção proteica excessiva a nível das dendrites(56). Para tal, atua por meio da diminuição da fosfolipase C(66) que é uma das vias utilizadas pela via do mGluR e outros ativadores da translação dendrítica(56), bem como por inibição da *glycogen synthase kinase 3 β* que diminui a translação de algumas proteínas dependentes de mGluR(56,64).

Em modelos animais, o lítio mostrou eficácia na reversão de alguns fenótipos comportamentais, reversão parcial da morfologia dendrítica(66), bem como de recuperação da memória em modelos de SXF de *Drosophila*(56,64). Em ratos também se mos-

trou eficaz no tratamento das convulsões(56,63,64) e dos sintomas de hiperatividade(63,64). Num estudo de 15 indivíduos do sexo masculino mostrou eficácia(63,64,66) no comportamento adaptativo e na memória verbal(56). Porém, este fármaco está associado a efeitos secundários como a polidipsia/poliúria e aumento da TSH(63,64).

Por receio dos efeitos adversos crónicos, das interações medicamentosas e por expectativas relativamente a outros fármacos em desenvolvimento associados a menor toxicidade(64), os estudos sobre a utilização do lítio na SXF não assumiram grande expressividade(62).

AMPAQUINAS

Dados os défices a longo prazo de potenciação hipocampal e cortical relatados em ratos *knockout FMRI*, e dada a atividade reduzida dos recetores AMPA, as ampaquinas apresentam-se como uma alternativa para combater esta alteração (56). Um estudo com recurso a um modelador positivo da atividade AMPA, o CX516, não mostrou potencial terapêutico em termos comportamentais(66) em monoterapia, mas pareceu oferecer melhores resultados nos indivíduos tratados com antipsicóticos(56). Porém, este agente não demonstrou capacidade para induzir alterações sinápticas (aumento dos níveis de *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF)) tal como outras ampaquinas. O objetivo deve ser, portanto, encontrar um composto eficaz no aumento dos níveis de BDNF, por forma a recuperar os defeitos de potenciação hipocampais(56).

MINOCICLINA

A minociclina é um antibiótico que inibe a metaloproteinase nove, que parece ter um papel importante na remodelação sináptica, associada à plasticidade neuronal(66). Mostrou capacidade de normalização do fenótipo das dendrites(62,65) e melhoria dos sintomas de ansiedade e alterações do comportamento dos ratos *knockout FMR1*(64–66). Num estudo com 20 participantes com SXF, o uso de minociclina demonstrou também melhoria comportamental (no ABC-C e noutras escalas)(64). Apesar da inexistência de sinais de lúpus, alguns indivíduos demonstraram um aumento nos níveis de anticorpos antinucleares(64).

INTERVENÇÕES COMPORTAMENTAIS

Apesar do conhecimento já acima detalhado acerca do fenótipo neurocomportamental da SXF, a quantidade de estudos feitos acerca da eficácia das intervenções comportamentais específicas nestes indivíduos é reduzida(56). Contudo, este tipo de intervenção apresenta-se como um fator relevante na vida dos pais e familiares(56).

O ambiente familiar mostrou ter impacto tanto em modelos animais como em estudos humanos, sendo que um ambiente familiar de alta qualidade foi associado a uma menor incidência de comportamentos do espectro do autismo, melhor comportamento adaptativo e QI superior(56). O estresse familiar está também relacionado com piores resultados terapêuticos(67). O *feedback* parental também permite concluir que serviços educacionais melhores estão associados a melhor comportamento e a menos traços autistas(56).

Algumas das manipulações ambientais incluem diminuição das distrações visuais e auditivas(67). Para além disso, e dada a importância do olhar na aprendizagem e socialização, as intervenções dirigidas à melhoria do contacto visual devem ser investigadas(67).

A análise funcional do comportamento por forma a instituir intervenções dirigidas a comportamentos alvo pode ser extremamente eficiente na redução dos comportamentos problemáticos(68).

PROGNÓSTICO

O sucesso destas crianças na vida adulta em termos de educação e colocação profissional encontra-se dependente da idade, sexo, capacidade funcional e de interação com os outros(69). No sexo masculino, os fatores preditores significativamente associados a independência na vida adulta são a capacidade funcional e a interação com os outros, pelo que a presença de PEA poderá ter também um grande impacto na vida adulta(69).

Esta patologia parece não afetar a sobrevida a longo prazo dos indivíduos com SXF(17).

Um estudo de 2011 demonstrou que, na vida adulta, as mulheres mostraram maior independência, com cerca de um terço a viver independentemente, frequentemente com um(a) parceiro(a) e sem necessidade de assistência nas atividades de vida diária. Por outro lado, apenas 10,10% dos homens viviam de forma independente e 0,34% habitavam com um(a) parceiro(a), sendo que a maioria necessitava de assistência nas atividades de vida diária(69).

Em termos de educação e empregabilidade, a maioria das mulheres tinha terminado o ensino secundário e quase metade trabalhava a tempo inteiro. Contudo, a maioria dos homens não tinham concluído o ensino secundário e um quinto trabalhava a tempo inteiro(69).

Quanto à socialização (capacidade de ter amigos e participar em atividades de lazer), a maioria das mulheres tinham vários amigos e participavam em diversas atividades de lazer. Contrariamente, menos de um terço dos homens tinha desenvolvido amizades e metade participava em atividades de lazer(69).

CONCLUSÃO

Tendo em conta que constitui a principal causa hereditária de ADPM/PDI e principal causa monogénica de PEA, a SXF assume particular importância no contexto do estudo da PDI e PEA.

Os avanços diagnósticos e maior compreensão da patogenia da doença permitem hoje identificar vários fenótipos, consoante o tamanho da expansão CGG e metilação do gene.

O diagnóstico e intervenção precoces são fundamentais e podem melhorar o prognóstico e comportamento adaptativo destes doentes, para além de aliviarem o estresse parental. Atendendo ao impacto familiar do diagnóstico de SXF, o aconselhamento genético é fundamental. O diagnóstico pré-natal e rastreio neonatal têm vindo a ganhar progressivamente maior relevo, ainda que não sejam consensuais.

A par do desenvolvimento de novas opções terapêuticas dirigidas, ainda em fase experimental, como é o caso dos antagonistas *mGluR5*, são necessários mais estudos comportamentais para melhor compreender o perfil adaptativo destes doentes e respetivo prognóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Hunter J, Rivero-Arias O, Angelov A, Kim E, Fotheringham I, Leal J. Epidemiology of fragile X syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Am J Med Genet Part A*. 2014 Jul;164(7):1648–58.
2. Wang T, Bray SM, Warren ST. New perspectives on the biology of fragile X syndrome. *Curr Opin Genet Dev*. Elsevier Ltd; 2012 Jun;22(3):256–63.
3. Grigsby J. The fragile X mental retardation 1 gene (FMR1): historical perspective, phenotypes, mechanism, pathology, and epidemiology. *Clin Neuropsychol*. 2016 Aug 17;30(6):815–33.
4. Hayes EW, Matalon R. Fragile X Syndrome. *Pediatrics*. 2009 Aug 1;124(2):790–2.
5. Oostra BA, Willemsen R. FMR1: A gene with three faces. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj*. Elsevier B.V.; 2009 Jun;1790(6):467–77.
6. Koukoui SD, Chaudhuri A. Neuroanatomical, molecular genetic, and behavioral correlates of fragile X syndrome. *Brain Res Rev*. 2007 Jan;53(1):27–38.
7. Myrick LK, Nakamoto-Kinoshita M, Lindor NM, Kirmani S, Cheng X, Warren ST. Fragile X syndrome due to a missense mutation. *Eur J Hum Genet*. Nature Publishing Group; 2014 Oct 22;22(10):1185–9.
8. McCary LM, Roberts JE. Early identification of autism in fragile X syndrome: a review. *J Intellect Disabil Res*. 2013 Sep;57(9):803–14.
9. Chaudhary AG, Hussein IR, Abuzenadah A, Gari M, Bassiouni R, Sogaty S, et al. Molecular Diagnosis of Fragile X Syndrome Using Methylation Sensitive

- Techniques in a Cohort of Patients With Intellectual Disability. *Pediatr Neurol.* Elsevier Inc; 2014 Apr;50(4):368–76.
10. Inaba Y, Schwartz CE, Bui QM, Li X, Skinner C, Field M, et al. Early Detection of Fragile X Syndrome: Applications of a Novel Approach for Improved Quantitative Methylation Analysis in Venous Blood and Newborn Blood Spots. *Clin Chem.* 2014 Jul 1;60(7):963–73.
 11. Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, McConkie-Rosell A, Welt CK, Rebar RW, et al. The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil Steril.* 2007 Mar;87(3):456–65.
 12. Boyle L, Kaufmann WE. The behavioral phenotype of FMR1 mutations. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2010 Nov 15;154C(4):469–76.
 13. Van Esch H. The Fragile X premutation: new insights and clinical consequences. *Eur J Med Genet.* 2006 Jan;49(1):1–8.
 14. Mandel JL, Biancalana V. Fragile X mental retardation syndrome: from pathogenesis to diagnostic issues. *Growth Horm IGF Res.* 2004 Jun;14:158–65.
 15. Maurin T, Zongaro S, Bardoni B. Fragile X Syndrome: From molecular pathology to therapy. *Neurosci Biobehav Rev.* Elsevier Ltd; 2014 Oct;46:242–55.
 16. Hoeffler CA, Sanchez E, Hagerman RJ, Mu Y, Nguyen D V, Wong H, et al. Altered mTOR signaling and enhanced CYFIP2 expression levels in subjects with fragile X syndrome. *Genes, Brain Behav.* 2012 Apr;11(3):332–41.
 17. Scharf SH, Jaeschke G, Wettstein JG, Lindemann L. Metabotropic glutamate receptor 5 as drug target for Fragile X syndrome. *Curr Opin Pharmacol.* Elsevier

- Ltd; 2015 Feb;20:124–34.
18. Garber KB, Visootsak J, Warren ST. Fragile X syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2008 Jun 9;16(6):666–72.
 19. Loesch DZ, Huggins RM, Hagerman RJ. Phenotypic variation and FMRP levels in fragile X. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2004 Feb;10(1):31–41.
 20. Tassone F, Hagerman RJ, IkIDN, Dyer PN, Lampe M, Willemsen R, et al. FMRP expression as a potential prognostic indicator in fragile X syndrome. *Am J Med Genet.* 1999 May 28;84(3):250–61.
 21. Hersh JH, Saul R a. Health Supervision for Children With Fragile X Syndrome. *Pediatrics.* 2011 May 1;127(5):994–1006.
 22. Pretto D, Yrigollen CM, Tang H-T, Williamson J, Espinal G, Iwahashi CK, et al. Clinical and molecular implications of mosaicism in FMR1 full mutations. *Front Genet.* 2014 Sep 17;5(SEP):1–11.
 23. Merenstein SA, Sobesky WE, Taylor AK, Riddle JE, Tran HX, Hagerman RJ. Molecular-clinical correlations in males with an expanded FMR1 mutation. *Am J Med Genet.* 1996 Aug 9;64(2):388–94.
 24. Yu T, Berry-Kravis E. Autism and Fragile X Syndrome. *Semin Neurol.* 2014 Sep 5;34(3):258–65.
 25. Sherman S, Pletcher BA, Driscoll DA. Fragile X syndrome: diagnostic and carrier testing. *Genet Med.* Various; 2005 Oct;7(8):584–7.
 26. Musci TJ, Moyer K. Prenatal Carrier Testing for Fragile X: Counseling Issues and Challenges. *Obstet Gynecol Clin North Am.* Elsevier Ltd; 2010 Mar;37(1):61–70.

27. Abrams L, Cronister A, Brown WT, Tassone F, Sherman SL, Finucane B, et al. Newborn, Carrier, and Early Childhood Screening Recommendations for Fragile X. *Pediatrics*. 2012 Dec 1;130(6):1126–35.
28. Yrigollen CM, Durbin-Johnson B, Gane L, Nelson DL, Hagerman R, Hagerman PJ, et al. AGG interruptions within the maternal FMR1 gene reduce the risk of offspring with fragile X syndrome. *Genet Med*. 2012 Aug 12;14(8):729–36.
29. 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 Aug;14(4):249–70.
30. Kidd SA, Lachiewicz A, Barbouth D, Blitz RK, Delahunty C, McBrien D, et al. Fragile X Syndrome: A Review of Associated Medical Problems. *Pediatrics*. 2014 Nov 1;134(5):995–1005.
31. Chonchaiya W, Schneider A, Hagerman RJ. Fragile X: A Family of Disorders. *Adv Pediatr*. Elsevier Inc.; 2009 Jan;56(1):165–86.
32. McLennan Y, Polussa J, Tassone F, Hagerman R. Fragile X Syndrome. *Curr Genomics*. 2011 May 1;12(3):216–24.
33. Heard TT, Ramgopal S, Picker J, Lincoln SA, Rotenberg A, Kothare S V. EEG abnormalities and seizures in genetically diagnosed Fragile X syndrome. *Int J Dev Neurosci*. International Society for Developmental Neuroscience; 2014 Nov;38:155–60.
34. Berry-Kravis E, Raspa M, Loggin-Hester L, Bishop E, Holiday D, Bailey DB. Seizures in Fragile X Syndrome: Characteristics and Comorbid Diagnoses. *Am J*

- Intellect Dev Disabil. 2010 Nov;115(6):461–72.
35. Schneider SA, Robertson MM, Rizzo R, Turk J, Bhatia KP, Orth M. Fragile X syndrome associated with tic disorders. *Mov Disord*. 2008 Jun 15;23(8):1108–12.
 36. Alanay Y, Ünal F, Turanlı G, Alikashifoğlu M, Alehan D, Akyol U, et al. A multidisciplinary approach to the management of individuals with fragile X syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2007 Feb;51(2):151–61.
 37. Kronk R, Bishop EE, Raspa M, Bickel JO, Mandel DA, Bailey DB. Prevalence, nature, and correlates of sleep problems among children with fragile X syndrome based on a large scale parent survey. *Sleep*. 2010 May;33(5):679–87.
 38. McDuffie A, Thurman AJ, Hagerman RJ, Abbeduto L. Symptoms of Autism in Males with Fragile X Syndrome: A Comparison to Nonsyndromic ASD Using Current ADI-R Scores. *J Autism Dev Disord*. 2015 Jul 11;45(7):1925–37.
 39. Adlof SM, Klusek J, Shinkareva S V, Robinson ML, Roberts JE. Phonological awareness and reading in boys with fragile X syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015 Jan;56(1):30–9.
 40. Klusek J, Hunt AW, Mirrett PL, Hatton DD, Hooper SR, Roberts JE, et al. Reading and Phonological Skills in Boys with Fragile X Syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2015 Jun 2;45(6):1699–711.
 41. Kau ASM, Meyer WA, Kaufmann WE. Early development in males with Fragile X syndrome: A review of the literature. *Microsc Res Tech*. 2002 May 1;57(3):174–8.
 42. Bailey DB, Raspa M, Bishop E, Holiday D. No Change in the Age of Diagnosis for Fragile X Syndrome: Findings From a National Parent Survey. *Pediatrics*.

2009 Aug 1;124(2):527–33.

43. Wheeler A, Raspa M, Bann C, Bishop E, Hessel D, Sacco P, et al. Anxiety, attention problems, hyperactivity, and the Aberrant Behavior Checklist in fragile X syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2014 Jan;164(1):141–55.
44. Hustyi KM, Hall SS, Jo B, Lightbody AA, Reiss AL. Longitudinal trajectories of aberrant behavior in fragile X syndrome. *Res Dev Disabil*. Elsevier Ltd.; 2014 Nov;35(11):2691–701.
45. Sansone SM, Widaman KF, Hall SS, Reiss AL, Lightbody A, Kaufmann WE, et al. Psychometric Study of the Aberrant Behavior Checklist in Fragile X Syndrome and Implications for Targeted Treatment. *J Autism Dev Disord*. 2012 Jul 5;42(7):1377–92.
46. Zafeiriou DI, Ververi A, Dafoulis V, Kalyva E, Vargiami E. Autism spectrum disorders: The quest for genetic syndromes. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2013 Jun;162(4):327–66.
47. Klaiman C, Quintin E-M, Jo B, Lightbody AA, Hazlett HC, Piven J, et al. Longitudinal Profiles of Adaptive Behavior in Fragile X Syndrome. *Pediatrics*. 2014 Aug 1;134(2):315–24.
48. Hahn LJ, Brady NC, Warren SF, Fleming KK. Do Children With Fragile X Syndrome Show Declines or Plateaus in Adaptive Behavior? *Am J Intellect Dev Disabil*. 2015 Sep;120(5):412–32.
49. Wheeler AC, Mussey J, Villagomez A, Bishop E, Raspa M, Edwards A, et al. DSM-5 Changes and the Prevalence of Parent-Reported Autism Spectrum Symptoms in Fragile X Syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2015 Mar

19;45(3):816–29.

50. Hatton DD, Sideris J, Skinner M, Mankowski J, Bailey DB, Roberts J, et al. Autistic behavior in children with fragile X syndrome: Prevalence, stability, and the impact of FMRP. *Am J Med Genet Part A*. 2006 Sep 1;140A(17):1804–13.
51. Brock M, Hatton D. Distinguishing features of autism in boys with fragile X syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2010 Aug 12;54(10):894–905.
52. Visootsak J, Hipp H, Clark H, Berry-Kravis E, Anderson T, Laney D. Climbing the Branches of a Family Tree: Diagnosis of Fragile X Syndrome. *J Pediatr*. Elsevier Ltd; 2014 Jun;164(6):1292–5.
53. Bailey DB, Skinner D, Davis AM, Whitmarsh I, Powell C. Ethical, Legal, and Social Concerns About Expanded Newborn Screening: Fragile X Syndrome as a Prototype for Emerging Issues. *Pediatrics*. 2008 Mar 1;121(3):e693–704.
54. Saul RA, Friez M, Eaves K, Stapleton GA, Collins JS, Schwartz CE, et al. Fragile X syndrome detection in newborns-pilot study. *Genet Med*. 2008 Oct;10(10):714–9.
55. McConkie-Rosell A, Abrams L, Finucane B, Cronister A, Gane LW, Coffey SM, et al. Recommendations from Multi-disciplinary Focus Groups on Cascade Testing and Genetic Counseling for Fragile X-associated Disorders. *J Genet Couns*. Springer US; 2007 Sep 27;16(5):593–606.
56. 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 Jan 1;123(1):378–90.
57. Finucane B, Haas-Givler B, Simon EW. Knowledge and Perceptions About

- Fragile X Syndrome: Implications for Diagnosis, Intervention, and Research. *Intellect Dev Disabil.* 2013 Aug;51(4):226–36.
58. Godler DE, Tassone F, Loesch DZ, Taylor AK, Gehling F, Hagerman RJ, et al. Methylation of novel markers of fragile X alleles is inversely correlated with FMRP expression and FMR1 activation ratio. *Hum Mol Genet.* Oxford University Press; 2010 Apr 15;19(8):1618–32.
59. ACOG TAC of O and G. Committee Opinon : Carrier Screening for Fragile X Syndrome. *Am Coll Obstet Gynecol.* 2010;116(469):1008–10.
60. Xunclà M, Badenas C, Domínguez M, Rodríguez-Revenga L, Madrigal I, Jiménez L, et al. Fragile X syndrome prenatal diagnosis: parental attitudes and reproductive responses. *Reprod Biomed Online.* 2010 Oct;21(4):560–5.
61. Goracci M, Lanni S, Mancano G, Palumbo F, Chiurazzi P, Neri G, et al. Defining the role of the CGGBP1 protein in FMR1 gene expression. *Eur J Hum Genet.* Nature Publishing Group; 2016 May 26;24(5):697–703.
62. Sastre A, Campillo NE, Gil C, Martinez A. Therapeutic approaches for the future treatment of Fragile X. *Curr Opin Behav Sci.* Elsevier Ltd; 2015 Aug;4:6–21.
63. Torrioli M, Vernacotola S, Setini C, Bevilacqua F, Martinelli D, Snape M, et al. Treatment with valproic acid ameliorates ADHD symptoms in fragile X syndrome boys. *Am J Med Genet Part A.* 2010;n/a-n/a.
64. Berry-Kravis E. Mechanism-Based Treatments in Neurodevelopmental Disorders: Fragile X Syndrome. *Pediatr Neurol.* Elsevier Inc; 2014 Apr;50(4):297–302.
65. Darnell JC, Klann E. The translation of translational control by FMRP:

- therapeutic targets for FXS. *Nat Neurosci*. 2013 Apr 14;16(11):1530–6.
66. Healy A, Rush R, Ocaín T. Fragile X Syndrome: An Update on Developing Treatment Modalities. *ACS Chem Neurosci*. 2011 Aug 17;2(8):402–10.
67. Kemper AR, Bailey DB. Pediatricians' Knowledge of and Attitudes Toward Fragile X Syndrome Screening. *Acad Pediatr*. Elsevier Ltd; 2009 Mar;9(2):114–7.
68. Kurtz PF, Chin MD, Robinson AN, O'Connor JT, Hagopian LP. Functional analysis and treatment of problem behavior exhibited by children with fragile X syndrome. *Res Dev Disabil*. Elsevier Ltd.; 2015 Aug;43–44:150–66.
69. Hartley SL, Seltzer MM, Raspa M, Olmstead M, Bishop E, Bailey, DB. Exploring the Adult Life of Men and Women With Fragile X Syndrome: Results From a National Survey. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2011 Jan;116(1):16–35.