

7 - Síndrome do X frágil

O síndrome do X frágil é a causa mais frequente de atraso mental de etiologia monogénica. A prevalência desta situação é de 1 em 4.000 indivíduos do sexo masculino e de 1 em 8.000 indivíduos do sexo feminino.

O diagnóstico clínico é de exclusão em todos os indivíduos com dificuldades de aprendizagem, sem microcefalia nem anomalias congénitas estruturais associadas. A presença ou ausência de alguns distormismos, características comportamentais e antecedentes familiares podem tornar mais ou menos provável este diagnóstico. A presença de macroorquidismo torna-o particularmente provável mas apenas pode ser valorizado na idade adulta.

O gene FMR1, localizado em Xq27.3, possui uma região com um número variável de tripletos CGG. Os alelos normais têm entre 6 e 54 e são estáveis. Os alelos com 52 a 200 tripletos não interferem com a função do gene mas são instáveis aquando da transmissão de uma mulher aos seus descendentes. Os alelos com mais de 200 tripletos originam a metilação do gene e inactivam a sua função e também são instáveis aquando da transmissão materna. A probabilidade de ocorrer um aumento do número de tripletos é proporcional ao número já existente.

Um indivíduo do sexo masculino com uma pré-mutação (fenotipicamente normal) irá transmiti-la a todos os descendentes do sexo feminino (que serão fenotipicamente normais). Um indivíduo do sexo feminino com uma pré-mutação (fenotipicamente normal) pode transmitir o alelo normal ou o alelo patológico a qualquer dos descendentes, independentemente do sexo, e a pré-mutação pode ou não evoluir para uma mutação. Um indivíduo do sexo feminino com uma mutação pode transmitir o alelo normal ou a mutação a qualquer dos descendentes. A presença de uma mutação num indivíduo do sexo masculino corresponde sempre a doença grave enquanto que a sua presença num indivíduo do sexo feminino origina dificuldades de aprendizagem significativas em metade dos casos.

A confirmação ou exclusão laboratorial do diagnóstico de síndrome do X frágil nos probandos pode ser feita por métodos citogenéticos ou moleculares.

A citogenética requer a utilização de meios de cultura específicos, a observação de um número elevado de metafases e em cerca de 50% dos casos a causa da alteração citogenética não é a presença de mutações no gene FMR1. Na prossecução dos estudos familiares a citogenética não deve ser utilizada uma vez que pode não detectar mulheres com mutações e não permite identificar a presença de pré-mutações em qualquer dos sexos.

A genética molecular permite identificar em cada indivíduo a presença de alelos normais, pré-mutações ou mutações e avaliar o número de tripletos presentes em cada um destes alelos para além de estabelecer o padrão de metilação do gene FMR1.

Estudos recentes sugerem que a detecção por imunofluorescência da presença ou ausência da proteína produzida pelo gene FMR1 pode ser utilizada para confirmar ou excluir o síndrome do X frágil nos probandos. Este método não deve também ser utilizado em estudos familiares uma vez que a presença de proteína pode coexistir com as pré-mutações.

Uma vez identificada uma mulher heterozigota a caracterização das dimensões e do padrão de metilação do alelo patológico pode ser utilizada para calcular o risco para a descendência e deve ser oferecido um diagnóstico pré-natal molecular. Actualmente o diagnóstico genético pré-implantação é outra possibilidade a considerar.

A presença de pré-mutações relaciona-se nas mulheres com uma probabilidade acrescida de falência ovárica prematura e tremor ataxia (FXTAS), esta última com uma frequência crescida nos homens.

Jorge M. Saraiva

Professor Catedrático Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Director do Serviço de Genética Médica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra EPE

Serviço de Genética Médica

Hospital Pediátrico

Av. Afonso Romão

3000-602 Coimbra

Tel 239480638

Fax 239717216

www.chc.min-saude.pt/servicos/genetica

Informações complementares:

<http://www.nature.com/ejhg/journal/v16/n6/pdf/ejhg200861a.pdf>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=fragilex>