

O Carlos, em bebé, era muito irritável. Ao mínimo desconforto, ou mesmo sem causa aparente, desatava a chorar, de uma forma intensa e por tempo indeterminado. O Carlos falou muito tarde, já depois dos cinco anos de idade. E nunca gostou muito de brincar com as outras crianças, Quando alguém falava com ele, o Carlos desviava o olhar. E quando se excitava com alguma coisa, fazia um movimento repetitivo com os braços, como se quisesse levantar voo. E mordida os dedos das mãos, a ponto de fazer calos. Estava sempre a mexer-se e o tempo de atenção era muito curto.

Quando entrou para a escola, não conseguiu aprender a ler, apesar dos esforços da professora, que, dizem, era muito dedicada. As suas feições eram peculiares: as orelhas muito grandes; o queixo grande; e a face longa. Havia um primo da mãe, hoje homem feito, com algumas semelhanças físicas com ele.

Foi observado, em Coruche, por um Pediatra do Desenvolvimento que levantou a suspeita de se tratar de um défice cognitivo (ou seja, de um atraso mental), num quadro de uma síndrome do X Frágil.

A doença veio a confirmar-se e o Carlos foi submetido a uma intervenção especializada destinada a minimizar o défice intelectual e a eliminar ou a reduzir as alterações comportamentais.

Hoje, o Carlos tem 10 anos, está no terceiro ano e já lê quase tudo, embora de forma silabada. E, no recreio, já começou a aproximar-se de dois colegas...

A Síndrome do X Frágil (SXF) é a causa hereditária mais comum de défice cognitivo (designação preferível às anteriores terminologias de atraso mental ou de deficiência mental). Trata-se de uma doença genética, ligada ao cromossoma X (a par do cromossoma Y, é um dos cromossomas sexuais: as mulheres têm dois cromossomas X e os homens possuem um cromossoma Y e um cromossoma X) e deve o seu nome à descrição por Lubs, em 1969, do "marcador X" (caracterizado por uma constrição na extremidade do braço longo do cromossoma X) em todos os homens com défice cognitivo de determinada família. Todavia, a relação entre o défice cognitivo e a fragilidade do cromossoma X só foi demonstrada dez anos depois, com os trabalhos de Giraud, Harvey e Sutherland.

Em 1991, uma pesquisa multicêntrica internacional (trata-se de um estudo que envolveu diversos centros) permitiu identificar e sequenciar o gene para a SXF - "fragile X mental retardation 1 gene" (FMR1), e reconhecer uma parte instável do mesmo, caracterizada por sequências repetidas de trinucleótidos simples (CGG).

Os indivíduos normais têm aproximadamente 5 a 50 sequências repetidas de CGG, com uma média de 30. Os indivíduos portadores, mas com um desenvolvimento cognitivo convencional, possuem uma expansão pequena, especificamente de 54 a 200 sequências repetidas de CGG, que se designa por pré-mutação. Os indivíduos clinicamente afectados pela SXF têm uma mutação completa, a qual consiste numa expansão muito maior de sequências repetidas de CGG, que varia, aproximadamente, de 230 a 2000. A mutação completa está normalmente associada a metilação do gene FMR1, que

bloqueia a transcrição deste gene, e, conseqüentemente, a proteína FMR1 (FMRP) não é produzida. É a falta ou a deficiência de FMRP que causa as características clínicas e intelectuais associadas à SXF. Normalmente, a FMRP encontra-se na maioria dos tecidos, mas está presente em níveis mais elevados em todos os neurónios (células nervosas). Pensa-se que esta proteína seja importante para o desenvolvimento e a maturação neuronal, e que a sua ausência se associe a uma alteração do processo normal de desenvolvimento. Assim, o fenótipo neurocomportamental da SXF (conjunto de características físicas e psíquicas) encontra-se associado a alterações neuroanatômicas do cérebro, relacionadas com a falta de níveis normais de FMRP.

A prevalência da SXF (mutação completa) é estimada entre 1:2.000 no sexo masculino e 1:4.000 no sexo feminino. A prevalência da pré-mutação parece ser de 1:259 no sexo feminino e 1:750 no sexo masculino. A SXF ocorre com igual frequência em todos os grupos raciais e étnicos.

A SXF apresenta um amplo espectro clínico. Pode variar desde um défice cognitivo grave até a um estado de normalidade intelectual associada a problemas comportamentais e/ou a dificuldades de aprendizagem. Os achados moleculares correlacionam-se com a variabilidade do envolvimento clínico.

As raparigas com a SXF são menos afectadas do que os rapazes, já que elas têm dois cromossomas X e apenas um tem a mutação completa FMR1 (por outras palavras, o cromossoma X não alterado consegue compensar o cromossoma X afectado, facto impossível de ocorrer nos rapazes). O grau de envolvimento nas raparigas relaciona-se com a percentagem de células que têm o cromossoma X normal e o cromossoma X activo (relação de activação). Sabe-se que a relação de activação nas raparigas com mutação completa se correlaciona com o desempenho cognitivo, mas não com a cognição verbal (desempenhos cognitivos contaminados pela linguagem). Aproximadamente 50% a 70% das raparigas com a mutação completa apresentam desempenhos cognitivos no limiar da normalidade ou um défice cognitivo ligeiro. As raparigas com a mutação completa (mas com uma inteligência convencional) apresentam, muitas vezes, défices das funções executivas, causados por uma deficiência moderada de FMRP. Indivíduos com défices das funções executivas podem apresentar problemas de atenção, de linguagem, de aprendizagem ou do comportamento.

Tipicamente, o rapaz com a SXF nasce, geralmente, de termo (grosseiramente, de uma gestação que durou entre 37 e 42 semanas), mas apresenta hipotonia (de uma forma simples, falta de força muscular) e perturbação da linguagem nos dois primeiros anos de vida. Em mais que 70% dos casos, são desatentos e hiperactivos. A hiperactividade é, frequentemente, a queixa mais apontada pelos pais e pelos educadores. Mais de 80% destes rapazes apresentam manifestações típicas das perturbações do espectro do autismo, designadamente: movimentos estereotipados das mãos, auto-agressão (mordedura das mãos), contacto visual escasso e errático, interacção social pobre e aversão ao contacto físico (a ser tocado ou acariciado, etc, ...). Existe, também, um atraso no início da fala, com o subsequente desenvolvimento da linguagem sem fins comunicativos.

Muitos rapazes com a SXF apresentam dificuldades na interacção social, maneirismos peculiares, timidez e contacto visual pobre. Todavia, só numa minoria de casos é que será possível formular o diagnóstico concomitante de autismo. Pelo contrário, a SXF é frequentemente diagnosticada em crianças com autismo. Pensa-se que aproximadamente 7% dos rapazes e 5% das raparigas com autismo estejam afectados pela SXF. Por isso, todas as crianças com autismo de causa desconhecida devem ser rastreadas para a SXF.

As raparigas com mutação completa podem, ocasionalmente, apresentar alguns comportamentos similares aos encontrados nas crianças com autismo, mas mais tipicamente apresentam um desenvolvimento cognitivo limite ou um ligeiro défice, e dificuldades de aprendizagem. A timidez e a ansiedade são comuns e estão descritos problemas de atenção, normalmente sem hiperactividade, em 30% das raparigas. O problema académico mais comum é a dificuldade na aprendizagem da matemática. As perturbações da linguagem requerem frequentemente terapia específica e incluem dificuldades no processamento auditivo, na compreensão e na memória a curto e a longo prazo. Correspondem, habitualmente, a problemas mais ligeiros do que os apresentados pelos rapazes com a SXF. A perturbação da coordenação motora requer terapia ocupacional em aproximadamente um terço das raparigas afectadas. Assim, todas as irmãs de rapazes com a SXF devem ser estudadas para a SXF, preferencialmente para o gene FMR1 e para o tipo de mutação. Com terapêutica apropriada, incluindo o apoio educativo especial, terapêutica medicamentosa (quando indicada), entre outros, é possível melhorar-se significativamente o futuro destas raparigas.

Relativamente à suspeição diagnóstica, as características comportamentais são, geralmente, mais úteis do que as características físicas na criança pré-pubertal com a SXF. As características físicas mais comumente encontradas em rapazes jovens são: orelhas grandes e evertidas (em linguagem popular, orelhas de abano) e macrocrânia (cabeça grande). Uma face longa e estreita, com a fronte e a mandíbula proeminentes, encontra-se mais frequentemente nos homens adultos. A hiperlaxidão ligamentar, traduzida por mobilidades articulares exageradas, pés planos (pés chatos), palato “em ogiva” (céu da boca muito alto), escoliose (desvio lateral da coluna), e pele muito suave (“tipo-veludo”), especialmente nas mãos (embora nas palmas, a pele esteja frequentemente enrugada), são os achados mais comuns. O macroorquidismo (testículos grandes) está presente em 80% de rapazes pós-pubertais com a SXF, mas só ocorre em aproximadamente 20% de rapazes pré-pubertais. Outras características que podem ser observadas incluem: a prega palmar única (em 30% dos casos), calosidades nas mãos (secundárias às mordeduras repetidas das mãos), e maneirismos ou estereotípias das mãos.

Episódios convulsivos ocorrem em 20% das crianças afectadas. Geralmente, são bem controlados com medicamentos anticonvulsivantes, e desaparecem depois da puberdade. Em cerca de 50% dos rapazes com a SXF, o electroencefalograma revela alterações.

Otitis médias agudas recorrentes são comuns nestes rapazes. Estas infecções recorrentes ou a presença de otite serosa (grosseiramente, corresponde à persistência de líquido no ouvido médio) podem exacerbar os problemas de linguagem, por causa de uma diminuição ou da perda da audição. Justifica-se, então, um tratamento mais "agressivo", frequentemente com colocação de tubos transtimpânicos (tubos que atravessam a membrana do tímpano).

O estrabismo ocorre em aproximadamente 30% destes rapazes, pelo que a avaliação oftalmológica é obrigatória na primeira infância. Outros problemas oftalmológicos são relativamente frequentes, nomeadamente os erros de refração (como a miopia, o astigmatismo ou a hipermetropia) e o nistagmo (tremor não intencional do globo ocular).

O prolapso da válvula mitral (válvula entre a aurícula e o ventrículo esquerdos) aparece em cerca de 50% dos homens adultos atingidos. Assim, quando é identificado, obriga à profilaxia da endocardite bacteriana (infecção intracardíaca) durante os procedimentos dentários e/ou cirúrgicos que possam provocar contaminação bacteriana do sangue. Ocasionalmente, pode existir insuficiência mitral importante, que requer seguimento cuidadoso. Todos os doentes com auscultação cardíaca alterada devem ser encaminhados para avaliação cardiológica.

Contudo, o mais importante de todos os problemas atrás referidos é, sem dúvida, o DÉFICE COGNITIVO, que, em grau variável, afecta quase todos os rapazes e 50-70% das raparigas com a mutação completa. Estima-se que esta síndrome represente cerca de 10% de todas as causas de DÉFICE COGNITIVO. A intervenção no DÉFICE COGNITIVO assenta, basicamente, na prestação de cuidados médicos, educativos e sociais, numa perspectiva pluridisciplinar, e sempre com a participação efectiva da família.

Os rapazes quase sempre necessitam de terapia da fala e de apoio educativo especial, para maximizar o seu potencial de desenvolvimento.

A terapêutica para os problemas comportamentais e emocionais centra-se principalmente nas perturbações da atenção e na hiperactividade. Os psicoestimulantes, particularmente o metilfenidato, são úteis numa percentagem significativa de crianças com cinco ou mais anos de idade. O uso de ácido fólico é controverso, embora alguns estudos sugiram que pode ser útil para um número limitado de crianças em idade pré-pubertal, com um efeito semelhante ao dos psicoestimulantes. A terapêutica medicamentosa deverá sempre ser considerada como um dos aspectos de um programa de intervenção integrado.

Estas crianças devem ser integradas em instituições de ensino regular com apoio educativo especial (e não serem institucionalizadas).

O diagnóstico da SXF é importante por:

- a) permitir a terapêutica adequada e atempada;
- b) oferecer o aconselhamento genético à criança e à sua família.

O diagnóstico consistia, e consiste nalguns centros, na demonstração do *situs* X frágil (Xq27.3) no cromossoma X sob microscopia óptica. Actualmente, a análise de DNA para sequências repetidas de CGG tornou-se no exame padrão para o diagnóstico. Um risco elevado (aproximadamente 50%) de transmissão da mutação completa do FMR1 está presente em mulheres portadores da pré-mutação, e o diagnóstico pré-natal e as novas tecnologias de reprodução podem prevenir a repetição da SXF.