

# SÍNDROME DO X FRÁGIL: CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS MOLECULARES E CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E BUCAIS DE INTERESSE AO CIRURGIÃO-DENTISTA

José Rodolfo Tavares de Melo<sup>1</sup>  
Jeoval Severino de Freitas Neto<sup>2</sup>  
Rafaela Oliveira de Araújo<sup>3</sup>  
Mariane Azevedo Ribeiro<sup>4</sup>  
Luerts Marinho de Sá Jurubeba<sup>5</sup>  
Kátia Virgínia Guerra Botelho<sup>6</sup>  
Valéria Fernandes Maranhão<sup>7</sup>

Odontologia



ISSN IMPRESSO 1980-1769  
ISSN ELETRÔNICO 2316-3151

## RESUMO

A Síndrome do X Frágil (SXF) é uma condição genética herdada, produzida pela presença de uma alteração molecular ou mesmo uma quebra na cadeia do cromossomo X (deleção), no ponto denominado q27.3 ou q28. A síndrome se caracteriza por uma mutação no gene FRM1, que apresenta sequências repetidas de CGG. Indivíduos que possuem repetições entre 55 a 230 cópias têm a pré-mutação e, podem ou não, expressarem caracteres da síndrome; àqueles portadores de sequências repetidas até 4.000 cópias são considerados afetados pela doença. O presente trabalho objetiva elencar as principais características genéticas, físicas e bucais dos indivíduos portadores da SXF de interesse ao Cirurgião-Dentista (CD). Para tanto, o estudo caracterizou-se como descritivo, pelo qual foi feita uma revisão da literatura, por meio da base de dados LILACS, com o auxílio dos descritores Síndrome do Cromossomo X Frágil, Deficiência Intelectual, Síndrome de Martin-Bell. Com a pesquisa concluiu-se que devido a grande variabilidade entre as características manifestadas por indivíduos portadores da SXF, faz-se necessário que o CD tenha conhecimento teórico-científico para atender estes pacientes conhecendo as limitações cognitivas, físicas, e, sobretudo, os dimorfismos bucais, buscando inseri-los numa perspectiva integrativa de tratamento multiprofissional.

## **PALAVRAS-CHAVE**

Síndrome do cromossomo X frágil, saúde bucal, deficiência intelectual.

## **ABSTRACT**

The Fragile X Syndrome (FXS) is an inherited genetic condition produced by the presence of a molecular change or even a break in the chain of chromosome X (deletion), referred to in point q28 and q27.3. The syndrome is characterized by a mutation in the gene *frn1*, which has CGG repeat sequences. Individuals who possess repetitions between 55 and 230 copies have the pre-mutation, and may or may not express characters syndrome; those patients with repeated sequences up to 4,000 copies are considered affected by the disease. This paper aims to list the main genetic, physical and oral characteristics of SXF of individuals of interest to the Dental Surgeon (CD). Therefore, the study was characterized as descriptive, for which he was made a literature review through the LILACS database, with the help of descriptors Fragile X Syndrome, Intellectual Disabilities, Martin-Bell syndrome. Through research it was concluded that due to large variability between the characteristics expressed by individuals with FXS, it is necessary that the CD has theoretical and scientific knowledge to meet these patients knowing the cognitive limitations, physical, and especially the dimorphism mouth, seeking insert them an integrative perspective of multidisciplinary treatment.

## **KEYWORDS**

Fragile X chromosome syndrome, oral health, intellectual disability.

## **INTRODUÇÃO**

A Síndrome do X Frágil (SXF) é uma causa hereditária, produzida pela presença de uma alteração molecular ou mesmo de uma quebra do cromossomo X. É a segunda etiologia genética de retardo mental mais frequente, superada apenas pela Síndrome de Down. Trata-se de uma síndrome que os as alterações sintomáticas respondem bem aos medicamentos, porém necessita-se de uma equipe especializada e multidisciplinar para acompanhar estes pacientes, afim de que possa proporcioná-los uma vida o mais próximo possível do normal (CUNHA E SANTOS, 2012).

A manifestação clínica mais comum da SXF é o retardo mental, entre outros sinais como dismorfismos faciais (face alongada e mandíbula proeminente), anomalias de pavilhão auricular (grandes e/ou de abano), além de macroorquidia (aumento de volume testicular), que não são obrigatórios e costumam se tornar mais evidentes a partir da puberdade. As manifestações comportamentais desses indivíduos se asse-

melham as do autismo, como, por exemplo, dificuldade de interação social, ansiedade e estereotipia. Muitas crianças portadoras de SXF apresentam alterações da fala e da linguagem (CUNHA E SANTOS, 2012).

Outras manifestações de comportamento são características dessa síndrome, tais como: impulsividade, agressividade, e comportamento obsessivo (CUNHA E SANTOS, 2012).

Frequentemente observa-se nestes pacientes, no que se refere as características bucais palato estreito e profundo, prognatismo mandibular, macroglossia, má higiene, hipoplasia de esmalte, má oclusão, presença de biofilme e/ou cárie, cálculo e gengivite (AMARAL et al., 2012).

Disso posto, este trabalho objetiva elencar as principais características genéticas, físicas e bucais dos indivíduos portadores da SXF de interesse ao Cirurgião-Dentista.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo caracterizou-se como descritivo, pelo qual foi feita uma revisão de literatura, por meio da base de dados LILACS, na qual foram pesquisados artigos da literatura odontológica na língua portuguesa, com auxílio dos descritores: Síndrome do Cromossomo X Frágil, Deficiência Intelectual, Síndrome de Martin-Bell.

Foram incluídos na pesquisa os artigos que abordavam as considerações genéticas e moleculares, afim de, conhecer a fisiopatogenia da SXF. Também foram triados artigos cujas abordagens fossem referentes às capacidades inerentes ao paciente portador da síndrome, bem como aqueles que evidenciaram os caracteres físicos e bucais desse grupo.

Inicialmente realizou-se o levantamento bibliográfico que foi feito pelos critérios de seleção, tais como, fisiopatogenia, incidência e prevalência, diagnóstico e tratamento dos distúrbios ligados a SXF. Na sequência foi realizada a leitura para identificação dos temas relevantes à abordagem do estudo e assim, puderam-se resumir no modelo de fichamento os seguintes tópicos: objetivo dos artigos? Como se deu cada tipo de estudo? Os resultados mais relevantes e considerações sobre os resultados encontrados? Uma vez fichado os dados pode-se ter início a escritura do trabalho. Para a produção do atual trabalho foram considerados os seguintes temas: características genéticas e moleculares da Síndrome do X Frágil; e, as características físicas e bucais presentes nos pacientes portadores da síndrome.

## REVISÃO DE LITERATURA

### 3. 1. ASPECTOS GENÉTICOS E MOLECULARES DA SÍNDROME DO X FRÁGIL

Dentro de uma célula normal há 46 cromossomos, metade vinda do pai, metade vinda da mãe. Desses um par é chamado de cromossomos sexuais, sendo XX para o sexo feminino (um X do pai e outro X da mãe), e XY para o sexo masculino (um X da mãe e um Y do pai). São 23 pares de cromossomos que contém o material genético de cada indivíduo (AMARAL et al., 2012; FRANÇA et al., 2011; CUNHA e SANTO, 2012).

Nos últimos anos, a Síndrome do X Frágil (SXF) obteve grande atenção do campo científico devido a sua alta prevalência, peculiaridade de transmissão e distúrbios do desenvolvimento associados (FRANÇA et al., 2011).

A Síndrome do X Frágil é uma condição genética herdada, produzida pela presença de uma alteração molecular ou mesmo uma quebra na cadeia do cromossomo X (deleção), no ponto denominado braço longo, locus 27.3 ou braço longo, locus 28 (AMARAL et al., 2012; FRANÇA et al., 2011; CUNHA e SANTO, 2012).

A síndrome se caracteriza especificamente por uma mutação no gene FRM1 (*Fragile Retardation Mental*), que apresenta sequências repetidas de nucleotídeos CGG. Em pacientes normais essa repetição varia de 10 a 50 pares de bases. Indivíduos que possuem repetições entre 50 e 200 cópias têm a pré-mutação e, podem ou não, expressarem caracteres da síndrome; aqueles portadores de sequências repetidas acima 200 pares de base são considerados afetados pela doença (YONAMINE E SILVA, 2002).

Para Cunha e Santo (2012), a alteração molecular consiste em uma mutação por repetição de uma sequência de DNA em maior número do que em pessoas normais. Nos indivíduos em que há penetrância incompleta, sem os sintomas clinicamente manifestos, geralmente em mulheres, esta sequência de repetição se dá de 55 a 230 trinucleotídeos. Já nos indivíduos afetados (mutação completa), a amplificação aumenta para até 4000 cópias.

Ao longo dos anos várias pesquisas foram direcionadas, afim de, elucidar as características genéticas e moleculares da SXF. Desde os estudos de Martin e Bell em 1943, até as pesquisas esclarecedoras de Lub (1969), Graud, Harvey e Sutherland e o advento do Projeto Genoma Humano em 1990 buscou-se evidenciar o mecanismo de transmissão, tratamento e cura da doença. As formas de ocorrência do gene FRM1 esclareceram aspectos peculiares da síndrome, como a variação de suas manifestações clínicas e as formas de transmissão entre membros de uma mesma família (AMARAL et al., 2012; FRANÇA et al., 2011; CUNHA e SANTO, 2012).

As pesquisas mais modernas evidenciaram que os trinucleotídeos (CGG) na região 5' do DNA são caracterizados pelo número de repetições. Neste caso, não há formação de proteína porque a repetição de nucleotídeos metila a citosina na região que inibem a expressão gênica de FRM1 e, conseqüentemente, da proteína FRMP. Logo, sem a formação da proteína não há sinapses ou há incompletas o que caracteriza retardo mental e alterações fenotípicas da SXF. Todavia, não se sabe ao certo como esse processo se dá. Acredita-se que há alteração no transporte de RNAm do núcleo para o citoplasma e no controle da transcrição de RNAm nos neurônios (AMARAL et al., 2012).

A mutação pode ser completa, quando a amplificação de nucleotídeos CGG aumenta para até 4000 cópias, resultante na ausência do produto protéico (FRMP); ou incompleta, quando há indivíduos portadores de até 200 cópias de trinucleotídeos (CGG), normalmente nestes casos as mulheres são mais acometidas (AMARAL et al., 2012; FRANÇA et al., 2011; CUNHA e SANTO, 2012).

A literatura aponta que uma a cada 250 mulheres e um a cada 700 homens são portadores da pré-mutação. A respeito dos portadores da síndrome na forma completa há uma incidência de 1:4000 em homens e 1:6000 em mulheres. No Brasil acredita-se que 8% dos homens e 4% das mulheres com deficiência mental sejam portadores da SXF. Todos os dados afirmam que é a segunda causa genética de retardo mental, depois da Síndrome de Down. E, o que todos os autores compartilham é que há maior prevalência da síndrome no sexo masculino (AMARAL et al., 2012; FRANÇA et al., 2011; CUNHA e SANTO, 2012).

Segundo o *American College of Medical Genetics*, o diagnóstico deve ser estabelecido por testes, entre eles os mais pertinentes são: o Teste de Southern blot (Eletroforese com gel de agarose); Reação em Cadeia em Polimerase (PCR); ou, pela Técnica Citogenética. Todavia, a indicação para realização do teste passa por uma avaliação física e psicológica baseada em ESCORES. Esses compreendem: deficiência mental, história familiar de déficit de inteligência, face alongada, orelhas proeminentes, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e comportamento autista. Cada item vale de 0 a 2 pontos. Nos casos de ESCORE maior ou igual a 5 é indicativo de realização de exame genético (AMARAL et al., 2012; FRANÇA et al., 2011; CUNHA e SANTO, 2012).

Todos os autores na literatura comungam de que em todos os casos, seja penetrância genética completa ou incompleta há a necessidade de aconselhamento genético para prevenir a SXF (AMARAL et al., 2012; FRANÇA et al., 2011; CUNHA e SANTO, 2012).

### 3.2 CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E BUCAIS NA SÍNDROME DO X FRÁGIL

Na clínica odontológica é de suma importância ao Cirurgião-Dentista (CD) o reconhecimento das características físicas e bucais relacionadas aos pacientes portadores da SXF, tendo em vista que isso o levará a assumir uma abordagem/ postura mais específica e humanizada no acolhimento e tratamento destes pacientes. O CD deve ter o conhecimento que a mesma é de etiologia hereditária, e uma causa frequente de deficiência intelectual, sendo a segunda maior causa de deficiência mental, após a Síndrome de Down (AMARAL et al., 2012).

Algumas das características anormais físicas e cognitivas que estão associados à SXF são: alterações comportamentais, dismorfismos faciais, anormalidades no tecido conjuntivo, prolapso da válvula mitral, pés planos, hipotonia muscular, aumento do volume testicular em homens em idade pós-puberal (macroorquidia) e falha prematura ovariana em mulheres. No que diz respeito as alterações faciais é comum a presença de face alongada, palato alto, orelhas proeminentes, hiperextensibilidade das articulações, estrabismo, fronte proeminente (AMARAL et al., 2012).

Anormalidades bucais frequentemente em pacientes portadores da SXF são: palato estreito e profundo, prognatismo mandibular, macroglossia, má higiene, hipoplasia de esmalte, má oclusão, presença de biofilme e/ou cárie, cálculo e gengivite. É preciso salientar que a deficiência intelectual é um fator que atrapalha o trabalho odontológico desses pacientes, devido a características de autismo, hiperatividade, agressividade, que exigem atenção multidisciplinar. Também é importante destacar que as manifestações são consistentes, mas não exclusivas, e a existência de portadores de alteração no gene FMR-1 sem manifestações clínicas aparentes impossibilitam o diagnóstico da SXF baseado apenas na avaliação clínica, em muitos casos esses pacientes são diagnosticados como espectros autistas (AMARAL et al., 2012).

É importante notar que o papel do CD no atendimento ao paciente portador da síndrome, exige conhecimento e atenção na detecção principalmente de características bucais ao observar as variáveis fenotípicas e os diferentes níveis de manifestação das características dos pacientes portadores da SXF, que conjuntamente com dados da equipe multidisciplinar (alterações sistêmicas e comportamentais) possam indicar uma investigação genética para confirmação do diagnóstico da síndrome (AMARAL et al., 2012).

Com relação à medicação, essa deve ser administrada com finalidade em atenuar os sintomas da doença, isto é, o seu caráter hiperativo, agressivo, a inquietude. Os medicamentos mais usados, descritos na literatura são anticonvulsivantes, antipsicóticos neurolépticos e os benzodiazepínicos, respectivamente. O CD deve estar atento aos efeitos colaterais comumente manifestados por pacientes usuários desses medicamentos, a exemplo, retenção urinária, delírio,

obstipação intestinal e principalmente xerostomia que pode ser pertinente com maior incidência de cárie ou ainda influenciar no tratamento reabilitador de pacientes usuários de prótese total, além de evitar interações adversas com outros agentes terapêuticos (AMARAL et al., 2012).

Sabendo que o atendimento odontológico a esses pacientes é mais delicado e exige mais atenção do CD, esse pode lançar mão de métodos de anestesia por via inalatória, uma técnica abrangente indicada em situações de pacientes ASA I e ASA II para atendimento eletivo e ASA III para atendimento de emergências. A sedação consciente na Odontologia é mais comumente aplicada através de benzodiazepínicos e pelo óxido nitroso. Esse último tem como vantagens em relação aos benzodiazepínicos, o fato de ter início rápido, e pela dosagem ser obtida de forma incremental. Claro que tais fatores e a opção por essa abordagem devem levar em conta a experiência do profissional com a técnica e a situação do paciente. (MALAMED, 2003).

Quando não for possível o controle da ansiedade, mormente nos casos no qual a SXF tem penetrância completa há indicação da sedação para redução da ansiedade, tanto do paciente, quanto de sua família, proporcionando a todos maior conforto e tranquilidade (FRANÇA et al., 2011).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Concluiu-se que devido a grande variabilidade entre as características manifestadas por indivíduos portadores da SXF, faz-se necessário que o CD tenha conhecimento teórico-científico para atender estes pacientes conhecendo as limitações cognitivas, físicas, e, sobretudo, os dimorfismos bucais, buscando inseri-los numa perspectiva integrativa de tratamento multiprofissional.

## **SOBRE O TRABALHO**

Esse artigo foi produzido a partir da disciplina de Odontologia para Pacientes com Necessidades Especiais do período 2015/1. Contato eletrônico com os autores do trabalho: jrtemelo@yahoo.com.br. Kátia Virgínia Guerra Botelho, professora de Anatomia, Materiais Dentários, Odontopediatria e Odontologia para Pacientes com Necessidades Especiais, Doutora em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE. kguerrabotelho@yahoo.com.br. Valéria Fernandes Maranhão, professora de Administração e Gerenciamento em Saúde Bucal, Odontopediatria, Odontologia para pacientes com Necessidades Especiais, Odontogeriatría, Mestre em Clínica Integrada pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE.

## REFERÊNCIAS

AMARAL, CRISTHIANE OLÍVIA FERREIRA DO; SOLLITTO, KAROLINA CABRAL; SANTOS, THUANY M. DELFINO DOS; PARIZI, ARLETE GOMES SANTOS; OLIVEIRA, ADILSON DE; STRAIOTO, FABIANA GOUVEIA. Características físicas e bucais em pacientes portadores da Síndrome do X-Frágil. **Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.** v.66, n.2, São Paulo, Abr./jun., 2012.

CUNHA, ANA CRISTINA BARROS; SANTOB, JOYCE GOULART MAGALHÃES. Cognitive educability of student with Fragile X syndrome: a case study **Ciências & Cognição.** v.12, n.1, Rio de Janeiro, abr., 2012.

FRANÇA, DIURIANNE CAROLINE CAMPOS; MARIA, DAYSE MENDANHA CAIXETA; CORREA, IDALINA PEREIRA CABRAL; ABURAD, ARLINDO TADEU TEXEIRA; SAGUIAR, ANDRA MARIA HERONDINA COELHO ÁVILA DE. Fragile X Syndrome: Case Report. **Rev. FAIPE.** v. 1, n. 1, Mato Grosso, jan./jul. 2011.

MALAMED, S. F. **Manual de anestesia local.** 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier: 2005.

YONAMINE, SUELI MAMI. SILVA, ARIIVALDO ARMANDO. Características da comunicação em indivíduos com a Síndrome do X Frágil. **Arq. Neuropsiquiatr.** . v.60, n.4, Campinas – São Paulo, jul., 2002.

---

**Data do recebimento:** 25 de Junho de 2014

**Data da avaliação:** 23 de Julho de 2014

**Data de aceite:** 4 de Setembro de 2014

---

1 Discente do Bacharelado em odontologia pela Faculdade Integrada de Pernambuco/FACIPE.  
E-mail: jrtmelo@yahoo.com.br

2 Discente do Bacharelado em odontologia pela Faculdade Integrada de Pernambuco/FACIPE.  
E-mail: jeovalneto@hotmail.com

3 Discente do Bacharelado em odontologia pela Faculdade Integrada de Pernambuco/FACIPE.  
E-mail: rafaela.oaraujo@hotmail.com

4 Discente do Bacharelado em odontologia pela Faculdade Integrada de Pernambuco/FACIPE.  
E-mail: mariane\_azevedo@hotmail.com

5 Discente do Bacharelado em odontologia pela Faculdade Integrada de Pernambuco/FACIPE.  
E-mail: luerts\_lj@hotmail.com

6 Professor Titular da Faculdade Integrada de Pernambuco/ FACIPE. E-mail: kguerrabotelho@yahoo.com.br

7 Professor Titular da Faculdade Integrada de Pernambuco/ FACIPE. E-mail: lelafm@yahoo.com.br