

# X FRÁGIL

## O que é?

A Síndrome do X frágil (FMRI) é uma condição ligada ao cromossomo X e está associada à deficiência intelectual e a comportamentos semelhantes ao autismo.

Essa síndrome é causada por uma alteração genética no gene FMRI localizado no braço longo do cromossomo X. Na região 5' não traduzida desse gene, encontramos um número de repetições de trinucleotídeos CGG. No caso da Síndrome do X frágil, podemos observar a expansão desses trinucleotídeos CGG na região específica do gene FMRI. O produto desse gene é uma proteína chamada FMRP, essencial na formação e na organização das sinapses e está presente em concentrações elevadas, principalmente no cérebro e nos testículos. Quando o número de repetições dos trinucleotídeos for acima de 200 vezes, ocorre uma supressão na transcrição do FMRI e consequente falta ou diminuição da proteína FMRP codificada por este gene. A ausência de FMRP é responsável pela ocorrência da Síndrome do X frágil.

Diferentes perfis fenotípicos podem ser observados baseando-se no número de repetições CGG e no status de metilação do gene FMR1. Como mostra no quadro abaixo::

Nº repetições CGG	FENÓTIPO	CLÍNICA PREDOMINANTE
>200	Mutação completa	Síndrome do X frágil: retardo mental, autismo, desordens psiquiátricas
55-200	Pré-mutação	Mulheres: menopausa precoce e insuficiência ovariana Homens: ataxia e tremores, demência
45-54	Intermediário	Zona cinza, baixo risco
<45	Normal	Indivíduos não afetados, normais.

**Gene FMR1**

Interpretação clínica e avaliação do risco da Síndrome do X frágil e desordens relacionadas.

- Indivíduos com mutação completa apresentam, em sua maioria, a manifestação clássica da Síndrome do X frágil, caracterizada por retardo mental, traços de autismo e desafios psiquiátricos;
- Indivíduos do sexo masculino com mutação completa de FMR1 e alelos totalmente metilados, têm deficiência intelectual moderada e uma aparência característica. Mais de 90% dos homens com FMR1 mutado têm características autistas e até 60% dos critérios de diagnósticos para síndromes do espectro autista;
- Nas mulheres, o impacto de mutações completas é tamponado pelo fenômeno de inativação de um dos cromossomos X, de tal forma que 30% a 50% desenvolverão a síndrome;
- Os portadores de pré-mutações (55-200 CGG) são conhecidos pelo risco de apresentar insuficiência ovariana primária associada ao X frágil (FXPOI), uma das principais causas de disfunção do ovário em mulheres; síndrome de tremor/ataxia associada ao X frágil (FXTAS) que está, principalmente, associado ao Parkinson e à demência em portadores do sexo masculino, com idade superior a 50.

## Aplicações do teste molecular

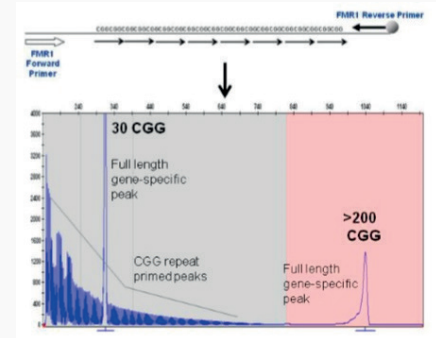
Para o diagnóstico dessa síndrome, o DB Molecular oferece o Teste de Detecção do X frágil. Esse teste é realizado com a extração de DNA do sangue total, amplificado pela reação de PCR e analisado. Neste teste, o DNA é extraído a partir do sangue total, amplificado pela reação de PCR e analisado por eletroforese capilar em sequenciador automático. O resultado dessa análise permite determinar o número de repetições CGG encontradas no gene FMR1, como pode ser observado no gráfico ao lado e assim determinar se o indivíduo é normal, intermediário, pré-mutado ou mutado.

## Indicações

- Autismo;
- Comprometimento intelectual;
- Distúrbios de comportamento;
- Pesquisa de infertilidade;
- Histórico familiar de deficiência mental sem causa determinada ou diagnosticado com Síndrome do X frágil.

## Exame disponível

NOME DO EXAME	CÓDIGO TUSS
X-FRÁGIL – PESQUISA POR PCR	40314235



Exemplo de resultado de análise de uma amostra obtida por eletroforese capilar.

## Como solicitar:

- Identificar o alvo a ser pesquisado (repetições de trinucleotídeos CGG no gene FMR1) ou a síndrome associada (Síndrome do X frágil);
- Especificar a metodologia a ser utilizada (PCR).

## Referências

FERNANDEZ, Bridget A.; SCHERER, Stephen W. Transtornos do espectro do autismo sintromico: passando de uma abordagem clinicamente definida para uma abordagem molecularmente definida. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. v. 19. n. 4, 2017. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.31887/DCNS.2017.19.4/sscherer?tab=permissions&scroll=top>. Acesso em: 18 ago. 2022.

MANUAL do AmpliX™PCR: protocol guide for research use only. AmpliX. Asuragen, Inc: Austin, Texas, EUA. Disponível em: [https://asuragen.com/wp-content/uploads/2016/07/3813-Protocol-Guide-for-AmpliX-PCR-CE\\_-C9orf72-Kit-v1.docx.pdf](https://asuragen.com/wp-content/uploads/2016/07/3813-Protocol-Guide-for-AmpliX-PCR-CE_-C9orf72-Kit-v1.docx.pdf). Acesso em: 18 ago. 2022.

SHERMAN, Stephanie; PLETCHER, Beth A.; DRISCOLL, Deborah A. Fragile X syndrome: diagnostic and carrier testing. *National Library of Medicine*. Bethesda, EUA. v. 7, n. 8. out., 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16247297/>. Acesso em: 18