

A Síndrome do X Frágil e o estabelecimento de fenótipos cognitivo-comportamentais: uma revisão sistemática de literatura

The Fragile X Syndrome and the development of cognitive-behavioral phenotypes: a literature systematic review

Natália Rosot¹, Vítor Daniel Ferreira Franco², Tatiana Izabele Jaworski de Sá Riechi³

1) Programa de Pós-Graduação em Psicologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil. 2) Departamento de Psicologia, Universidade de Évora, Évora, Portugal. 3) Departamento de Psicologia, Programa de Pós-Graduação em Psicologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

Resumo

Este artigo consiste em uma revisão sistemática de literatura que tem como objetivo fazer um panorama do conteúdo das publicações sobre cognição, comportamento e Síndrome do X Frágil. Realizou-se o levantamento bibliográfico nas bases de dados Pubmed, Science Direct, SciELO e LILACS, por meio dos descritores pré-estabelecidos *cognition, behavior* e *Fragile X Syndrome*. Foram selecionados 9 trabalhos para uma análise mais cuidadosa. Todos eram relevantes em relação às características fenotípicas cognitivo-comportamentais de crianças com a Síndrome do X Frágil, relatavam pesquisas experimentais transversais e descreviam aspectos comportamentais e/ou relacionados às funções executivas. As características cognitivas mais frequentemente apontadas pela revisão realizada foram: baixo coeficiente de inteligência, prejuízos na atenção, linguagem deficitária e motricidade. Já os aspectos comportamentais destacados estavam relacionados ao transtorno do espectro autista, à ansiedade e às dificuldades na socialização. Notou-se a presença de poucos estudos disponíveis na literatura e a necessidade de maiores investimentos nessa área de pesquisa. Mais estudos auxiliarão na maior compreensão da Síndrome do X Frágil e ampliarão as possibilidades de intervenção.

Palavras-chave: Síndrome do Cromossomo X Frágil, fenótipo, cognição, comportamento, revisão sistemática.

Abstract

This article consists of a systematic literature review that aims to make an overview of the content of publications on cognition, behavior and Fragile X syndrome. It was conducted the literature review in Pubmed, Science Direct, SciELO and LILACS, using the pre-established descriptors cognition, behavior and Fragile X Syndrome. Nine papers were selected for closer examination. All were relevant in relation to cognitive-behavioral phenotypic characteristics of children with Fragile X Syndrome, reported cross experimental research and described behavioral aspects and/or related to

executive functions. Cognitive characteristics most often highlighted by the review were conducted: low intelligence quotient, impairments in attention, poor motor skills and language. Behavioral aspects were related to autism spectrum disorder, anxiety and difficulties in socialization. The presence of few studies available in the literature and the need for further investments in this area of research it was noted. More studies will assist in better understanding of Fragile X Syndrome and expand the possibilities of intervention.

Keywords: *Fragile X syndrome, phenotype, cognition, behavior, systematic review.*

Introdução

A Síndrome do X Frágil (SXF) consiste em um conjunto heterogêneo de sintomas com base genética e com características fenotípicas variadas. Suas particularidades interferem nas mais diversas áreas do desenvolvimento e são caracterizadas por traços físicos, alterações comportamentais e deficit cognitivos (Franco, Melo, Santos, & Bertão, 2014).

Ela foi descrita pela primeira vez, em 1943, por J. Purdon Martin e Julia Bell. Portanto, ficou conhecida como Síndrome de Martin-Bell. Esses autores analisaram uma família através de seis gerações e apontaram o deficit intelectual dos vários homens estudados como consequência de um fator hereditário relacionado ao “gene sexual” transmitido pelas mulheres, estas não afetadas (Martin & Bell, 1943). A primeira evidência para a explicação desse fenômeno descrito por Martin e Bell foi obtida apenas em 1969, quando Lubs (1969) observou um sítio frágil no final do cromossomo X em indivíduos afetados. Em 1991, com o mapeamento desse sítio frágil, foi observado que a área consistia na expansão da repetição dos nucleotídeos citocina-guanina-guanina (CGG) (Krueger & Bear, 2011).

A partir desses achados, sabe-se atualmente que nas pessoas afetadas está presente uma mutação específica no cromossomo X caracterizada pela expansão progressiva ao longo das gerações de uma sequência de nucleotídeos CGG no gene FMR1 (*Fragile X Mental Retardation-1*) (Mirkin, 2006; Martins, 2014; Peric, 2015).

Em um indivíduo saudável, o número dessa sequência classificado como normal está abaixo de 45 repetições. Um número ligeiramente maior que esse, de 45 a 54 repetições dos nucleotídeos em questão, indica alelos intermediários, também chamados de zona cinzenta (Fernandez-Carvajal et al., 2009). Nesses casos, apesar de o alelo ser considerado normal (Liu, Winarni, Zhang, Tassone, & Hagerman, 2013), algumas pesquisas apontam para uma probabilidade de aumento em gerações posteriores. Indivíduos considerados como portadores de pré-mutação possuem de 55 a 200 repetições de CGG. Com frequência, indivíduos com a pré-mutação podem apresentar sintomas como a insuficiência ovariana primária em mulheres, o parkinsonismo em homens e algumas necessidades especiais de crianças. Essas características também podem estar presentes, em menor número, em pessoas com a mutação de alelos classificada como intermediária (zona cinzenta) (Hall, Tassone, Klepitskaya, & Leehey, 2012). Já aqueles com a mutação completa têm um número maior de 200 repetições de CGG. (Fernandez-Carvajal et. al., 2009).

Essa expansão de repetições CGG causa ausência ou deficit na produção da proteína denominada FMRP (*Fragile X Mental Retardation Protein*), produto do gene FMR1. Essa deficiência ou ausência faz com que o indivíduo tenha uma série de combinações de características físicas, problemas comportamentais e deficiências cognitivas, como citado anteriormente (Winarni, Schneider, Borodyanskara, & Hagerman, 2012; Franco et al., 2014). Tais características se manifestam de maneira diferente no sexo feminino e masculino, uma vez que, como as mulheres

possuem dois cromossomos X, aquele que for normal produzirá quantidades variáveis da proteína FMRP dependendo da taxa de inativação do outro X (Martins, 2014).

Entre as características consideradas pertencentes ao fenótipo físico da Síndrome do X Frágil, há quatro que são consideradas as principais e estão presentes na maioria dos homens afetados: 1) face alongada com fronte e queixo salientes; 2) orelhas proeminentes; 3) hiperextensibilidade das articulações; e 4) macroorquidismo, em geral após a puberdade. Outras características frequentes são macrocefalia, anormalidades na boca, palato ogival, dentes apinhados nas mandíbulas (geralmente com má oclusão das arcadas dentárias), pés chatos, mãos com dedos alargados na extremidade, joelhos encurvados para trás, sobre peso e alterações oculares e nas válvulas cardíacas (Fuentes, 2006; Garber, Visootsak, & Warren, 2008; Nussbaum, McInnes, & Willard, 2015).

Entre os problemas comportamentais e cognitivos característicos da síndrome do X frágil estão a ansiedade, agressividade, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e instabilidade de humor (Winarni et al., 2012). Ressalta-se, ainda, o deficit intelectual, que é uma característica altamente frequente na população masculina portadora da Síndrome do X Frágil. Pesquisas apontam para uma prevalência desse deficit que varia entre 80 e 90% (Brun-Gasca, 2006; García-Alonso & Medina-Gómez, 2008; Medina-Gómez & García-Alonso, 2014). Também há a possibilidade da pessoa afetada apresentar dificuldade na matemática, em habilidades comunicativas, na articulação de sons, além de atrasos na linguagem (Brun-Gasca, 2006).

Muitas dessas alterações podem também estar relacionadas a anomalias na morfologia cerebral de indivíduos afetados pela síndrome. Exames de neuroimagem apontam para uma dilatação nos ventrículos cerebrais (ventriculomegalia), algumas irregularidades no tamanho do hipocampo e núcleo caudado, que se apresentam maiores, e uma diminuição no tamanho do giro temporal superior e no verme cerebelar (Fuentes, 2006).

A SXF assume um padrão muito heterogêneo na população (Jacquemont et al., 2014). Segundo Pegoraro, Steiner, Celari, Banzato e Dalgalarrondo (2014), indivíduos afetados, por mais que apresentem contextos sociais e econômicos semelhantes e grau compatível de deficit intelectual, ainda assim mostram um perfil cognitivo, comportamental e psicopatológico variado. Por esse motivo, a maior probabilidade para um diagnóstico preciso é através da análise molecular do gene FMR1 (Jorge, 2014). Mas para que as crianças sejam encaminhadas para tal exame, é necessário que os profissionais da saúde estejam aptos a identificar as características da síndrome e seus variados sintomas.

Considerando a variedade de características da síndrome, este estudo parte da seguinte pergunta: quais os achados sobre as características cognitivas e comportamentais da Síndrome do X Frágil presentes na literatura? A partir desse questionamento, buscou-se realizar uma apuração das principais publicações nacionais ou internacionais que abordam a SXF e seus aspectos cognitivo-comportamentais, caracterizando-as, identificando seus conceitos importantes e comparando-as umas às outras.

Metodologia

Para a presente revisão sistemática, foi realizada uma busca por artigos nas bases de dados Pubmed, Science Direct, SciELO, LILACS e Periódicos da CAPES. As palavras-chave para a busca foram escolhidas por meio da consulta dos Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e foram utilizadas juntamente com descritores booleanos. A busca, portanto, consistiu nos seguintes termos: *fragile X syndrome AND (cognition OR behavior)*.

O delineamento da pesquisa foi pré-determinado os seguintes critérios de inclusão: 1) artigos publicados entre 2005 e 2015; 2) nos idiomas inglês, português ou espanhol; 3) estarem

disponíveis na internet na sua forma íntegra; 4) terem sido revisados por pares; 5) estarem direcionados para seres humanos e; 6) abrangerem em sua temática principal a Síndrome do X Frágil (mutação completa) e aspectos tanto cognitivos, quanto comportamentais. Todos os achados que não obedeceram aos critérios de inclusão foram eliminados.

Além disso, foram excluídos da análise aqueles artigos que traziam métodos de tratamentos e, por isso, comparavam o desempenho dos sujeitos sob influência de substâncias medicamentosas e, além disso, foram eliminados os artigos que traziam o estudo da cognição em pessoas com SXF, mas com outras desordens orgânicas ou transtornos do desenvolvimento (como por exemplo, autismo, epilepsia ou esquizofrenia), sem fazer dissociação.

Para a análise dos dados foi utilizado o software Microsoft Excel para a tabulação dos dados e análise de frequências de características pré-determinadas dos artigos revisados.

Resultados e discussão

A busca inicial identificou 222 artigos. Destes, foram selecionados aqueles que tratavam a SXF e cognição e/ou comportamento como temas principais, de periódicos revisados por pares e que tinham humanos como o público-alvo, resultando em 44 artigos para compor esta revisão. Em seguida, foram destacados 9 artigos para uma análise mais profunda, sendo todos eles considerados relevantes para o tema pesquisado. Para esta última seleção, foram ponderados apenas os textos que relatavam pesquisas experimentais transversais com crianças e que descreviam aspectos comportamentais e/ou relacionados às funções executivas. Foi retirado um estudo de caso e pesquisas com o público-alvo do sexo feminino exclusivamente. Também foi desconsiderado um estudo que trazia o desenvolvimento de um instrumento de avaliação voltado para o público com comportamentos aberrantes.

Cada uma dessas nove pesquisas selecionadas está bem descrita no Quadro 1, que traz as principais informações quanto às descobertas cognitivas e comportamentais de seus autores.

A metodologia descrita nos artigos selecionados é variada em relação ao perfil dos participantes, procedimentos e instrumentos utilizados.

Analizando em aspectos gerais os artigos revisados, notou-se que há predomínio da área médica ao se tratar de pesquisas com a síndrome genética estudada. A maior parte dos estudos selecionados, cinco, destacou o estudo molecular dos sujeitos, podendo ser para confirmação de diagnóstico ou para o estabelecimento de correlações com outras características pesquisadas (Loesch, Huggins, & Hagerman, 2004; Fisch et al., 2007; Gothelf et al., 2008; Hagerman & Harris, 2008; Lessard, Chouiali, Drouin, Sebire, & Corbin, 2012). Por outro lado, quatro pesquisas trouxeram em seus resultados apenas análises cognitivas em comportamentais (Scerif, Cornish, Wilding, Driver, & Karmiloff-Smith, 2007; Woodcock, Oliver, & Humphreys, 2009; Talisa, Boyle, Crafa, & Kaufmann, 2014; Pegoraro et al, 2014).

Quadro 1 – Principais resultados dos artigos selecionados.

Referência	Amostra		Resultados no desempenho	
	Tamanho	Idade (anos)	Funções cognitivas	Comportamento
Talisa et al, 2014	n=177	3 a 11	- Deficit na atenção;	- Ansiedade elevada; - Hiperatividade/ impulsividade; - Agressividade; - Autolesão.
Pegoraro et al., 2014	n=10 (SWB); n=11 (SPW);	6 a 16	- Baixo QI; - Hiperatividade;	- Dificuldade na socialização;

	n=13 (SXF)		- Deficit na atenção; - Dificuldade de aprendizagem.	- Agressividade; - Ansiedade.
Lessard et al., 2012	n=26 (SXF) n= 124 (DT)	4 a 50	- Baixo QI;	- Comunicação; - AVDs; - Dificuldade na socialização; -Comportamento desadaptativo.
Woodcock et al., 2009	n=28 (SPW); n=28 (SXF); n=28 (DT)	6 a 19	- Baixo QI; - Deficit nas funções executivas; - Comprometimento no processamento visual.	- Comportamentos repetitivos de organização de objetos.
Gothelf et al., 2008	n=84 (SXF); n=71 (DT).	6 a 16	- Deficits na linguagem; - Comprometimento no processamento visuoespacial; - Deficit na atenção e nas funções executivas.	- Comportamentos estereotipados e característicos do autismo.
Hagerman & Harris, 2008	n=63	2 a 19	Não avaliado.	- Prevalência alta de transtornos do espectro autista (TEA) na SXF; - Comportamentos estereotipados; - Fala repetitiva ou perseverativa.
Fisch et al., 2007	n=44 (SXF) n=34 (SWB) n=30 (NF1)	4 a 15	- Queda do QI ao longo da idade. - Raciocínio verbal e raciocínio lógico preservados; - Prejuízos no raciocínio visual e espacial; - Deficit na memória de curto prazo.	- Comportamentos desadaptativos.
Loesch et al., 2004	n=161 (SXF); n=59 (com a premutação); n=42 (DT)	4 a 70	- Prejuízos nas funções executivas; - Atraso na fluência verbal; - Deficit na regulação e controle motor.	- Comprometimentos na comunicação.
Scerif et al., 2007	n=13 (SXF); n=13 (DT).	2 a 5	- Deficit no controle inibitório; - Prejuízo na atenção seletiva; - Atraso no controle motor; - Discriminação visual entre estímulos semelhantes.	Não avaliado.

Notas: SWB=Síndrome de Williams-Beuren; SPW=Síndrome de Prader-Willi; DT=desenvolvimento típico; NF1=Neurofibromatose tipo 1.

Um estudo destacou-se dos demais por utilizar exame de ressonância magnética em seus participantes. Gothelf et al. (2008) analisaram a estrutura molecular do DNA de seus participantes, realizaram avaliações cognitivo-comportamentais e analisaram as neuroimagens obtidas, estabelecendo relações entre essas três variáveis.

Cinco dos nove pesquisaram apenas o sexo masculino quando se tratava dos participantes com a Síndrome do X Frágil (Fisch et al., 2007; Scerif et al., 2007; Hagerman & Harris, 2008; Woodcock et al., 2009; Talisa et al., 2014). Muitas vezes, essa escolha é justificada pelo fato de que a sintomatologia clínica da SXF se manifesta com mais intensidade nesse gênero do que no feminino e há, até mesmo, uma diferença no perfil da síndrome nos dois sexos (Loesch et al., 2004; Schneider, Hagerman, & Hessl, 2009). Portanto, aqueles estudos que optam por estudar apenas um dos性os, pretendem uma maior homogeneidade de sua amostra.

Em um dos estudos considerados foi utilizado como instrumento para a análise apenas um questionário autoaplicável dirigido aos pais (Talisa et al., 2014), que respondiam acerca de questões relacionadas à ansiedade e comportamentos autísticos de seus filhos, todos eles meninos e com a SXF.

Por outro lado, a maioria das pesquisas utilizou instrumentos formais de avaliação neuropsicológica. Para a avaliação da inteligência, cinco pesquisas descritas avaliaram questões relacionadas à inteligência a partir das escalas Escalas Wechsler de Inteligência, especificamente as três escalas seguintes: Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC), Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) ou Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI), variando de acordo com a idade da população avaliada (Loesch et al., 2004; Hagerman & Harris, 2008; Woodcock et al., 2009; Lessard et al., 2012; Pegoraro et al., 2014).

Os resultados apontados pelos estudos selecionados trazem dados tanto relacionados às funções cognitivas, quanto ao comportamento. Apenas um deles discute somente aspectos comportamentais (Hagerman & Harris, 2008) e um tem como foco apenas as funções cognitivas (Scerif et al., 2007).

As características cognitivas mais frequentemente apontadas pela revisão realizada foram: baixo coeficiente de inteligência (QI), prejuízos na atenção, linguagem deficitária e motricidade.

Schneider et al. (2009) apontam o rebaixamento no QI como a característica proeminente nos achados sobre o perfil cognitivo de pessoas com a mutação completa da Síndrome do X Frágil. Dentre os estudos analisados, cinco comprovam e/ou reafirmam que há um QI mais baixo entre os participantes com a SXF em comparação com indivíduos com características semelhantes de idade. (Loesch et al. 2004; Fisch et al., 2007; Woodcock et al., 2009; Lessard et al., 2012; Pegoraro et al., 2014).

Um estudo realizado por Lewis et al (2006) apontou que, além de crianças com a SXF apresentarem um QI abaixo do esperado para uma população com a mesma faixa etária, há, também, diferenças entre aquelas que apresentam o autismo como comorbidade. Os participantes do estudo que apresentavam autismo obtinham, com maior frequência, as pontuações mais baixas na avaliação de inteligência (Lewis et al., 2006).

Quatro estudos apontaram para uma dificuldade das crianças com a SXF em controle atencional (Gothelf et al., 2008; Woodcock et al., 2009; Pegoraro et al, 2014; Talisa et al., 2014). Além desses, os autores Scerif et al. (2007) sugeriram o deficit atencional com uma provável causa para o baixo desempenho dos participantes com a síndrome nos testes propostos, mas não avaliaram separadamente tal função cognitiva.

Relacionado ao déficit de atenção está o prejuízo nas funções executivas de modo geral. As funções executivas foram, com frequência, apontadas como uma habilidade deficitária nas crianças e adolescentes avaliados (Fisch et al., 2007; Loesch et al. 2004; Scerif et al., 2007; Gothelf et al., 2008; Woodcock et al., 2009). Entre as funções executivas apontadas, como a memória de curto prazo e a flexibilidade mental, a habilidade que possui maior destaque é o controle inibitório.

Scerif et al. (2007) apontam para deficits marcantes no controle inibitório de crianças com a SXF. Os autores realizaram testes em que os participantes deveriam tocar em uma tela com diferentes estímulos, selecionando os adequados de acordo com a solicitação do pesquisador. A dificuldade encontrada em crianças com a SXF diante dessa tarefa se manifestou através dos erros que apresentaram ao não conseguirem suprimir o comportamento de selecionar um estímulo que estava correto anteriormente, mas, naquele momento, já era considerado inadequado. Portanto, foi notado que, em relação às crianças controle, os participantes com a SXF possuíam velocidade semelhante, porém um número muito maior de erros ao selecionar os estímulos. Esse desempenho

envolve não só o controle inibitório, como também a atenção seletiva e coordenação motora fina (Scerif et al., 2007).

O prejuízo no processamento visuoespacial foi notado em pesquisas realizadas por Fisch et al. (2007), Scerif et al. (2007), Gothelf et al. (2008) e também por Woodcock et al. (2009). Apesar de todos esses estudos apontarem para o deficit, pouco o descreveram e investigaram.

Dois estudos identificaram atraso na habilidade motora, tanto na sua regulação, quanto em seu controle e respaldam seus achados com base na literatura. (Loesch et al. 2004; Scerif et al., 2007). Outro estudo, realizado por Zingerevich et al. (2009), apontou que o desenvolvimento motor deficitário em crianças com a Síndrome do X Frágil, já conhecido, possui maior correlação com prejuízos em seu desempenho cognitivo do que a gravidade dos sintomas autísticos.

Todos esses deficits relatados anteriormente em funções cognitivas, podem estar relacionadas aos achados de Gothelf et al. (2008) que, através de exames de neuroimagem, apontaram para alterações morfológicas das estruturas do núcleo caudado, do vermis cerebelar e do giro temporal superior. Segundo os autores, essas alterações influenciam na patogênese dos prejuízos cognitivos característicos da Síndrome do X Frágil e tais estruturas possuem estreita relação com habilidades como linguagem, domínios visuoespaciais e funções executivas.

Outro estudo, realizado por Menon, Leroux, White e Reiss (2004) também correlacionou os prejuízos cognitivos ao funcionamento alterado no sistema nervoso central, sendo possível observar diferenças no funcionamento de circuitos frontais, parietais e estriatais. Além disso, os pesquisadores também apontaram para uma alteração na morfologia e fisiologia do dendrito dos neurônios de pessoas com a síndrome. Os dendritos dessas pessoas possuem uma extremidade mais fina, de modo que a célula nervosa fique mais vulnerável às anomalias que são características da SXF.

Já em relação aos comportamentos apontados como característicos de meninos com a SXF estão: comportamentos relacionados ao transtorno do espectro autista (TEA), ansiedade e dificuldades na socialização.

Hagerman e Harris (2008) apontam para a frequência elevada em crianças com a Síndrome do X Frágil de comportamentos estereotipados e falas repetitivas tanto em crianças com ou sem o transtorno do espectro autista.

Indivíduos com a SXF possuem, com frequência, preferência por comportamentos repetitivos se comparados à crianças com desenvolvimento típico. Para aquelas crianças, uma rotina fixa diminui a ansiedade, movimentos estereotipados, repetitivos e de autoagressão. Para os autores Woodcock et al. (2009), que encontraram uma correspondência entre deficits cognitivos e comportamentos repetitivos, os movimentos estereotipados estão relacionados à previsibilidade dos acontecimentos e, consequentemente, à dificuldade que indivíduos com a SXF possuem em componentes executivos, como a flexibilidade mental.

Apesar da preferência por comportamentos repetitivos em meninos com a SXF não estar atrelada a quadros autísticos, estudos também consideraram o transtorno do espectro autista (TEA) como uma importante característica da população com a SXF. Seis artigos trazem em seu conteúdo a preocupação com comportamentos ligados ao transtorno, sendo, em sua maioria, comportamentos estereotipados e repetitivos (Fisch et al., 2007; Loesch et al. 2004; Gothelf et al., 2008; Hagerman & Haris, 2008; Woodcock et al., 2009; Talisa et al., 2014).

Além disso, notou-se que o autismo está, com frequência, relacionado às pesquisas que envolvem crianças com a Síndrome do X Frágil. De acordo com Loesch et al. (2004), os indivíduos com a SXF que apresentam comportamentos autísticos são mais afetados cognitivamente. Para os autores, apresentar ou não tais comportamentos possui um estreito efeito na compreensão verbal, vocabulários e raciocínio matricial.

Juntamente com o autismo, transtornos de ansiedade estão entre as condições comportamentais mais prevalentes em indivíduos com a SXF. A ansiedade tem tamanha relevância em casos de SXF que chega a ser apontada como o segundo problema mais aparente em indivíduos com a SXF (Boyle & Kaufmann, 2010). Em uma pesquisa divulgada por Cordeiro, Ballinger, Hagerman, & Hessl (2011), foi indicado que 82,5% dos participantes com a SXF preencheram os critérios de diagnóstico para pelo menos um transtorno de ansiedade.

Algumas das pesquisas analisadas encontraram uma alta prevalência de autismo e transtornos de ansiedade. Em um estudo comparativo entre crianças com e sem o autismo e a ansiedade como comorbidades, Talisa et al. (2014) apontaram para uma maior prevalência de problemas de atenção, hiperatividade/impulsividade, autoagressão e agressividade em indivíduos com autismo e ansiedade, se comparados aos outros grupos (com apenas ansiedade, autismo ou com a síndrome sem comorbidades).

Três estudos avaliam e indicam que há prejuízo nas habilidades requeridas para a socialização em crianças e adultos com a Síndrome do X Frágil (Hagerman & Haris, 2008; Lessard et al., 2012; Pegoraro et al, 2014). Apontam para um desempenho deficitário frente a situações sociais. Loesch et al. (2004) associa o fraco desempenho social dos participantes com a SXF às características autísticas da síndrome.

Entre os nove artigos analisados, apenas um salientou características preservadas no público com a SXF. Fisch et al. (2007) avaliaram e apontaram que os meninos com a SXF apresentaram um desempenho de acordo com o esperado na população normal em relação às funções cognitivas de raciocínio verbal e raciocíno lógico e matemático.

Conclusão

Este artigo traz uma compilação dos principais resultados dos artigos selecionados no que se refere à padrões cognitivos e comportamentais de crianças com a Síndrome do X Frágil, sendo todos os trabalhos publicados de 2005 a 2015.

Os achados na literatura foram divididos em dois grupos: características cognitivas e características comportamentais. A maior parte dos artigos selecionados trouxe informações referentes aos dois grupos.

Em relação aos aspectos cognitivos comuns em indivíduos com a SXF estão baixos coeficientes de inteligência, prejuízos na atenção, linguagem deficitária e motricidade. Já os comportamentos comuns em crianças com a síndrome são aqueles relacionados ao transtorno do espectro autista, à ansiedade e às dificuldades na socialização.

É importante salientar que não foi definido um perfil específico para essa condição genética, uma vez que sua manifestação é bastante heterogênea. Além disso, a maior parte dos estudos analisados traz como resultado uma série de características avaliadas de maneira isolada e desconsideram outros fatores que podem interferir naquele construto que está sendo observado.

A Síndrome do X Frágil é uma condição genética pouco comum e que tem sua descoberta relativamente recente. Essas características fazem com que pesquisas sobre suas características fenotípicas não sejam amplamente realizadas e divulgadas. Nota-se a necessidade de mais estudos na área para, cada vez mais, definir os prejuízos e reservas cognitivas e comportamentais de indivíduos com a síndrome, isolando as variáveis cada vez mais. Dessa forma, busca-se favorecer um maior conhecimento acerca da condição genética e possibilitando novas formas de intervir e melhorar a qualidade de vida do indivíduo com a SXF, seus familiares e demais pessoas de convívio próximo.

Referências

- Boyle, L., & Kaufmann, W. E. (2010). The behavioral phenotype of FMR1 mutations. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 154 (4), 469-476.
- Brun-Gasca, C. (2006). El fenotipo cognitivo-conductual. In: Tejada, M. I. (org). *Síndrome X Frágil: Libro de consulta para familias y profesionales* (pp. 31-36). Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad.
- Cordeiro, L., Ballinger, E., Hagerman, R., & Hessl, D. (2011). Clinical assessment of DSM-IV anxiety disorders in fragile X syndrome: prevalence and characterization. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 3(1), 57-67.
- Fernandez-Carvajal, I., Walichiewicz, P., Xiaosen, X., Pan, R., Hagerman, P. J., & Tassone, F. (2009). Screening for expanded alleles of the FMR1 gene in blood spots from newborn males in a Spanish population. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 11(4), 324-329.
- Fisch, G. S., Carpenter, N., Howard-Peebles, P. N., Holden, J. J., Tarleton, J., Simensen, R., & Nance, W. (2007). Studies of age-correlated features of cognitive-behavioral development in children and adolescents with genetic disorders. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 143(20), 2478-2489.
- Franco, V., Melo, M., Santos, G., & Bertão, A. (2014). Envolvimento e percurso escolar de crianças com síndrome de X Frágil. *Envolvimento dos alunos na escola: perspetivas internacionais da Psicologia e Educação*, 413-423.
- Fuentes, F. J. R. (2006). Fenotipo físico y manifestaciones clínicas. In: Tejada, M. I. (org). *Síndrome X Frágil: Libro de consulta para familias y profesionales* (pp.25-30). Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad.
- Garber, K. B., Visootsak, J., & Warren, S. T. (2008). Fragile X syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 16(6), 666-672.
- García-Alonso, M. I., & Medina-Gómez, M. B. (2008). Caracterización: fenotípica de varones adultos con diagnóstico de síndrome X frágil. *Intervención Psicosocial*, 17(2), 201-214.
- Gotheff, D., Furfarò, J. A., Hoeft, F., Eckert, M. A., Hall, S. S., O'Hara, R., Erba, H. W., Ringel, J., Hayashi, K. M., Patnaik, S., Golianu, B., Kraemer, H. C., Thompson, P. M., Piven, J. and Reiss, A. L. (2008). Neuroanatomy of fragile X syndrome is associated with aberrant behavior and the fragile X mental retardation protein (FMRP). *Annals of Neurology*, 63(1), 40–51.
- Hagerman, R. J., & Harris, S. W. (2008). Autism Profiles of Males with Fragile X Syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 113(6), 427-438.
- Hall, D., Tassone, F., Klepitskaya, O., & Leehey, M. (2012). Fragile X-associated tremor ataxia syndrome in FMR1 gray zone allele carriers. *Movement Disorders*, 27(2), 297-301.
- Jacquemont, S., Berry-Kravis, E., Hagerman, R., Von Raison, F., Gasparini, F., Apostol, G. Ufer, M., Des Portes, V. & Gomez-Mancilla, B. (2014). The challenges of clinical trials in fragile X syndrome. *Psychopharmacology*, 231(6), 1237-1250.
- Jorge, P. (2014). O diagnóstico molecular da síndrome do X frágil, fatores genéticos e hereditariedade. In: Franco, V. (org). *Síndrome de X Fragil: pessoas, contextos e percursos*. (pp.43-58). Curitiba: Ed. UFPR.
- Krueger, D. D., & Bear, M. F. (2011). Toward fulfilling the promise of molecular medicine in fragile X syndrome. *Annual review of medicine*, 62, 411-429.
- Lessard, M., Chouiali, A., Drouin, R., Sebire, G., & Corbin, F. (2012). Quantitative measurement of FMRP in blood platelets as a new screening test for fragile X syndrome. *Clinical genetics*, 82(5), 472-477.

- Lewis, P., Abbeduto, L., Murphy, M., Richmond, E., Giles, N., Bruno, L., & Schroeder, S. (2006). Cognitive, language and social-cognitive skills of individuals with fragile X syndrome with and without autism. *Journal of Intellectual Disability Research*, 50(7), 532-545.
- Liu, Y., Winarni, T. I., Zhang, L., Tassone, F., & Hagerman, R. J. (2013). Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in grey zone carriers. *Clinical genetics*, 84(1), 74-77.
- Loesch, D. Z., Huggins, R. M., & Hagerman, R. J. (2004). Phenotypic variation and FMRP levels in fragile X. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 10(1), 31-41.
- Lubs, H. A. (1969). A marker X chromosome. *American journal of human genetics*, 21(3), 231.
- Martin, J. P., & Bell, J. (1943). A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *Journal of neurology and psychiatry*, 6(3-4), 154.
- Martins, M. P. (2014) Perturbações do espectro X frágil: aspectos clínicos. In: Franco, V. *Síndrome de X Frágil: pessoas, contextos e percursos* (pp.23-42). Curitiba: Ed. UFPR.
- Medina-Gómez, B., & García-Alonso, I. (2014). Síndrome X Frágil: detección e intervención en el fenotipo conductual. *International Journal of Developmental and Educational Psychology*, 2(17), 201-214.
- Menon, V., Leroux, J., White, C. D., & Reiss, A. L. (2004). Frontostriatal deficits in fragile X syndrome: relation to FMR1 gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101 (10), 3615-3620.
- Mirkin, S. M. (2006). DNA structures, repeat expansions and human hereditary disorders. *Current opinion in structural biology*, 16(3), 351-358. Retirado em 12/11/2015, no World Wide Web: <https://goo.gl/aCAzzL>
- Nussbaum, R., McInnes, R. R., & Willard, H. F. (2015). *Thompson & Thompson genetics in medicine*. Elsevier Health Sciences.
- Pegoraro, L. F., Steiner, C. E., Celari, E. H., Banzato, C. E., & Dalgalarrodo, P. (2014). Heterogeneidade cognitiva e comportamental em síndromes genéticas. *Jornal de Pediatria*, 90, 155-60.
- Peric, S. (2015). Anticipation as a biological phenomenon. *Advances in Bioscience and Clinical Medicine*, 3(1), 6-9.
- Scerif, G., Cornish, K., Wilding, J., Driver, J., & Karmiloff-Smith, A. (2007). Delineation of early attentional control difficulties in fragile X syndrome: focus on neurocomputational changes. *Neuropsychologia*, 45(8), 1889-1898.
- Schneider, A., Hagerman, R. J., & Hessl, D. (2009). Fragile X syndrome: from genes to cognition. *Developmental disabilities research reviews*, 15(4), 333-342.
- Talisa, V. B., Boyle, L., Crafa, D., & Kaufmann, W. E. (2014). Autism and anxiety in males with fragile X syndrome: An exploratory analysis of neurobehavioral profiles from a parent survey. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 164(5), 1198-1203.
- Winarni, T. I., Schneider, A., Borodyanskara, M., & Hagerman, R. J. (2012). Early intervention combined with targeted treatment promotes cognitive and behavioral improvements in young children with fragile X syndrome. *Case reports in genetics*, 2012, 1-4.
- Woodcock, K. A., Oliver, C., & Humphreys, G. W. (2009). Task-switching deficits and repetitive behaviour in genetic neurodevelopmental disorders: data from children with Prader-Willi syndrome chromosome 15 q11-q13 deletion and boys with Fragile X syndrome. *Cognitive Neuropsychology*, 26(2), 172-194.
- Zingerevich, C., Greiss-Hess, L., Lemons-Chitwood, K., Harris, S. W., Hessl, D., Cook, K., & Hagerman, R. J. (2009). Motor abilities of children diagnosed with fragile X syndrome with and without autism. *Journal of Intellectual Disability Research*, 53(1), 11-18.

Autor para Correspondência:

T. I. J. S. Riechi - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Humanas Letras e Artes, Departamento de Psicologia. Travessa Alfredo Bufren nº140, Centro, 80202-040 - Curitiba, PR - Brasil. E-mail: tatiriechi@hotmail.com