

A relação entre o transtorno do espectro autista e a Síndrome do cromossomo X frágil

The relationship between autism spectrum disorder and fragile X Syndrome

DOI:10.34119/bjhrv5n4-131

Recebimento dos originais: 14/04/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

Iara Dayanne Wanderley Maia

Graduanda de Medicina

Instituição: Centro Universitário Santa Maria (UNISM)

Endereço: Avenida Barão do Rio Branco, 719, Centro, Cajazeiras - PB

E-mail: iaradayanne@gmail.com

Artur Cardoso Dantas Araruna

Graduando de Medicina

Instituição: Centro Universitário Santa Maria (UNISM)

Endereço: Rua João Bosco Fernandes, 21, São José de Piranhas - PB

E-mail: arthurwar92@gmail.com

Gabriel Ramos Formiga Rolim

Graduando de Medicina

Instituição: Centro Universitário Santa Maria (UNISM)

Endereço: Rua irmã Perpétua, S/N, Jardim Soledade, Cajazeiras - PB

E-mail: gabrielrrolim@gmail.com

Renata Braga Rolim Vieira

Mestre em Saúde Coletiva

Instituição: Centro Universitário Santa Maria (UNISM)

Endereço: Rua Aldemir Paulo da Silva, 72

E-mail: renata_braga1@hotmail.com

RESUMO

Tendo em vista a importância de um estudo mais relacionado ao Transtorno do Espectro Autista (TEA), objetiva-se relacionar o TEA com seus possíveis aspectos clínicos e genéticos, com a Síndrome do cromossomo X frágil (SFX). No que concerne a metodologia utilizada neste trabalho, aplicou-se a revisão integrativa, além de ter realizado a pesquisa nas plataformas de estudo a seguir: Literatura Latino- Americana e do Caribe em Ciência da Saúde (LILACS), Scientific Eletronic Online (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed). Quanto aos resultados, constatou-se, após a averiguação, que a mutação do gene FRM1 está intrinsecamente ligada com a SFX e com o TEA haja vista que esta mutação impede a produção da FRMP (responsável pelo controle da produção sináptica) e ocasiona uma produção excessiva de sinapses. Por fim, concluiu-se que há uma extensa necessidade de continuidade das pesquisas ligadas ao TEA e à genética para melhor esclarecer acerca desta temática.

Palavras-chave: Autism Spectrum Disorder, Síndrome do cromossomo X frágil, deficiência intelectual e distúrbio neurológico.

ABSTRACT

In view of the importance of a more related study to Autism Spectrum Disorder (ASD), the objective is to relate ASD with its possible clinical and genetic aspects, with the Fragile X Chromosome Syndrome (FXS). Regarding the methodology used in this work, an integrative review was applied, in addition to having carried out the research on the following study platforms: Latin American and Caribbean Literature on Health Science (LILACS), Scientific Electronic Online (SciELO) and National Library of Medicine (PubMed). As for the results, it was found, after investigation, that the mutation from FRM1 gene is intrinsically linked with SFX and with ASD, In view that this mutation prevents the production of FRMP (responsible for controlling synaptic production) and causes a production of exacerbated synapses. Finally, it was concluded that there is an extensive need for continuity of research related to ASD and genetics to better clarify this issue.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, fragile X Syndrome, Intellectual disability and neurological disorder.

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista é um distúrbio que acomete milhares de pessoas em todo o mundo e que possui características clínicas bem definidas. Assim sendo, na atualidade, o diagnóstico do autismo acontece com mais frequência, tendo em vista que ao longo do tempo foram sendo desenvolvidos novos estudos científicos e genéticos, com o objetivo de melhor compreender o transtorno por ora abordado.

Nesse diapasão, ao se estudar o Transtorno do Espectro Autista, notou-se que esse transtorno poderia estar relacionado a causas genéticas, levando em conta sua grande disseminação entre famílias afetadas. Dessa forma, ao se observar essa característica, iniciou-se a investigação no âmbito da genética para se chegar a resultados que conseguissem explicar acerca dessa ligação entre o transtorno e a hereditariedade supramencionada (ESPINOSA, 2018).

Por conseguinte, notou-se, após a realização de diversos testes científicos e psicossociais, haver uma relação genética entre a síndrome do cromossomo X frágil e o Transtorno do Espectro Autista, sendo conhecida como a mais frequente causa monogênica do autismo e apresentando características clínicas bem semelhantes entre si (ARBERAS, 2013).

Dessa maneira, objetiva-se correlacionar a síndrome do cromossomo X frágil com o transtorno do espectro autista, tendo em vista que ambas as desordens em questão são de difícil diagnóstico clínico e laboratorial e que possuem relação genética já comprovada através de estudos científicos em escala global.

Torna-se evidente, portanto, que este trabalho irá abordar todas as especificações citadas anteriormente, de modo a sanar todas as questões do âmbito genético decorrentes da síndrome

do cromossomo X frágil junto ao transtorno do espectro autista e suas analogias clínicas e patológicas.

2 OBJETIVOS

Geral:

- Correlacionar a Síndrome do Cromossomo X frágil com o transtorno do espectro autista.

Específicos:

- Explicar a relação dos estudos genéticos junto ao Transtorno do Espectro autista;
- Compreender os aspectos genéticos e clínicos gerais da síndrome do cromossomo x frágil;
- Especificar as manifestações clínicas do transtorno do espectro autista.

3 METODOLOGIA

O artigo em análise se trata de uma revisão integrativa, tendo em vista que aborda uma síntese de conhecimentos diversos e uma junção da aplicação de resultados por hora apresentados em artigos analisados para futuras práticas. Além disso, por se caracterizar como uma avaliação e sintetização de diversos resultados demonstrados em pesquisas sobre a temática em análise, nota-se a caracterização dessa forma de revisão.

No que concerne as etapas percorridas para a realização desta pesquisa, têm-se: organização da questão levantada neste trabalho, busca de estudos primários na literatura porventura, seleção de dados necessários à temática, análise dos estudos primários previamente selecionados, interpretação dos resultados encontrados, explanação desta revisão.

No que tange aos descritores utilizados para a seleção dos estudos científicos relacionados ao tema escolhido, utilizou-se a plataforma da Biblioteca Virtual em Saúde (descritores em ciências da saúde) para a devida apuração. Dentre os descritores por ora escolhidos, mencionam-se: Autism Spectrum Disorder, Síndrome do cromossomo X frágil, Deficiência intelectual e distúrbio neurológico.

Posteriormente, no que diz respeito aos critérios de inclusão por ora aplicados, foram utilizados os seguintes: artigos em inglês, espanhol e português, pesquisas realizadas em quaisquer localidades, filtros relacionados à saúde. Em contrapartida, no que diz respeito aos critérios de exclusão, foram utilizados os que se seguem: artigos relacionados à área pedagógica

e à área endodental, artigos específicos da área nutricional, artigos alheios à época selecionada (anos 2013 a 2021).

Após a feitura da seleção dos descritores, eles foram aplicados nas seguintes plataformas: Literatura Latino- Americana e do Caribe em Ciência da Saúde (LILACS), Scientific Eletronic Online (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed).

Por fim, seguem os dados da seleção científica para artigos sob esta temática, feita nesta pesquisa, de forma detalhada: 34 artigos encontrados no SciELO, sendo eleito só 1 artigo (após seleção detalhada pelos descritores); 157 artigos encontrados na LILACS, sendo eleitos 4 artigos (após análise aprofundada); 921 artigos encontrados na PubMed, sendo eleitos 2 estudos após análise. Dessa maneira, foram selecionados, por fim, 7 estudos primários para uso e aprofundamento de conteúdo para este trabalho.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Segundo Espinosa (2018), o transtorno do espectro autista (TEA) foi descrito, pela primeira vez, em 1940 por Kanner y Asperger, ao notar que alguns pacientes possuíam aspectos clínicos bem específicos que os diferenciavam das demais pessoas, tais como: presença de comportamentos restritos e repetitivos, dificuldade socioemocional e alterações na comunicação verbal e não verbal. Nesse contexto, atualmente o TEA ainda é representado por esses sintomas, estando transcrito no Manual de Enfermidades V (referência mundial de critérios para esse determinado diagnóstico), e apresenta uma heterogeneidade de características bem definidas, sejam elas comportamentais, médicas, psíquicas ou cognitivas. Assim sendo, busca-se associar o TEA com alguma característica genética que o possa induzir.

Nesse diapasão, menciona-se que quanto mais cedo for feito o diagnóstico do TEA, melhor será o prognóstico do paciente e que cada paciente possui intensidades diferentes de apresentação de características próprias deste transtorno. Dessa forma, o TEA é discriminado em diversos níveis, a depender da gravidade de sintomas apresentados pelo paciente, tais como: nível 1 (requerimento de apoio), nível 2 (requerimento de apoio substancial) e nível 3 (requer apoio bem maior e mais substancial).

Em adição, ainda de acordo com Espinosa (2018), cumpre destacar que ocorrem comorbidades associadas nas pessoas com TEA, como: Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), desordens de ansiedade, depressão, atraso no desenvolvimento neurológico e deficiência intelectual. Todavia, ainda nesse estudo realizado em Bogotá (Colômbia) foi detectado que o TEA é mais recorrente e comum em: sexo masculino, crianças que tiveram complicações neonatais ou crianças que nasceram prematuras. Além disso, nesse

mesmo estudo, notou-se a recorrência de diversas comorbidades associadas ao TEA, tais como: transtorno de conduta, epilepsia e transtorno por déficit de atenção e hiperatividade. Por fim, também identificaram que as associações com síndromes genéticas ou erros inatos foram mínimas, na supramencionada pesquisa, tendo em vista a população utilizada no estudo, mas reafirmaram que há estudos que identificam a relação do autismo junto à Síndrome do cromossomo X frágil (SXF).

Em adição, de acordo com Ferreira (2019), menciona-se que a Síndrome do cromossomo X frágil é o distúrbio intelectual mais comum no espectro do autismo e cientificamente comprovado, em decorrência da expansão instável de trinucleotídeo CGG (Citocina-guanina-guanina) do gene FRM1. À medida que, quanto mais cópias desse nucleotídeo existem no alelo mais diferenciada é a classificação, organizada em normal com 5 a 44 cópias, cinza ou intermediária com 45 a 55 cópias, pré-mutação com 55 a 200 cópias e mutação completa superior à 200 cópias. Com isso, os casos mais presentes no autismo são as classificações dadas como pré-mutação em 15 e 47% em crianças, e homens que eram classificados com mutação completa em 90% dos casos e estes por suas vezes não possuem a proteína FRMP (Fragile X Mental Retardation Protein) e apresentam resposta por mGluR (Receptor metabotrópico de glutamato) 1 e 5 em excesso.

Com isso, seguindo as pesquisas de Arberas (2013), o gene FRM1 é responsável por produzir a proteína FRMP, sendo essa proteína a responsável por controlar e regular a quantidade de expansão citoplasmática dendrítica e conseqüente desenvolvimento de plasticidade cerebral. Todavia, com a ocorrência da SXF, ocorrerá uma deficiência ou falta da expressão da proteína FRMP, ocasionando um aumento de resposta do mGluR. Por conseguinte, o aumento da ativação dos receptores mGluR 1 e 5 sinalizarão a síntese de proteínas nas sinapses e ocasionarão uma forma de plasticidade sináptica em excesso (Long Time Depression).

Nesse interim, conforme Sidorov (2013), durante o desenvolvimento da formação cerebral, necessita-se de uma dinâmica de crescimento bem regulada. Nesse contexto, qualquer descompasso ou desajuste na formação supramencionada poderá gerar complexos problemas, como o TEA. Logo, o desarranjo e as mutações do gene FRM1 causarão a ausência da proteína FRMP e conseqüentemente, a desorganização interacional do mGluR. Por seguinte, essas alterações serão claramente responsáveis por causar situações de descontrole sináptico, presentes em grande incidência no autismo.

Nesse diapasão, de acordo com Ferreira (2019), numa pesquisa realizada na cidade de Manaus, um grupo de cientistas, visando verificar a presença de alelos expandidos para o gene

FMR1 em pacientes com o TEA, utilizaram uma amostra de 90 pacientes do sexo masculino com TEA e observaram que 75 apresentaram alelos normais, 04 apresentaram alelos da zona cinza/intermediária, 04 apresentaram alelos de pré-mutação e nenhum apresentou alelos mutados. Por conseguinte, notou-se que, devido a apresentação dos alelos intermediários e dos alelos de pré-mutação, esses pacientes com TEA possuem possível propensão para o desenvolvimento da SXF e para as suas características clínicas. Assim sendo, percebe-se, reiteradamente, a possível e clara ligação entre o TEA e a SXF no âmbito científico-prático e clínico, tendo em vista que os sinais de ambas as síndromes são bastantes semelhantes e coincidentes entre si, tais como: problemas de aprendizagem, deficiência intelectual e problemas comportamentais.

Torna-se claro, portanto, que, diante de todas as explicações supramencionadas, a Síndrome do X Frágil possui uma relação direta e tangível com Transtorno Do Espectro Autista. Porém, essa ainda é uma pauta que necessita de atenção e de estudos científicos aprofundados para uma melhor formação de resultados aplicáveis à sociedade autista, com o intuito de amenização ou de tratamento sintomático, seja através de novas terapias ou métodos farmacológicos possivelmente aplicáveis.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a análise de todos os aspectos e caracteres concernentes à temática deste trabalho, nota-se que há uma clara e visível relação entre o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e a Síndrome do Cromossomo X Frágil (SXF). Tendo em vista, que ainda estão sendo realizadas pesquisas científicas que abordam essa relação em todo o mundo.

Assim sendo, é importante destacar que a correlação entre a SXF e o TEA, trazida como o objetivo geral deste trabalho, foi devidamente realizada e organizada, diante do estudo da seleção especificada de artigos científicos, no decorrer desta pesquisa.

Além disso, cumpre mencionar que foram abordados os aspectos genéticos e clínicos gerais, tanto da SXF quanto do TEA, conforme disponibilizados como os objetivos específicos a serem realizados, de modo que se pode notar que essas síndromes então intimamente ligadas, não somente no que tange à genética (com o entendimento do mecanismo de formação de cada uma delas), como também no que diz respeito às características clínicas de abordagem e de diagnóstico de cada uma.

Torna-se evidente, portanto, que o Transtorno do Espectro Autista é um transtorno que ainda precisa ser profundamente estudado, tendo em vista sua dinamicidade e sua grande distribuição em todo o mundo. Assim sendo, se houver a possibilidade do TEA ser associado

com alguma síndrome genética específica, tal como a Síndrome do Cromossomo X Frágil, poder-se-á buscar novas terapias ou métodos farmacológicos com o intuito de amenizar os aspectos clínicos do TEA e, posteriormente, melhorar a qualidade de vida dos sindrômicos e dos seus familiares.

REFERÊNCIAS

- ARBERAS, Claudia; RUGGIERI, Víctor. **Autismo y epigenética: Un modelo de explicación para la comprensión de la génesis en los trastornos del espectro autista**. Medicina (B. Aires), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, v. 73, supl. 1, p. 20-29, sept. 2013.
- ESPINOSA, EUGENIA; MERA, PAOLA; TOLEDO, DANIEL. **Trastorno Del Espectro Autista: Caracterización Clínica En Pacientes De Dos Centros De Referencia En Bogotá, Colômbia**. rev.fac.med, Bogotá, v. 26, n. 1, pág. 34-44, junho de 2018.
- FERREIRA, JORGE FB; BATISTA, JACQUELINE S.; FANTIN, CLEITON. **Rastreamento para alelos expandidos FMR1 em pacientes com Transtornos do Espectro do Autismo em Manaus, Norte do Brasil**. A. Acad. Bras. Ciênc., Rio de Janeiro, v. 91, n. 3, e20180882, 2019.
- LECKMAN, J. F., ALVARENGA, P. G. de Ravagnani, B., & Johnson, I. N. S. **What does immunology have to do with brain development and neuropsychiatric disorders?** Revista De Medicina, 98(4), 241-253, 2019.
- MENÉNDEZ, C; GREIF, V. **TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA**. Medicina Infantil, Vol. XXIV, N°. 2 Jun 2017.
- MINTZ, M. **Evolution in the Understanding of Autism Spectrum Disorder: Historical Perspective**. Indian J Pediatr. 2017 Jan;84(1):44-52. doi: 10.1007/s12098-016-2080-8.
- SIDOROV, Michael; AUERBACH, Benjamin D; BEAR, Mark F. **Proteína de retardo mental MF Fragile X e plasticidade sináptica**. Mol Brain, v. 6, n. 15, 2013.