CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E BUCAIS NA SÍNDROME DO X FRÁGIL: REVISÃO DE LITERATURA

Physical and oral characteristics of fragile X syndrome:
literature review

Giovana Badan Martins^a, Bruna Luiza Roim Varotto^a, Ana Eliza Durães de Faria^a,
Rita de Cássia D'Ottaviano Nápole^a, Reynaldo Antequera^a

RESUMO

Introdução: A síndrome do cromossomo X frágil é uma síndrome genética que acomete principalmente indivíduos do sexo masculino. O nome desta síndrome ocorre como consequência de um estreitamento da extremidade distal do braço longo do cromossomo X, local chamado de sítio frágil. O presente trabalho apresenta uma revisão de literatura, apresentando etiologia, prevalência, métodos de diagnóstico, características comportamentais, características físicas gerais e de interesse odontológico, além das considerações acerca do atendimento, realizado pelo cirurgião-dentista, em portadores da síndrome do X frágil. **Revisão de literatura:** As principais características comportamentais são o déficit de atenção, a dificuldade na interação social, a timidez, a ansiedade, a labilidade emocional e os movimentos estereotipados de mãos. Os achados de interesse odontológico mais prevalentes na literatura foram palato ogival, prognatismo mandibular, macroglossia, hipoplasia de esmalte e má oclusão. **Discussão:** Não foram encontrados muitos artigos voltados para a análise facial e odontológica destes pacientes. O atendimento deste público é um desafio para o cirurgião-dentista devido às características comportamentais e fisiológicas apresentadas. **Conclusão:** o conhecimento das características desta síndrome pelo profissional é importante, pois a síndrome comumente se associa à doenças sistêmicas que podem influenciar no plano de tratamento, além de alterações orofaciais importantes.

Palavras-chave: Síndrome do cromossomo X frágil. Saúde bucal. Transtorno autístico.

ABSTRACT

Introduction: The fragile X syndrome is a genetic syndrome that mainly affects males. The name of this syndrome occurs as a consequence of a narrowing of the distal end of the long arm of the X chromosome, a site called the fragile site. This paper presents a review of the literature, presenting etiology, prevalence, diagnostic methods, behavioral characteristics, general physical characteristics and dental interest, as well as considerations about the care provided by the dentist in patients with fragile X syndrome. **Literature review:** The main behavioral characteristics are attention deficit, difficulty in social interaction, shyness, anxiety, emotional lability and stereotyped hand movements. The most prevalent findings of dental interest in the literature were the ogival palate, mandibular prognathism, macroglossia, enamel hypoplasia and malocclusion. **Discussion:** There were not many articles focused on facial and dental analysis of these patients. The care of this public is a challenge for the dentist due to the behavioral and physiological characteristics presented. **Conclusion:** professional knowledge of the characteristics of this syndrome is important, as the syndrome is commonly associated with systemic diseases that may influence the treatment plan, as well as major orofacial changes.

Keywords: Fragile x syndrome. Oral health. Autistic disorder.

^a Equipe Odontológica do Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Autora de correspondência: Bruna Luiza Roim Varotto – E-mail: bruna.varotto@hc.fm.usp.br

Data de envio: 23/01/2020 | **Data de aceite:** 22/03/2020

INTRODUÇÃO

A síndrome do X frágil (SXF) é uma síndrome genética que causa deficiência mental hereditária. Afeta principalmente homens, possui um fenótipo característico e é transmitida, fundamentalmente, por mulheres¹. O nome desta síndrome advém de um estreitamento da extremidade distal do cromossomo X (Xq27.3) que aparece no cariótipo dos indivíduos afetados, e que foi chamado de “sítio frágil”¹.

A SXF é a causa mais frequente de retardo mental familiar de origem monogênica, com uma incidência estimada de 1 em 4.000 homens e 1 em 8.000 mulheres. Essa síndrome é transmitida como um traço dominante ligado ao X com penetrância incompleta (80% em homens e 30% em mulheres)^{2,3}.

Para o atendimento clínico e acompanhamento a longo prazo destes pacientes é necessária uma equipe especializada e multidisciplinar, proporcionando uma vida mais próxima possível do normal³. Portadores desta síndrome, além do comprometimento intelectual, apresentam outros sinais que podem contribuir para o diagnóstico clínico desta patologia, tais como dismorfismos faciais, anomalias de pavilhão auricular e macrorquidia⁴.

As manifestações comportamentais nesses indivíduos assemelham-se ao autismo, como o déficit de atenção, a dificuldade na interação social, a timidez, a ansiedade, a labilidade emocional, os movimentos estereotipados de mãos^{5,6}, além de hiperatividade e contato ocular pobre⁵.

As características bucais frequentemente encontradas em pacientes portadores da Síndrome do X frágil são: palato estreito e profundo, prognatismo mandibular, macroglossia, má higiene, hipoplasia de esmalte, má oclusão, presença de biofilme e/ou cárie, cálculo e gengivite. A deficiência mental é um fator que dificulta a abordagem odontológica desses pacientes, pois existem características comportamentais, como autismo e hiperatividade, que exigem atenção multidisciplinar⁶.

Observando as características faciais e comportamentais descritas acima é de grande importância que seja realizada abordagem odontológica adequada em indivíduos com esta condição. Desta forma foi proposto este estudo com o intuito de que o cirurgião-dentista se capacite para reconhecer o paciente portador da síndrome e possa lidar com as dificuldades durante o atendimento clínico destes pacientes.

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é realizar uma breve revisão de literatura elucidando as principais características físicas, bucais e comportamentais de portadores da Síndrome do X frágil e divulgar esta condição aos Cirurgiões-Dentistas.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados MEDLINE, Periódicos da CAPES e Scielo com trabalhos publicados em inglês, português e espanhol entre 1998 a 2019. As palavras chaves usadas foram: Síndrome do cromossomo X frágil, saúde bucal, transtorno autístico. As palavras chaves usadas em inglês foram: *Fragile X Syndrome, oral health, autistic disorder*.

REVISÃO DE LITERATURA

Etiologia, prevalência e métodos de diagnóstico

A SXF é uma síndrome genética que causa deficiência mental hereditária. Afeta principalmente homens que têm um fenótipo característico e é transmitida, fundamentalmente, por mulheres¹. As estatísticas apontam a prevalência da pré-mutação em uma a cada 250 mulheres e um em 700 homens⁵. Em função da grande variabilidade fenotípica dos pacientes com SXF, estima-se que 65% dos casos, especialmente na população pediátrica não têm sido diagnosticados, inclusive em centros especializados de genética de países desenvolvidos⁵. Outras pesquisas relataram a prevalência da pré-mutação em homens de um para cada quatrocentos e trinta (1 : 430) e em mulheres de uma para cada duzentos e nove (1 : 209)⁷.

A SXF é a causa mais frequente de retardo mental familiar de origem monogênica, com uma incidência estimada de 1 em 4.000 homens e 1 em 8.000 mulheres. Essa síndrome é transmitida como um traço dominante ligado ao cromossomo X com penetrância incompleta (80% em homens e 30% em mulheres) e é causada por uma amplificação da repetição de nucleotídeos CGG, na região não transcrita do gene FMR1 do cromossomo X, em Xq27.3².

Um gene chamado FMR-1 (Fragile Mental Retardation-1) foi identificado na região Xq27.3 do cromossomo X e foi demonstrado que na maioria dos casos a mutação é causada pela amplificação de uma repetição de trinucleotídeos CGG. O número de repetições CGG no gene FMR-1 da população normal varia de 6 a 50. Os portadores não afetados da mutação têm um número aumentado de repetições, geralmente entre 60 e 200, caracterizada como uma pré-mutação. Indivíduos com retardo mental e mutação completa têm mais de 200 repetições^{6,8}.

Sabe-se que apenas 1 dos 23 pares dos cromossomos é diferente entre os homens e as mulheres, sendo este denominado cromossomo sexual. É sabido que se o embrião tiver a constituição XY será homem e se tiver a constituição XX será mulher. Dessa forma, a prevalência da Síndrome do X Frágil é maior em meninos do que em meninas, provavelmente porque no sexo masculino há apenas um cromossomo X. Se ele apresentar a alteração sindrômica, não haveria outro X sadio para compensar a falha genética, como ocorre no sexo feminino³.

Quanto ao diagnóstico em homens, este era realizado indiretamente pelo método de reação de cadeia polimerase (PCR), porém este método não é suficiente para indicar a mutação do gene em mulheres. Em vista disso, em pessoas do sexo feminino, são utilizados os métodos southern blot e de hibridização para o diagnóstico final da síndrome^{7,9}.

Características comportamentais

As manifestações comportamentais nesses indivíduos assemelham-se ao autismo, como o déficit de atenção, a dificuldade na interação social, a timidez, a ansiedade, a labilidade emocional e os movimentos estereotipados de mãos¹⁰.

Uma pesquisa clínica relatou que as características comportamentais incluem além de deficiência intelectual, contato visual ruim, ato repetitivo de bater de mãos, contato físico defensivo, impulsividade, bem como hiperatividade, agressividade, ansiedade e automutilação⁸. Alterações comportamentais podem manifestar em graus variáveis, como problemas de atenção associados à hiperatividade, dificuldade de aprendizagem, contato ocular pobre, transtornos de linguagem, hábito de morder as mãos, ansiedade social e comportamento autista^{5,11}.

Características físicas

Indivíduos portadores da síndrome do X frágil do sexo masculino apresentam uma tríade clássica de características físicas, formada por macroorquidia (aumento do volume testicular), pavilhões auriculares grandes e proeminentes, e face alongada e estreita. Já indivíduos do sexo feminino são caracterizados apenas pelas duas últimas características citadas⁷.

Em um estudo clínico não foi observada a característica de macroorquidismo na amostra pré-puberal, nos pacientes com mutações moleculares foi verificado o macroorquidismo em 50% da amostra². Um relato de caso também não observou esta característica¹². Estudos histopatológicos testiculares de pacientes portadores da SXF apontam edema e aumento de colágeno da região¹³.

As alterações comportamentais que podem estar presentes nesta síndrome, como hiperatividade, ansiedade e agressividade, respondem bem aos medicamentos como anti-convulsivantes, antipsicóticos neurolépticos, metilfenidato e antidepressivos⁵, porém é recomendado o acompanhamento por uma equipe especializada e multidisciplinar com o intuito de proporcionar uma vida o mais próximo possível do normal^{3,14}. Além do comprometimento intelectual, outros sinais podem contribuir para o diagnóstico clínico da síndrome, tais como dismorfismos faciais (face alongada e mandíbula proeminente), anomalias de pavilhão auricular (grandes e/ou em abano), além de macroorquidia (aumento do volume testicular), que não são obrigatórios e costumam se tornar mais evidentes a partir da puberdade⁴. Outros sinais que podem ser observados são: hiperextensibilidade das articulações, estrabismo e fronte proeminente⁵.

Além das características físicas clássicas já citadas ainda são apontados outros aspectos que podem estar associados à síndrome, como anormalidades no tecido conjuntivo, pés planos, hipotonia muscular, falha prematura ovariana em mulheres e prolapso da válvula mitral⁵. Um relato de caso descreve a presença de prolapso da válvula mitral com regurgitação em paciente com SXF, sendo que o paciente recebeu o tratamento odontológico com profilaxia antibiótica¹¹. Outro relato aponta a presença da síndrome em paciente do sexo feminino, porém devido às complicações da SXF houve o óbito com 6 meses de vida, impossibilitando o reconhecimento das demais características clínicas¹³.

Características físicas de interesse odontológico

As características bucais frequentemente encontradas em pacientes portadores da SXF são: palato estreito e profundo, característico de palato ogival, prognatismo mandibular, má oclusão, macroglossia e hipoplasia de esmalte⁵. Devido às características comportamentais são descritos também má higiene, presença de biofilme e/ou cárie, cálculo e gengivite⁵. Também há a descrição na literatura de desgastes incisais por atrição dentária¹⁴.

Outro estudo clínico também apontou que palato ogival e mandíbula proeminente seriam as principais características da SXF. Ademais, presença de macroglossia, anodontia parcial, manchas e hipoplasia do esmalte, anomalias da forma, macrodontia, e mordida cruzada unilateral e bilateral também foram relatadas⁸.

Uma pesquisa mais recente procurou fatores que pudessem estar relacionados com a alta incidência de cáries nos pacientes com a síndrome. Foram avaliadas características salivares de fluxo salivar, pH e capacidade tampão. Os pacientes com SXF apresentaram menor capacidade tampão e diminuição do fluxo salivar. Além disto também foram verificadas correlações entre a incidência de cáries e alterações dos parâmetros salivares, higiene bucal insatisfatória e nível socioeconômico baixo¹⁴.

Um relato de caso descreveu um raro caso de paciente do sexo masculino, com face alongada, palato ogival e múltiplos dentes supranumerários em ambos os arcos. Muitos destes dentes encontravam-se cariados, o que os autores sugerem ter ocorrido devido à dificuldade

de higienização por causas anatômicas e presença de deficiência intelectual¹⁵. Outra alteração rara descrita na literatura através de um estudo clínico conduzido na Finlândia é a maturação dental precoce nos pacientes com SXF. Foi observada uma idade dental, verificada através dos estágios de formação dental e cronologia de erupção mais avançada, quando comparada à idade óssea e à altura dos pacientes. Os autores sugerem que mais estudos com este objetivo devem ser realizados para confirmar esta condição como uma característica da síndrome¹⁶.

Considerações acerca do atendimento odontológico de pacientes portadores da síndrome do X frágil

O diagnóstico acurado pode aliviar a incerteza e a angústia dos pais em relação à deficiência. Mesmo na ausência de tratamento específico, o diagnóstico precoce provê oportunidade para intervenção educacional e terapêutica precoces¹⁷.

O Cirurgião-Dentista deve ser capacitado para reconhecer o paciente portador da SXF, pois comumente manifestam doenças sistêmicas que podem influenciar no plano de tratamento, como cardiopatias e convulsões, associado à dificuldade durante o atendimento clínico devido comportamento autista e hiperativo^{5,18,19}.

A deficiência mental é um fator que dificulta a abordagem odontológica desses pacientes, pois características semelhantes ao autismo e hiperatividade exigem atenção multidisciplinar⁵. Caso haja uma dificuldade no atendimento, é relatada na literatura a possibilidade de atendimento odontológico sob sedação, sempre após avaliação com equipe multidisciplinar devido às características clínicas como cardiopatias^{17,18}. Os cirurgiões-dentistas devem considerar as alterações encontradas em indivíduos portadores em pacientes com SXF, para, deste modo, obter um melhor planejamento odontológico e tratamento para este público⁷.

DISCUSSÃO

Ao avaliar a literatura pesquisada, muito se encontra sobre a SXF relacionada à área médica, porém a literatura se faz escassa quando relacionada à odontologia. Foram observados relatos de caso, poucas pesquisas clínicas odontológicas^{5,7}, um artigo verificando a associação positiva do baixo fluxo salivar destes pacientes com a ocorrência de cáries¹⁴ e ainda uma pesquisa demonstrando uma possível precocidade na erupção e formação dental destes pacientes¹⁶.

Quando se trata de características comportamentais, os autores concordam em suas afirmações, indicando que portadores da síndrome do X frágil apresentam comportamentos semelhantes à comportamentos apresentados por portadores do transtorno do espectro autista, como: déficit de atenção, deficiência intelectual, dificuldade na interação social, hiperatividade, ansiedade, movimentos estereotipados de mãos^{5,7,11}. Sendo que uma dessas pesquisas ainda aponta contato físico defensivo, agressividade e automutilação⁷.

É referido que indivíduos portadores da síndrome do X frágil do sexo masculino, apresentam uma tríade clássica de características físicas, formada por macroorquidia, pavilhões de auriculares grandes e proeminentes, e face alongada e estreita⁷. Porém, não foi observada a característica de macroorquidismo na amostra pré-puberal, embora também não seja uma característica obrigatória na fase pós-puberal¹⁴, podendo-se tornar mais evidente a partir da puberdade⁴. São expostas ainda outras características físicas ligadas à síndrome: hiperextensibilidade das articulações, estrabismo, fronte proeminente, anormalidades no tecido conjuntivo, prolapso da válvula mitral, pés planos, hipotonia muscular e falha prematura ovariana em mulheres⁵. O prolapso da válvula mitral é uma cardiopatia que, quando presente

nestes pacientes, compreende uma situação de grande interesse odontológico. Sabe-se que nestes casos, procedimentos cruentos como raspagens periodontais e exodontias devem ser realizadas sob profilaxia antibiótica¹⁰.

Os autores concordam que as características bucais frequentemente encontradas em pacientes portadores da Síndrome do X frágil são: palato estreito e profundo, prognatismo mandibular, macroglossia, má higiene, hipoplasia de esmalte, má oclusão, presença de biofilme e/ou cárie, cálculo e gengivite^{5,7,11}. Um estudo avaliando radiografias panorâmicas destes pacientes também aponta palato ogival e mandíbula proeminente como as principais manifestações orais da síndrome⁷, além da presença de macroglossia, manchas e hipoplasia do esmalte, anomalias da forma, macrodontia, e mordida cruzada unilateral e bilateral⁷. Esta pesquisa radiográfica descreve alterações na erupção de acordo com os estágios de Nolla⁷, evidenciando uma erupção aparentemente mais precoce, o que está de acordo com os achados de um estudo conduzido na Finlândia que sugeriu uma aceleração no desenvolvimento dental e erupção dental como uma possível característica da SFX¹⁶.

A alta incidência de cárie neste grupo levou a um estudo avaliando questões relacionadas ao fluxo salivar e capacidade tampão da saliva. Foram observadas alterações de fluxo e pH, condizentes com um alto índice de cáries¹⁴. Esta pesquisa reforça a necessidade de melhorar o acesso destes pacientes às medidas preventivas odontológicas através de treinamento dos pacientes e cuidadores para o condicionamento dos pacientes e melhora da colaboração com a higiene bucal diária. Um interessante relato de caso aponta a presença de dentes supranumerários e múltiplas cáries. Os autores sugerem que as cáries podem ser efeito das características anatômicas desfavoráveis com o apinhamento dentário e palato ogival, além da deficiência intelectual¹⁵.

O atendimento deste público é um desafio para o cirurgião-dentista devido às características comportamentais e fisiológicas apresentadas. O reconhecimento deste paciente pelo profissional é importante, pois a síndrome comumente se associa à doenças sistêmicas que podem influenciar no plano de tratamento, como cardiopatias e convulsões^{5,13}. Os cirurgiões-dentistas devem considerar as alterações encontradas para, deste modo, obter um melhor planejamento odontológico e tratamento, em ambulatório com ou sem sedação consciente¹⁷ para portadores da síndrome em questão⁷.

CONCLUSÃO

O atendimento de pacientes portadores de SXF frágil é uma situação em que o cirurgião-dentista pode se deparar no seu cotidiano. Por meio deste estudo foi possível concluir que apesar das dificuldades encontradas em relação à abordagem odontológica, com os conhecimentos adequados, tanto para reconhecer, quanto em relação ao manejo, o atendimento pode ser realizado sem intercorrências, proporcionando um melhor planejamento e um adequado tratamento para estes indivíduos.

REFERÊNCIAS

1. Ribate Molina MP, Pie Juste J, Ramos Fuentes FJ. Síndrome de X Frágil. *Protoc diagn ter pediatr*. 2010;1(1):85-90.
2. Alliende MA, Aravena T, Valiente A, Curotto B, Santa María V, Cortés F. Tamizaje clínico y análisis de mutaciones en el gen FMR1 en 99 varones con características clínicas del síndrome de X-frágil. *Rev chil pediatr*. 2006;77(1): 34-42.
3. Da Cunha ACB, Santo JGM. Educabilidade cognitiva de aluno com síndrome do X Frágil: um estudo de caso. *Ciênc cogn*. 2012;17(1):190-204.
4. de Vries BBA, Halley KJ, Oostra BA, Niermeijer MF. The fragile X syndrome. *J Med Genet*. 1998;35:579-89.

5. Amaral COF, Sollitto KC, Santos TMD, Parizi AGS, Oliveira A, Straioto FG. Características físicas e bucais em pacientes portadores da Síndrome do X-Frágil. *Rev Assoc Paul Cir Dent*. 2012;66(2):128-35.
6. Félix TM, Pina-Neto JM. Fragile X syndrome: clinical and cytogenetic studies. *Arq Neur-Psiquiatr*. 1998;56(1):9-17.
7. Sabbagh-Haddad A, Haddad DS, Michel-Crosato E, Arita ES. Fragile X syndrome: panoramic radiographic evaluation of dental anomalies, dental mineralization stage, and mandibular angle. *J Appl Oral Sci*. 2016;24(5):518-23.
8. Pimentel MMG. Fragile "X" syndrome: molecular diagnosis. *J Bras Patol*. 1999;35(2):94-8.
9. Floriani MA, Boas MRV, Rosa RFM, Trevisan P, Dorfman LE, Rosa R, et al. Report of a patient with fragile X syndrome unexpectedly identified by karyotype analysis. *J Bras Patol Med Lab*. 2017;53(2):108-9.
10. Scully C. Fragile X (Martin Bell) syndrome. *Dent Update*. 2002;29(4):196-8.
11. Yonamine SM, Silva AA. Características da comunicação em indivíduos com a síndrome do X Frágil. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2002;60(4):981-5.
12. Kulkarni GV, Levine N. Fragile X (Martin-Bell) syndrome. *Spec Care Dent*. 1994;14(1):21-5.
13. Amaral LR, Melo HCS. Síndrome do X frágil: breve revisão e relato de caso. *Evidência*. 2017;17(2):135-50.
14. Amaral COFD, Straioto FG, Napimoga MH, Martinez EF. Caries experience and salivary aspects in individuals with fragile X syndrome. *Braz Oral Res*. 2017 Sep;31:e79.
15. Ray P, Singh A, Dash JK, Sahoo PK, Dash JK. Fragile X Syndrome: a rare case report with unusual oral features. *Contemp Clin Dent*. 2017;8(4):650-2.
16. Kotilainen J, Pirinen S. Dental maturity is advanced in fragile X syndrome. *Am J Med Gen*. 1999;83(4):298-301.
17. Boy R, Correa PS, Llerena JC, Machado-Ferreira MC, Pimentel MMG. Síndrome do X frágil: estudo caso-controle envolvendo pacientes pré e pós-puberais com diagnóstico confirmado por análise molecular. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(1):83-8.
18. Melo JRT, Neto JSF, Araújo RO, Ribeiro RA, Jurubeba LMS, Botelho KVG, et al. Síndrome do X Frágil: considerações genéticas moleculares e características físicas e bucais de interesse ao cirurgião dentista. *Cienc Biol Saúde*. 2015;2(1):83-90.
19. França DCC, Maria DMC, Correa IPC, Aburad ATT, Aguiar SMHCA. Síndrome do X frágil: relato de caso. *Revista Faipe*. 2001;1(1):1-5.