

**SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL REGIONAL DA ASA SUL
RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA**

FERNANDA BRANDÃO PILOTTO

**SÍNDROME ATR-X: RELATO DE CASO E REVISÃO DA
LITERATURA**

**Brasília – DF
2009**

www.paulomargotto.com.br

FERNANDA BRANDÃO PILOTTO

**SÍNDROME ATR-X: RELATO DE CASO E REVISÃO DA
LITERATURA**

**Monografia apresentada ao Programa de
Residência Médica em Pediatria do
Hospital Regional da Asa Sul, como
requisito parcial para conclusão da
Especialização em Pediatria sob a
orientação da preceptora Dra Mariana de
Melo Gadelha.**

**Brasília – DF
2009**

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome α -talassemia/ retardo mental ligado ao X, também conhecida como Síndrome ATR-X, foi primeiramente descrita em 1990^{30,31} apesar de a associação rara entre a α -talassemia e o retardo mental já ter sido percebida há mais de 2 décadas²⁹. Estima-se que a prevalência da síndrome seja de 1 a 9 casos para 1.000.000 de pessoas⁹. A síndrome apresenta padrão de herança recessivo ligado ao X e é causada por uma mutação no gene da α -talassemia/ retardo mental ligado ao X (gene ATR-X), que se localiza no cromossomo Xq13.3. O gene ATR-X codifica a proteína ATR-X, cuja função ainda não é totalmente compreendida¹⁷ mas acredita-se que exerça seu efeito na expressão gênica¹⁰, regulando a expressão de vários genes, incluindo o gene da α -globina, bem como outros genes específicos ainda não identificados²⁸.

Existem três características marcantes na síndrome: a presença de dificuldades de aprendizagem associadas a uma dificuldade importante na linguagem com retardo mental grave a profundo, os sinais hematológicos da α -talassemia e a existência de anomalias urogenitais⁹. Como, provavelmente, a proteína ATR-X influencia a expressão gênica de um número considerável de genes, as manifestações clínicas também são muito diversas e podem incluir: alterações de comportamento, sintomas neurológicos, déficit de crescimento, alterações esqueléticas, manifestações gastrointestinais, dismorfias craniofaciais e de membros⁹.

A face pode ser típica e é melhor reconhecida durante a infância, sendo encontrados: nariz pequeno com narinas antevertidas, boca em arco de cupido, mímica facial pobre, região média da face com certa hipoplasia e telecanto. As anomalias genitais podem variar desde achados discretos até distúrbio da diferenciação sexual com alterações da genitália externa. As alterações esqueléticas geralmente são discretas e secundárias a hipotonia⁹. Já as manifestações gastrointestinais costumam ser parte marcante da clínica dos pacientes com destaque especial para a doença do refluxo gastroesofágico e para a constipação crônica²¹. E, embora a α -talassemia seja um dos elementos definidores da síndrome, surpreendentemente, de uma forma geral não são encontradas manifestações hematológicas consideráveis nos pacientes⁹.

Atualmente o diagnóstico baseia-se nos achados clínicos principais (retardo mental, padrão facial típico, anomalias genitais e α -talassemia) associados à confirmação molecular

da presença da mutação no gene ATR-X. Diferentes tipos de mutação já foram documentados em associação com a Síndrome ATR-X dentre elas o tipo mais comum é a mutação *missense*.⁹

Diante das dificuldades para a realização do exame molecular, outros métodos podem auxiliar na confirmação do diagnóstico. A α -talassemia pode ser detectada pela presença de inclusões de hemoglobina H nas hemácias à microscopia óptica. A hemoglobina H também pode ser detectada por meio eletroforético, porém isso só ocorre em uma pequena porcentagem dos pacientes. Também podem ser utilizados estudos da proteína ATR-X, cujos resultados podem evidenciar uma redução na quantidade da proteína ou uma proteína truncada, e estudo da inativação do cromossomo X. Esse último é utilizado para determinar o estado de portadora da mutação em uma mulher suspeita.⁹

De uma forma geral, a abordagem clínica dos principais problemas apresentados pelos pacientes com a Síndrome ATR-X não difere do protocolo habitual para tratamento dos quadros específicos como o refluxo gastroesofágico, a constipação crônica e as possíveis crises convulsivas. É importante incentivar precocemente atividades de estímulo que possam melhorar as aquisições de habilidades pelos pacientes.⁹

Não existem dados de qualidade a respeito da sobrevida desses pacientes, porém sabe-se que eles são particularmente vulneráveis ao óbito na primeira infância, o que em grande parte deve-se às complicações do refluxo gastroesofágico.⁹

Quando se tem um caso ou suspeita da Síndrome ATR-X, é de fundamental importância no acompanhamento a realização do aconselhamento genético da família já que, quando se está diante de uma mulher portadora da mutação, existe 50% de chance de transmissão do alelo alterado mas, como somente os meninos são clinicamente afetados, o risco de ter uma criança com a síndrome é de 25% em cada gestação.⁹

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo geral

O objetivo geral desse trabalho consiste em relatar o caso clínico de um paciente com diagnóstico da Síndrome ATR-X.

1.1.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos desse trabalho são:

- Estudar a evolução clínica e o processo de investigação diagnóstica de um paciente sindrômico.
- Apresentar uma revisão bibliográfica sobre a Síndrome ATR-X.
- Relacionar o caso relatado com dados disponíveis na literatura sobre o tema.
- Discutir a função e a importância do pediatra geral no diagnóstico e acompanhamento de pacientes sindrômicos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo do tipo relato de caso e para tanto foram utilizadas informações colhidas junto aos genitores do paciente, exames laboratoriais e de imagem arquivados pela família e cópias dos prontuários referentes à internação no período neonatal e ao acompanhamento na Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação, disponibilizadas pela própria família.

Foi realizada revisão da literatura nacional e internacional utilizando os bancos de dados Medline, MDConsult e Capes, além de literatura impressa.

Foram adotadas as normas bibliográficas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

Foi consultado o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal a respeito da necessidade de aprovação ou de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para relato de caso e a instituição referiu a não obrigatoriedade dos mesmos. Não obstante, o estudo foi realizado mediante a autorização por escrito da genitora do paciente, que autorizou inclusive a utilização de imagens do mesmo.

3 RELATO DE CASO

3.1 Identificação

M.B.S.S, 3 anos e 10 meses, masculino, branco, natural de Brasília-DF, residente em Águas Claras-DF.

3.2 História da Doença Atual

Paciente iniciou investigação aos 3 meses de vida devido à queixa de hipotonia e não desenvolvimento pleno do sustento cefálico. Com essa idade, foi admitido na Rede SARA H de Hospitais de Reabilitação (SARA H) para investigação diagnóstica e acompanhamento. Nas consultas subseqüentes, no ambulatório de Genética do referido serviço, foram notadas algumas características físicas como nariz pequeno com narinas antevertidas, boca em arco de cupido, mímica facial pobre, região média da face com certa hipoplasia e telecanto. Tais dismorfias craniofaciais associadas ao atraso no desenvolvimento neuropsicomotor levaram à suspeita clínica da Síndrome α -talassemia/ retardo mental ligada ao X , também conhecida como Síndrome ATR-X. Devido a tal suspeita, foi realizada a pesquisa em sangue periférico de corpúsculos de hemoglobina H, característicos das α -talassemias, o que confirmou o diagnóstico quando o paciente estava com 1 ano e 5 meses de idade.

3.3 Antecedentes gestacionais e neonatais

A criança é fruto da primeira gestação de pais jovens, saudáveis, não consaguíneos e sem vícios. A gestação foi desejada, planejada e aceita. A mãe iniciou o pré-natal no primeiro trimestre e realizou 6 ecografias, todas normais, inclusive a translucência nucal. Na décima segunda semana de gestação, a mãe apresentou pequeno sangramento vaginal secundário a descolamento de placenta e foi orientada a ficar em repouso. No quinto mês, a mãe foi submetida à antibioticoterapia devido à infecção do trato urinário. No sexto mês da gestação, a mãe apresentou hiperglicemia transitória, que foi manejada com controle dietético. No sétimo mês, apresentou contrações e necessitou internação por seis horas, quando usou

cloridrato de isoxsuprina (Inibina[®]) e butilbrometo de escopolamina (Buscopan[®]), sendo necessário manter a primeira medicação, por via oral, por mais trinta dias. Em nenhum momento da gestação a mãe apresentou alterações dos níveis pressóricos. No dia do nascimento, a mãe chegou ao pronto socorro com cinco centímetros de dilatação e o parto aconteceu três horas após a hospitalização.

O paciente nasceu a termo (idade gestacional: 38 semanas e 2 dias), com apresentação cefálica em parto vaginal, a bolsa foi rota no ato e o líquido amniótico era meconial. Ao nascimento, o paciente apresentava-se em péssimas condições clínicas, bradicárdico, cianótico e hipotônico, sendo necessária a intubação orotraqueal na sala de parto com aspiração de moderada quantidade de líquido amniótico meconial, seguida de ventilação com pressão positiva. Boletim de Apgar no primeiro, quinto e décimo minuto, respectivamente: cinco, seis e sete. Antropometria ao nascimento: peso de 3050 g (adequado para a idade gestacional), estatura de 48,5 cm (percentil 50) e perímetro cefálico de 32 cm (entre os percentis 10 e 50). Foi levado para a unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) em capacete de oxigenação (Hood) devido à persistência da taquipnéia e da hipotonia. Na UTIN, houve melhora da taquipnéia e manutenção da hipotonia, que juntamente com outros achados (fenda palpebral oblíqua, micrognatia e hiperterolismo) levantaram a suspeita clínica de Síndrome de Down. O reflexo de sucção só foi observado no quarto dia de vida. Após a liberação para o alojamento conjunto, apresentou episódio de hipoglicemia relacionado com dificuldade de sucção, sem desenvolvimento de convulsão. Teve alta hospitalar no sexto dia de vida. Permaneceu em aleitamento materno exclusivo apenas no primeiro mês de vida devido à dificuldade de sucção. Realizou cariótipo normal (46 XY, sem alterações cromossômicas numéricas ou estruturais) e teste do pezinho ampliado, que não evidenciou alterações.

3.4 História Patológica Pgressa

Durante os primeiros 3 meses de vida, foi observado que o paciente era bastante hipotônico e não desenvolveu sustento cefálico pleno. Com essa idade, realizou ecografia transfontanela, que não mostrou alterações. Iniciou, precocemente, estimulação motora com fisioterapeuta. Nessa época, foi admitido no SARA H para investigação diagnóstica e acompanhamento.

À admissão no SARA H, os pais apresentavam como queixas, além da hipotonia, as regurgitações freqüentes e a dificuldade para evacuar. Ao exame físico admissional, foi

verificado que o paciente não seguia plenamente com o olhar, focando, às vezes, a luz e também foi percebida uma lentidão para identificar fontes sonoras (já havia tentativa de realização do teste da orelhinha, porém houve falha: as emissões otoacústicas evocadas transientes foram ausentes em ambas as orelhas). Chamou atenção a agitação com movimentos involuntários. O tônus era flutuante e os reflexos osteotendíneos simétricos. O diagnóstico inicial foi de um bebê de risco para lesão cerebral devido aos fatores de risco presentes no período perinatal e foram solicitados eletroencefalograma, sorologias, tomografia computadorizada de crânio, triagens auditiva e oftalmológica.

O resultado do eletroencefalograma e da tomografia foram normais, bem como as sorologias. O potencial evocado auditivo mostrou defeito de condução da via auditiva direita a partir do nível periférico e a audiometria de respostas elétricas do tronco cerebral (BERA) não teve resposta replicável ao estímulo máximo bilateralmente, evidenciando-se um limiar auditivo acima de 70 decibéis bilateralmente. Tais exames foram vistos na consulta aos 6 meses de idade, quando também foi documentado um atraso das aquisições (sustento cefálico, rolar e sentar sem apoio) levando à impressão de um quadro de retardo mental interferindo nas aquisições motoras. Também foram observadas algumas dismorfias (lábios em arco de cupido, telecanto bilateral e ponte nasal baixa), porém tais dismorfias não foram enquadradas em nenhuma síndrome genética específica e foi agendada uma consulta no ambulatório de genética.

Nas avaliações subseqüentes (com 7 e 8 meses de idade), foi reforçada a impressão de uma criança com atraso no desenvolvimento global, associado a alterações visual e auditiva e déficit cognitivo. E, embora o paciente apresentasse fatores de risco para lesão cerebral, não foram vistas nas avaliações alterações motoras, de tônus ou sinais de liberação piramidal. Nesse período, o paciente foi incluído no programa de reabilitação infantil do SARA. Aos 9 meses, realizou ecocardiograma com resultado normal.

Aos 10 meses de idade, há o primeiro registro de que o paciente apresenta episódios de irritação com choro intenso, sem que os pais saibam definir se há um quadro alérgico presente. Também com essa idade, foi descrita, ao exame físico, a presença de testículos retráteis bilaterais com discreta penugem e aumento da gordura em região suprapúbica associada a hérnia inguinal e estrabismo convergente inconstante.

Na primeira avaliação da genética, as alterações apresentadas pelo paciente foram, inicialmente, atribuídas a fatores ambientais uma vez que as alterações físicas presentes foram consideradas pobres para caracterizar uma síndrome genética específica porém, foi considerada a possibilidade de tratar-se de uma doença com padrão mendeliano de herança.

Após alguns meses sem uso de medicação antirrefluxo, mantendo apenas medidas posturais e de adequação da dieta, o paciente apresentou, com 10 meses de idade, episódio de refluxo seguido de broncoaspiração e ficou internado por duas semanas com diagnóstico de pneumonia e sinusite. Com o retorno das medicações (domperidona e ranitidina), houve melhora dos sintomas (crises de choro com hipertonia dos membros e hiperextensão do pescoço). Na avaliação dos 11 meses, mantinha equilíbrio cervical de precário a regular em todas as posturas, ausência de equilíbrio de tronco, não rolava, movimentava voluntariamente os membros superiores e inferiores, levava as mãos à linha média e à boca, não realizava alcance e preensão voluntária de brinquedos, porém segurava-os quando colocados em sua mão.

No intervalo entre as consultas, a mãe sofreu queda com a criança no colo. O paciente apresentou trauma em face e em joelho e foi levado ao pronto socorro, onde realizou tomografia computadorizada de crânio sem alterações.

Com 1 ano, realizou videoeletroencefalograma prolongado em sono espontâneo pois apresentava “sustos” no início do sono, com 2 ou 3 abalos, que não estavam presentes durante a noite ou ao despertar. O resultado do exame foi normal. Também realizou exames laboratoriais (creatininoquinase, TSH, T₄ livre, TGO, TGP, uréia, creatinina, eletrólitos e hemograma) sem alterações significativas e eletroforese de hemoglobina com discreto aumento na porcentagem da hemoglobina fetal.

Com essa idade, ainda apresentava grande dificuldade para alimentação: durante a oferta de alimento (papa de vegetais e legumes passados na peneira) apresentava-se irritado, chorando, com a deglutição lenta; havendo, inclusive, o relato de sibilância e crises de hipertonia. Na mesma época surgiu a queixa de que a criança apresenta períodos prolongados de riso imotivado.

No retorno da genética, com 1 ano e 1 mês de vida, foram descritas outras características físicas: nariz pequeno com narinas antevertidas, boca em arco de cupido, mímica facial pobre, região média da face com certa hipoplasia que se somando a outras características já descritas (retardo neuromotor, telecanto, hipotonia, sustentação cervical precária sem sustentação de tronco) levaram à suspeita clínica da síndrome ATR-X. Por esse motivo, foi solicitada a pesquisa, em sangue periférico, de corpúsculos de hemoglobina H, característicos das α -talassemias.

Com 1 ano e 2 meses, o paciente foi avaliado no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo em Bauru (“Centrinho”) e realizou uma série de exames (imitanciometria, potencial evocado auditivo de tronco encefálico,

audiometria de reforço visual, emissões otoacústicas evocadas transientes e por produto de distorção), com cujos resultados concluiu-se que a criança apresentava uma perda de audição neurossensorial bilateral e foi indicado o uso de prótese auditiva bilateral.

No mesmo período, realizou avaliação com oftalmologista e iniciou o uso de lentes corretivas para miopia e astigmatismo. Segundo a equipe que acompanhava a criança, houve a impressão de que o uso das lentes favoreceu a fixação visual porém os pais não perceberam mudança. Também foi submetido à avaliação fonoaudiológica devido à dificuldade na oferta de alimentos e foi diagnosticado um quadro de disfagia neurogênica orofaríngea para líquidos e sólidos com alterações nas fases preparatória-oral e oral, passíveis de gerenciamento com manobras de proteção (retificação do tronco e cabeça) e com a adequação da consistência dos alimentos.

Com 1 ano e 4 meses, teve nova internação com duração de 8 dias e diagnóstico de pneumonia e virose. No retorno, além de não haver queixa de engasgos e vômitos, a equipe de reabilitação notou algum progresso no desenvolvimento global: manutenção por mais tempo da cabeça na linha média, tentativas de alcance dos brinquedos, segurava objetos e levava-os a boca, fixava os objetos por um tempo curto e tentava acompanhar o deslocamento dos mesmos, repetia eventos interessantes como bater nas teclas de um brinquedo que emite sons e luzes. Foi percebida reação ao estímulo sonoro porém sem localizar a fonte. Mantinha equilíbrio cervical precário e rolava de supino para decúbito lateral e de prono para supino de forma não intencional.

Um mês depois, teve nova internação de quatro dias com quadro de infecção respiratória e realizou dosagem de imunoglobulinas (IgA, IgE, IgG e IgM), cujos resultados foram dentro dos limites esperados para a faixa etária. Nessa época, iniciou o uso das próteses auditivas.

No retorno ao ambulatório da genética, com 1 ano e 5 meses, foi verificado que o esfregaço hematológico específico (azul de cresil brilhante) confirmou a presença de corpúsculos de hemoglobina H nas hemácias, característica essencial da α -talassemia. Foi realizada a coleta de DNA da criança e dos pais para realização futura de exame molecular. Não foi possível a realização imediata desse exame para pesquisa da mutação relacionada à doença pois a rede que acompanha a criança não dispõe de tal exame. As características físicas associadas ao retardo mental e à presença de hemoglobina H foram consideradas suficientes para fechar o diagnóstico do paciente com a Síndrome ATR-X. No mesmo período, realizou ressonância magnética de encéfalo, solicitada pelo “Centrinho” e o laudo não evidenciou anormalidades.

Foi internado com suspeita de infecção urinária com 1 ano e 6 meses de idade e, após tratamento do quadro infeccioso, na mesma internação, foi submetido à gastrostomia com funduplicatura, indicadas pela gastroenterologista devido ao ganho ponderal inadequado. Também foi realizada biópsia intestinal devido ao quadro clínico de constipação crônica. Não houve intercorrências durante os procedimentos e o paciente permaneceu em unidade de terapia intensiva nos quatro primeiros dias do pós-operatório. Logo após a alta, apresentou quadro de otite média aguda supurada na orelha esquerda e foi tratado com amoxicilina por 10 dias.

O resultado da biópsia intestinal concluiu tratar-se de hipoganglionose de reto, sugerindo uma Doença de Hirschsprung de segmento ultracurto. No mês seguinte, foi submetido à enterectomia com retirada de, aproximadamente, 1 cm do reto terminal, cuja biópsia evidenciou hipertrofia de filete neural com aumento do número de células ganglionares, sugerindo o diagnóstico de displasia neuronal, provocando uma neuropatia de esfíncter interno do canal anal. No pós-operatório, apresentou abscesso em ferida operatória, necessitando de nova intervenção cirúrgica. Permaneceu em unidade de terapia intensiva por 3 semanas e houve necessidade de ventilação mecânica devido a dessaturações.

Nesse período, foi interrompido o uso do aparelho de amplificação sonora individual (AASI) devido às intercorrências clínicas apresentadas (otite e internações). Subseqüentemente, a família optou por não fazer uso da prótese auditiva considerando a grande dificuldade de adaptação da criança ao seu uso, a frequência das intercorrências, os obstáculos para manter o acompanhamento em Bauru, associado ao fato de os pais não perceberem alteração no dia-a-dia ou na qualidade de vida da criança.

No primeiro retorno após a gastrostomia, com 1 ano e 9 meses de idade, foi percebida recuperação nutricional importante com peso no percentil 75, sendo que na última avaliação esse se encontrava abaixo do percentil 3. Também foi notável a redução dos episódios febris e de infecção de vias aéreas superiores. Trouxe como queixas nessa consulta o bruxismo diurno e noturno e a movimentação considerável durante o sono. Como aquisições, foram descritos sons guturais e algumas vocalizações embora sem nenhuma linguagem verbal inteligível, maior atenção à face humana e aos objetos coloridos, seguindo-os por intervalo curto.

Com 1 ano e 10 meses, teve nova internação por infecção urinária. Durante a hospitalização, foram realizadas ecografia de abdome e tomografia computadorizada de abdome total, ambas sem achados significativos. Recebeu alta em uso de quimioprofilaxia para infecção do trato urinário. No mesmo mês, realizou uretrocistografia digital, que

evidenciou refluxo vesicoureteral grau II à esquerda. Seguiu com ganho ponderal satisfatório, alcançando o percentil 95.

No mês seguinte, intensificaram-se os episódios de irritação com choro, semelhante a quadro álgico. Esse fato motivou várias idas ao pronto socorro. Também foram apresentadas as queixas de gemência e movimentação durante o sono. Por esses motivos e por ter apresentado episódio de crise convulsiva generalizada em vigência de febre, a família foi orientada a consultar um neuropediatra para avaliar a possibilidade de epilepsia. Realizou eletroencefalograma, cujo resultado foi normal.

Após avaliação clínica com especialista, foi iniciado teste terapêutico com oxcarbazepina (trileptal[®]) e, no início, foi percebido que a criança ficou mais tranqüila e com menos “sustos” durante o sono. Porém, com o tempo, foi notada a manutenção das crises, principalmente as de riso.

Nos dez meses seguintes apresentou, por três vezes, pneumonia aspirativa, sendo que no segundo episódio necessitou de ventilação mecânica. Devido ao quadro de pneumonias de repetição foi levantada a hipótese de refluxo gastroesofágico, mesmo na presença da funduplicatura. Foi então realizada cintilografia, cujo estudo foi negativo para refluxo gastroesofágico e sem evidências de aspiração pulmonar. Em todo esse período, as crises de choro com irritabilidade, simulando quadro álgico e as crises de riso continuaram a ser queixas freqüentes mesmo em uso de oxcarbazepina e difenil-hidantoína para tratar possível quadro epiléptico que pudesse causar tais sintomas. Não teve aquisições cognitivas e o quadro motor permaneceu inalterado.

Após um período de mais de 20 meses sem apresentar infecção urinária, foi realizada nova ultrassonografia de rins e vias urinárias com aspecto normal e foi suspensa a quimioprofilaxia.

Atualmente, o paciente tem 3 anos e 10 meses e devido à hipotonia, ao grave comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor, e aos déficits auditivo e visual, é totalmente dependente de terceiros para a realização das atividades de vida diária. Alimenta-se por meio de sonda de gastrostomia devido ao diagnóstico anterior de disfagia. Não deambula, permanece sentado com dificuldade e não possui controle esfínteriano. Não tem nenhuma forma de linguagem inteligível e apresenta apenas sons guturais. Quanto ao quadro clínico, apresenta intercorrências freqüentes principalmente relacionadas com a constipação crônica, episódios de dor abdominal, dificuldades relacionadas ao sono e crises de choro sem uma causa aparente detectável. Apresenta, esporadicamente, dessaturações isoladas de outras manifestações clínicas, necessitando usar oxigênio inalatório suplementar por curtos períodos

de tempo. Por tais motivos, encontra-se em acompanhamento multidisciplinar, em internação domiciliar, com médico, nutricionista, fisioterapeuta, fonoaudióloga, terapeuta ocupacional e equipe de enfermagem. Também mantém acompanhamento no SARAHE e com especialistas (gastroenterologista, nefrologista e cirurgião-pediatra).

3.5 História Familiar

- Pai: 30 anos, saudável, ensino superior incompleto, empresário e músico.
- Mãe: 33 anos, saudável, contadora, policial militar. Teve depressão no puerpério.
- Pais não consangüíneos.
- Não tem irmãos.
- Outros familiares: avó materna faz tratamento para depressão. Avô materno sofreu acidente vascular cerebral. Tio materno tem distúrbio comportamental e é usuário de drogas.
- Não há caso semelhante na família.

3.6 Lista de problemas

- Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (retardo mental).
- Deficiência auditiva moderada a grave.
- Déficit visual.
- Doença do Refluxo Gastroesofágico.
- Disfagia para líquidos e sólidos.
- Gastrostomia.
- Constipação crônica com neuropatia de esfíncter interno do canal anal secundária a displasia neuronal (Doença de Hirschsprung de segmento ultracurto).
- Infecção de vias aéreas de repetição.
- Crise convulsiva febril com eletroencefalograma normal.
- Infecção urinária de repetição com Refluxo vesicoureteral grau II à esquerda.
- Crises de choro e riso.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Histórico

A associação rara entre α -talassemia e retardo mental foi reconhecida há mais de 20 anos por Weatherall *et al*²⁹. Era sabido que a α -talassemia surge quando existem defeitos na síntese da cadeia de α -globina da hemoglobina do adulto (HbA, $\alpha_2\beta_2$). Quando eles descreveram três crianças com retardo mental, α -talassemia e anormalidade no desenvolvimento, o que chamou a atenção foi a natureza não usual da α -talassemia. As crianças eram de origem européia, entre as quais a α -talassemia é incomum. Foi concluído que a combinação de α -talassemia, retardo mental e alterações no desenvolvimento representava uma nova síndrome e que um defeito genético poderia ser responsável pela diversidade de manifestações clínicas¹⁰.

Em 1990, Porteous e Burn²³ descreveram uma síndrome desconhecida com retardo mental possivelmente ligada ao X. Estes autores relataram o caso de um garoto com retardo mental e algumas anomalias: escafocefalia, nariz pequeno com a ponte nasal baixa, lábios grosso com boca “de carpa”, criptorquidismo, pênis pequeno, deformidades nos dedos, hipotonia e ausência de linguagem verbal. O garoto possuía um tio materno também com retardo mental e com as mesmas dismorfias. Ambos tinham o cariótipo normal (46 XY, sem evidência de X frágil). A ocorrência de um padrão semelhante de anomalias em pacientes com cariótipo normal e com pais não consangüíneos saudáveis levou a pensar em uma síndrome ligada ao cromossomo X, com características distintas das descritas até então. A doença foi então, primeiramente descrita por Wilkie e colaboradores^{30,31} em 1990, sendo adicionalmente caracterizada por Gibbons e colaboradores em 1991¹⁵.

4.2 Epidemiologia

A prevalência da Síndrome ATR-X na população em geral é desconhecida. Dados publicados em 2006 por Gibbons⁹ relatam 168 casos descritos até o momento, provenientes de mais de 80 famílias diferentes. A prevalência estimada é de 1 a 9 casos para 1.000.000 de

peessoas. Villard *et al*²⁶ acreditam que a incidência em meninos nascidos vivos seja menor do que 1: 100.000.

4.3 Etiologia

A síndrome ATR-X apresenta padrão de herança recessivo ligado ao X. As mutações no gene da α -talassemia/ retardo mental ligado ao X (gene ATR-X) são responsáveis pela doença. Já foram relatadas mais de 70 mutações diferentes nesse gene. A função da proteína α -talassemia/ retardo mental ligado ao X (proteína ATR-X) ainda não é totalmente compreendida.¹⁷

O gene envolvido na doença foi identificado em ratos em 1993 e, posteriormente, na espécie humana em 1994, sendo também encontrado em marsupiais²⁶. O gene já foi mapeado no cromossomo Xq13.3, estende-se por cerca de 300 kb do DNA genômico, contém 36 éxons e codifica a proteína ATR-X^{8,9,10}. Na região N-terminal da proteína, situa-se um segmento complexo e rico em cisteína. Esse segmento tem sido identificado em um número cada vez maior de proteínas, muitas das quais estão envolvidas na regulação da transcrição da cromatina. O significado funcional desse segmento é demonstrado pelo alto grau de conservação entre a espécie humana e o rato (97 dos 98 aminoácidos). Esse segmento representa o principal local em que ocorrem as mutações nos pacientes com a Síndrome ATR-X, contendo mais de 60% de todas as mutações¹⁰.

A proteína ATR-X é membro de uma família de helicases/ATPases^{9,26} que está envolvida em uma grande variedade de funções celulares incluindo a regulação da transcrição, o controle do ciclo celular, a reparação do DNA e a segregação mitótica do cromossomo. Acredita-se que o papel de tal proteína seja facilitar esses processos por meio da remodelação da cromatina^{9,10}.

As regiões central e C-terminal da proteína exibem um alto grau de conservação entre os humanos e os murinos. São essas regiões que possuem características que permitem identificar a proteína ATR-X como membro de uma família de helicases/ATPases¹⁰.

Não há nenhuma evidência clínica de sensibilidade ao ultravioleta ou de desenvolvimento prematuro de malignidade na Síndrome ATR-X, o que diminui a chance de se tratar de um defeito na reparação do DNA. Adicionalmente, análises citogenéticas não demonstraram nenhuma evidência de fratura ou segregação anormal do cromossomo. Pelo contrário, a associação consistente entre a Síndrome ATR-X e a α -talassemia sugere que a

proteína, normalmente, exerce seu efeito em uma ou mais das fases envolvidas na expressão gênica.¹⁰

A função exata da proteína ATR-X ainda é desconhecida⁹. *In vitro*, a proteína ATR-X exibe uma fraca atividade na remodelação da cromatina e uma forte atividade de DNA translocase⁸. Estudos da proteína ATR-X mostraram que se trata de uma proteína nuclear com padrão de coloração pontilhado²². Nas células do rato e, em menor grau, nas células humanas a maior parte dessa proteína encontra-se associada com a região do núcleo que representa a heterocromatina pericentromérica^{10,22}. Essa localização física forneceu importantes indícios para outro papel potencial da proteína ATR-X: estabelecer e manter o padrão de metilação do genoma humano¹⁰.

Os efeitos da mutação ATR-X na estrutura da cromatina foram estudados e foram percebidas diferenças notáveis no padrão de metilação do DNA entre os pacientes normais e os pacientes com a Síndrome ATR-X. Nos indivíduos normais, aproximadamente 20% das unidades transcritoras são metiladas enquanto, nos paciente com a síndrome, uma quantidade substancial não é metilada¹¹. Ainda não está claro se a alteração na metilação que é observada nos indivíduos afetados desempenha algum papel na etiologia da condição. Até o momento, nenhuma mudança no padrão de metilação foi detectada no gene α -globina de tal forma que possa ser explicada a redução da expressão dos genes da α -globina comparada com os genes da β -globina^{8,9}.

Em modelos de estudo com ratos, a ausência do gene ATR-X é letal em uma fase precoce da embriogênese, indicando que tal gene é essencial para o desenvolvimento^{7,26}. Nesses ratos, o desenvolvimento do prosencéfalo é afetado. Há uma proliferação normal dos progenitores corticais, porém existe uma apoptose difusa associada à diferenciação dos neurônios corticais, o que leva a uma redução do tamanho do prosencéfalo².

Análises usando anticorpos contra ATR-X e *Western blot* mostraram uma redução significativa nos níveis de proteína ATR-X nos pacientes com diversas mutações e, em alguns, a proteína foi indetectável. Esses achados foram consistentes com a visão de que o efeito final da mutação é a redução da atividade da proteína ATR-X¹⁰.

Portanto, sugere-se que a proteína ATR-X atua regulando a expressão de vários genes, incluindo o gene da α -globina, bem como genes envolvidos no desenvolvimento cerebral porém os genes específicos ainda não foram identificados, exceto o da α -globina.²⁸

Mutações adquiridas no gene ATR-X são observadas nas hemácias de pacientes com a Síndrome α -talassemia mielodisplásica, que é uma condição pré-leucêmica predominantemente encontrada em homens idosos⁸.

4.4 Quadro clínico

Desde a identificação do gene causador da síndrome (gene ATR-X) e da possibilidade da confirmação do diagnóstico por exames moleculares, ficou claro que há poucas características consideradas fundamentais para o diagnóstico. As dismorfias e malformações encontradas são, portanto, bastante variáveis. Entretanto, geralmente, os indivíduos afetados apresentam dificuldades moderadas a profundas de aprendizagem associadas a uma dificuldade importante na linguagem. Em 95% dos casos, há um retardo mental grave a profundo. Em 90% dos casos, encontraremos um formato facial característico e reconhecível durante a infância e, na mesma porcentagem, há sinais hematológicos da α -talassemia. Algum grau de anomalia genital é comum (80% dos casos). E outras características incluem: anomalias esqueléticas (90%), microcefalia (75%), baixa estatura (65%), defeitos cardíacos (20%) e anomalias renais e urinárias (15%).⁹

A complexidade dos fenótipos clínicos encontrados provavelmente reflete o repertório de genes que depende do gene ATR-X para a sua expressão²¹. Existem grandes variações na gravidade do fenótipo apresentado dentro de algumas famílias, incluindo indivíduos afetados com retardo mental leve sem dismorfias¹⁶.

A gestação dos pacientes com a Síndrome ATR-X, geralmente, se dá sem intercorrências e chega ao termo. Em 90% dos casos o peso ao nascimento é normal. Os recém-nascidos afetados, freqüentemente, apresentam uma hipotonia marcante, que está associada à dificuldade para alimentação⁹. Controle térmico deficiente, hipoglicemia, episódios de apnéia, movimentação anormal e convulsões também podem ser notados¹⁰.

4.4.1 Sistema Nervoso Central e Desenvolvimento Psicomotor:

A maioria dos casos da Síndrome ATR-X tem uma deficiência global no desenvolvimento e, geralmente, a linguagem verbal é muito limitada⁹.

Na primeira infância é comum a hipotonia generalizada e os marcos do desenvolvimento são todos atrasados. Com a idade, muito indivíduos evoluem com uma tendência à espasticidade^{9,10}. Há relato de uma família com a mutação ATR-X em que os membros afetados apresentam paraplegia espástica desde o nascimento²⁰.

Os pacientes mais fortemente afetados só começam a andar no início da adolescência e alguns nunca chegarão a deambular. A maioria não tem fala mas um número cada vez maior

de pacientes que usam gestos e algumas poucas palavras tem sido descrito. A maior parte dos indivíduos afetados é totalmente dependente de terceiros para a realização das atividades diárias. Os pacientes continuam adquirindo novas habilidades embora um curto período de deterioração neurológica já tenha sido descrito em alguns casos.⁹

Quanto ao grau de retardo mental, existem artigos mais recentes apontando para um espectro de deficiência cognitiva mais variável do que se pensava anteriormente: foi descrita uma família italiana com quatro primos do sexo masculino afetados: um com retardo mental profundo enquanto os outros apresentavam quocientes intelectuais (QI) de 41, 56 e 58¹⁶. As explicações para essa variação marcante ainda são desconhecidas.

As convulsões ocorrem em, aproximadamente, um terço dos casos e, mais freqüentemente, são de natureza tônico-clônica ou mioclônica. Alguns pacientes têm movimentos convulsivos relatados e que não estão associados com atividade epilética ao eletroencefalograma.⁹

Geralmente, a medida do perímetro cefálico é normal ao nascimento desenvolvendo-se uma microcefalia pós-natal. A ocorrência de macrocefalia associada à síndrome nunca foi registrada.⁹

A tomografia computadorizada do crânio e a ressonância magnética do encéfalo, habitualmente, não mostram grandes achados embora possa ser vista uma atrofia cerebral discreta⁹. Há relato de casos com agenesia parcial ou completa do corpo caloso^{9,25}.

A avaliação da visão e da audição é difícil. A visão, usualmente é normal, embora erros de refração, especialmente a miopia, possam estar presentes. Há também o relato de dois pacientes com amaurose. A surdez neurosensorial tem sido considerada como parte do espectro da síndrome.⁹

4.4.2 Anomalias Faciais

Os traços faciais diferenciados são mais facilmente reconhecíveis na primeira infância e, provavelmente, são secundários a hipotonia facial. O cabelo tem baixa implantação na fronte, há telecanto, pregas epicantais, ponte nasal baixa e narinas antevertidas com hipoplasia da região média da face. O lábio inferior é grosso e evertido, os incisivos centrais são largamente espaçados, a língua é protusa e há uma salivagem abundante. As orelhas podem ser normais, discretamente baixas ou posteriormente rodadas^{9,10,17,26}(Figura 1).



Figura 1 – Aspecto facial de paciente com a Síndrome ATR-X.
Figura extraída de Gibbons, Richard J. *et al.* Alpha thalassemia-mental retardation, X linked. Orphanet Journal of Rare Diseases, v.1, 2006

4.4.3 Anormalidades Urogenitais

Os achados genitais compõem um largo espectro e são encontrados em 80% das crianças afetadas. Podem apresentar: prepúcio pequeno, criptorquidia, hipospádia, micropênis e distúrbio de diferenciação sexual com alterações da genitália externa (DDS-46XY). As crianças mais profundamente afetadas, que clinicamente apresentam DDS-46XY, são usualmente criadas como meninas⁹. A puberdade é, freqüentemente, atrasada. Há relato de duas crianças que apresentaram adrenarca precoce²⁴.

Alterações renais (hidronefrose, hipoplasia ou agenesia renal, rins policísticos e refluxo vesicoureteral) e infecções recorrentes do trato urinário podem estar presentes⁹.

Existem descritas oito mutações diferentes associadas com as alterações urogenitais mais graves. Cinco dessas mutações levam a produção de uma proteína truncada resultando na perda do domínio C-terminal. Esses dados levam a crer que, na ausência do domínio C-

terminal, as alterações urogenitais são graves e semelhantes, sugerindo que essa região pode desempenhar um papel específico no desenvolvimento urogenital.

4.4.4 Anormalidades esqueléticas

Em uma série de 45 casos¹², anormalidades esqueléticas relativamente discretas foram notadas e foram consideradas, provavelmente, secundárias à hipotonia e à pouca mobilidade. São descritas algumas alterações em quirodáctilos e pododáctilos: deformidades em flexão, clinodactilia, braquidactilia, dedos afilados e baqueteamento digital. Deformidades nos pés estão presentes em 29% dos casos e incluem pé torto equinovaro, pés planos e pé torto calcaneovalgo. Um terço dos casos apresenta cifose e/ou escoliose e, em dez casos, foi vista deformidade da caixa torácica. Foi feito o diagnóstico radiológico de espinha bífida em 2 casos e de outras anormalidades vertebrais em cinco casos. A baixa estatura foi um achado em dois terços dos casos e o atraso da idade óssea foi outro achado comum⁹.

4.4.5 Alterações hematológicas

Embora a presença da α -talassemia seja, inicialmente, um dos elementos definidores da síndrome, atualmente, já é bem estabelecido que existe uma variação considerável das manifestações hematológicas associadas com a Síndrome ATR-X. O teste para a α -talassemia é simples e, quando positivo, rapidamente fecha o diagnóstico. Entretanto, surpreendentemente, de uma forma geral, não há manifestações clínicas hematológicas consideráveis na síndrome ATR-X. Nem a concentração de hemoglobina e nem a concentração de hemoglobina corpuscular média estão gravemente afetadas como na forma clássica da α -talassemia, que é associada à mutação no complexo da α -globina. Essa discrepância de manifestações, provavelmente, reflete a diferença de fisiopatologia das duas diferentes situações.⁹

Foram descritas algumas famílias em que todos ou alguns dos membros afetados pela Síndrome ATR-X não apresentam sinais de α -talassemia^{26,27}.

Classicamente, as talassemias são definidas como hemoglobinopatias causadas por distúrbios herdados na biossíntese das globinas α ou β . Diferentes hemoglobinas são produzidas durante a vida embrionária, fetal e adulta. Cada hemoglobina consiste em um tetrâmero de cadeias polipeptídicas de globina: um par de cadeias α constituídas por um conjunto de 141 aminoácidos e um par de cadeias β com 146 aminoácidos. A principal

hemoglobina da idade adulta, a HbA, possui a estrutura $\alpha_2\beta_2$ e a HbF ($\alpha_2\gamma_2$) predomina durante a maior parte da gestação.⁴

Cada cadeia da globina abrange uma porção heme, que consiste em um anel de protoporfirina IX combinada a um único átomo de ferro no estado ferroso (Fe^{2+}) posicionado de maneira ótima para a ligação reversível ao oxigênio. Cada porção heme pode se ligar a uma única molécula de oxigênio e cada molécula de hemoglobina pode transportar até quatro moléculas de oxigênio.⁴

As globinas humanas são codificadas em dois agrupamentos de genes estreitamente ligados: os genes da globina α estão agrupados no cromossomo 16 e os genes β estão no cromossomo 11. O agrupamento α consiste em 2 genes de globina α e uma única cópia do gene ζ . O agrupamento de genes não- α consiste em um único gene ϵ , os genes de globina fetal $\text{G}\gamma$ e $\text{A}\gamma$ e os genes adultos δ e β . Sequências reguladoras importantes ladeiam cada um dos genes.⁴

As síndromes talassêmicas clássicas surgem de mutações que prejudicam a produção ou a tradução do RNAm da globina, levando a biossíntese deficiente de cadeias de globina. O fornecimento diminuído de globinas reduz a produção de tetrâmeros de hemoglobina causando hipocromia e microcitose. O acúmulo desequilibrado das subunidades α ou β ocorre porque a síntese das globinas não acometidas continua em uma velocidade normal. A gravidade clínica varia amplamente dependendo do grau em a síntese da hemoglobina é acometida.⁴

Dentro das hemoglobinopatias são descritos 4 tipos clássicos de α -talassemia: traço α -talassemia 2 (um dos quatro *loci* de α -globina é deletado), o traço de α -talassemia 1 (dois *loci* são deletados), a doença da HbH (com 3 *loci* deletados) e a hidropsia fetal com Hb Barts (com os 4 *loci* deletados). E também existem as α -talassemia sem deleções. Na doença da Hb H, as cadeias β não pareadas se acumulam e são suficientemente solúveis para formarem um tetrâmero β_4 , chamados de HbH. A HbH forma poucas inclusões nos eritroblastos mas se precipita nas hemácias circulantes.⁴

4.4.6 Alterações gastrointestinais

Dificuldades na alimentação, vômitos recorrentes, regurgitação, constipação crônica, dor e distensão abdominal são situações freqüentes, particularmente na infância, levando a uma morbimortalidade significativa^{9,21}.

Martucciello *et al*²¹ relataram o caso de gêmeos não idênticos portadores da Síndrome ATR-X, que apresentavam regurgitações graves e vômitos, disfagia, irritabilidade, comprometimento respiratório, meteorismo e constipação crônica. Em ambos, os sintomas de refluxo gastroesofágico e de constipação crônica eram resistentes ao tratamento clínico. O estudo radiológico com bário revelou a presença de pseudovólvo gástrico nos dois irmãos. Essa é uma condição na qual o estômago não apresenta o sistema habitual de ligamentos peritoniais e, conseqüentemente tem uma propensão de torcer ao redor de si mesmo, levando à obstrução gástrica extrínseca e ao refluxo gastroesofágico secundário. Os achados radiológicos consistem em um posicionamento horizontal do estômago, a localização da grande curvatura em frente ao esfíncter esofágico inferior e um piloro com aspecto descendente. O quadro clínico pode apresentar-se de forma aguda, subaguda ou crônica e, provavelmente, é subdiagnosticado.

A dificuldade na deglutição é uma queixa freqüentemente apresentada pelos pais e, provavelmente, devida à incoordenação da deglutição. Exige uma tendência à aspiração, que é umas das principais causas de óbito na primeira infância. A salivação excessiva é comum, assim como as eructações freqüentes^{9,21}.

A constipação é outra manifestação clínica freqüente e que constitui um dos principais problemas no manejo de muitos dos pacientes portadores da Síndrome ATR-X. Em alguns casos é necessário fazer uma investigação para disganglionoses intestinais^{9,21}. Esse representa um grupo heterogêneo de anomalias do sistema nervoso entérico, que inclui a Doença de Hirschsprung, Doença de Hirschsprung de segmento ultracurto (disganglionose intestinal que se restringe ao canal anal ou, no máximo, estende-se por 4 cm no reto distal), displasia neuronal intestinal, acalasia neurogênica do esfíncter anal interno e hipoganglionose²¹.

Martucciello *et al*²¹ também demonstraram a presença da Doença de Hirschsprung de segmento ultracurto e de hipoganglionose colônica nos gêmeos com diagnóstico de pseudovólvo gástrico. Tipicamente, a Doença de Hirschsprung de segmento ultracurto apresenta-se com sintomas progressivos de constipação crônica dos 6 aos 12 meses de vida.

No mesmo trabalho, os autores revisaram 128 casos da síndrome e relataram a ocorrência de refluxo gastroesofágico em 72% dos casos, constipação em 30%, salivação excessiva em 36% e hemorragia digestiva alta em 10%. Dez por cento dos casos necessitaram de tratamento cirúrgico com funduplicatura para o refluxo gastroesofágico e 9% alimentavam-se por meio de gastrostomia. Três pacientes foram a óbito devido à aspiração de vômito. A mal-rotação do intestino ou vólvo foi vista em 4 casos, sendo que 2 crianças foram a óbito por complicações. Além disso, há registro de inúmeros relatos dos pais sobre longos períodos de

recusa de alimentos ou líquidos, muitas vezes, levando a hospitalização para a reidratação sem que seja determinada uma causa específica.

Há evidências sugerindo que os indivíduos afetados com a síndrome são suscetíveis a ocorrência de úlcera péptica. Há relato de casos de esofagite, estenose esofágica e hemorragia digestiva alta em paciente com a Síndrome ATR-X.^{9,21}

A variedade de manifestações gastrointestinais encontradas sugere que o gene ATR-X influencia a expressão de outros genes envolvidos na determinação de uma função gastrointestinal normal⁹.

Considerando a elevada frequência de problemas gastrointestinais associados à síndrome, Martucciello *et al*²¹ recomendam a investigação de todos os pacientes com pHmetria de 24 horas, estudo radiológico contrastado do trato digestivo superior e biópsia retal.

4.4.7 Comportamento

Nenhum estudo sistemático para caracterizar o comportamento dos pacientes portadores da Síndrome ATR-X foi desenvolvido até o momento. Apesar disso, informações a esse respeito têm sido reunidas a partir de vários relatos e podem ajudar no diagnóstico.⁹ Os pacientes, geralmente, são descritos como pessoas felizes, com humor amigável e alegre. Apresentam um largo espectro de emoções que costumam ser compatíveis com as circunstâncias vividas. Entretanto, são descritos acessos de emoções exacerbadas, sem causa aparente, como crises longas de choro ou riso. É importante lembrar que, em muitos momentos, as crises de choro precisam ser diferenciadas de quadros algícos, com atenção especial à possibilidade de dor abdominal.⁹

A maioria dos pacientes é muito apegada aos seus cuidadores e apreciam o contato físico. Alguns podem apresentar um comportamento semelhante ao dos pacientes autistas: evitam o contato visual, parecem viver em um mundo próprio, mostrando pouco interesse e reconhecimento das pessoas ou do ambiente ao redor.⁹

Os indivíduos afetados podem ser agitados e exibir um padrão de movimento semelhante ao coreoateatótico. Com frequência, colocam as mãos na boca, chegando a provocar vômito. Algumas vezes, apresentam um comportamento autodestrutivo, batendo ou mordendo em si mesmos. Eles podem bater, empurrar ou apertar o próprio pescoço a ponto de provocar cianose e apnéia.⁹

4.4.8 Outras anormalidades

Uma grande variedade de defeitos cardíacos já foi descrita em associação com a síndrome: defeitos de septo, ducto arterial patente, estenose pulmonar, estenose aórtica, Tetralogia de Fallot, transposição de grandes artérias e dextrocardia.⁹

Há relato de achados em necropsias de ausência de vesícula biliar e de pulmões bilobares bilaterais²⁵. Já foram também relatados dois pacientes com a síndrome em que foi verificada a asplenia, sendo que em um deles o diagnóstico foi feito após a recorrência de infecções pneumocócicas¹⁸.

4.5 Relação entre fenótipo e genótipo

Agora que o gene ATR-X foi completamente caracterizado, é importante estabelecer a variação completa das mutações causadoras da doença para facilitar o aconselhamento genético e para elucidar aspectos funcionais importantes da proteína. Até o momento, 51 mutações diferentes foram documentadas a partir de 80 famílias distintas¹⁰.

Desde a descoberta do gene, alguns casos foram diagnosticados com base na presença da mutação ATR-X associada ao retardo mental e às características faciais típicas. Esse fato permitiu uma melhor análise dos efeitos da mutação nas manifestações clínicas mais comuns. A gravidade dos três aspectos principais do fenótipo (retardo mental, anomalias genitais e α -talassemia) foi quantificada em alguns graus.

A melhor variante do retardo mental está associada com uma mutação truncada na região N-terminal da proteína¹⁰.

Existem sete mutações diferentes associadas às anomalias genitais mais graves. Em cinco delas a proteína é truncada como resultado da perda do domínio C-terminal¹⁰. A partir dos dados disponíveis^{9,28}, parece que, na ausência do domínio C-terminal, as anomalias genitais são prováveis. Uma mutação nessa região está associada ao criptorquidismo, sugerindo que tal região desempenha um papel específico no desenvolvimento urogenital. Não existe, no entanto, uma ligação óbvia entre o genótipo e o fenótipo e há uma variação considerável nos graus de anormalidade encontrada em indivíduos com mutações semelhantes¹⁰.

A relação entre a mutação ATR-X e a α -talassemia não está clara. Também existe uma variação considerável nos níveis em que a síntese de α -globina está afetada devido à mutação, haja vista a frequência de células que podem conter inclusões de hemoglobina H¹⁰. É

interessante notar que pacientes com mutações idênticas podem apresentar graus diferentes de α -talassemia, sugerindo que o efeito da proteína ATR-X na expressão da α -globina pode ser influenciada por outros fatores genéticos^{9,28}. Também não existe uma relação aparente entre quantidade de hemoglobina H, o tipo de mutação e a gravidade das manifestações clínicas²⁸.

Os pacientes apresentam um comportamento característico com auto-indução de vômito e/ ou pouco contato visual independente do tipo e da localização da mutação²⁸.

Conclui-se que ainda não está definido qual é o espectro do fenótipo associado com diferentes mutações ATR-X e mesmo com mutações idênticas.

4.6 Diagnóstico

Desde a descoberta do gene ATR-X, a maioria dos novos casos tem sido diagnosticada com base na gravidade do retardo mental, no padrão facial típico, nas anomalias genitais e na presença da α -talassemia, associados à mutação do gene ATR-X⁹. Entretanto, exames moleculares para o diagnóstico da mutação ainda são de difícil acesso em nosso meio.

4.6.1 Detecção da α -talassemia

O exame mais sensível para a detecção da α -talassemia é a microscopia óptica do sangue venoso para a pesquisa de glóbulos vermelhos contendo inclusões de hemoglobina H. O exame é realizado após incubação do sangue por 4 a 24 horas, na temperatura ambiente, em solução salina isotônica com azul de cresil brilhante a 1%. Após a incubação, as inclusões podem ser detectadas em 0,01% a 40% dos eritrócitos.⁹

A figura 2 mostra glóbulos vermelhos após a incubação com azul de cresil brilhante. Há 3 células com inclusões de hemoglobina H, o que confere a célula um aspecto semelhante a uma bola de golfe. Pode ser mais difícil encontrar células contendo inclusões em amostras de sangue velhas, pois a hemoglobina H é instável.⁹

Quando a história familiar e o fenótipo são altamente sugestivos da Síndrome ATR-X, uma pesquisa cuidadosa das inclusões deve ser feita em todos os indivíduos afetados e até repetida, se necessário, pois o achado das inclusões pode ser infrequente⁹. As mulheres portadoras da mutação apresentam células raras que contêm a hemoglobina H em seu sangue periférico após passar pela incubação¹⁷.

A hemoglobina H pode ser detectada por meio eletroforético, porém isso só ocorre, no máximo, em 6,7% dos casos. Na maioria dos casos a quantidade de hemoglobina H é muito pequena para ser detectada por esse método.⁹

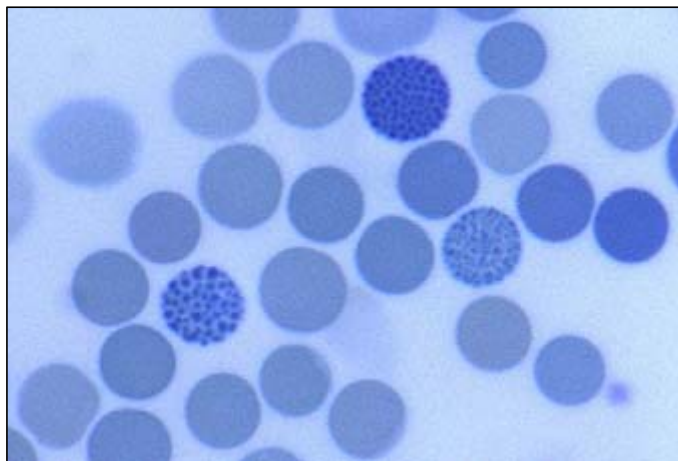


Figura 2- Inclusões de hemoglobina H. Aspecto de bola de golfe.
Figura extraída de Gibbons, Richard J. *et al.* Alpha thalassemia-mental retardation, X linked. Orphanet Journal of Rare Diseases, v.1, 2006.

A relação entre a mutação ATR-X e a α -talassemia não é bem estabelecida. Anteriormente, o excesso de cadeias β (inclusões da hemoglobina H) era usado para definir a síndrome ATR-X. Entretanto, as inclusões podem não aparecer até que haja uma redução de 30 a 40% na síntese da cadeia α .⁹

Outra informação interessante é o fato de que pacientes com mutações idênticas podem ter graus muito diferenciados de α -talassemia sugerindo que o efeito da proteína ATR-X na expressão da α -globina pode ser influenciado por outros fatores genéticos⁹. Além disso, a presença da hemoglobina H não representa um fator indicativo de gravidade na Síndrome ATR-X²⁸.

4.6.2 Detecção da Mutação

Na maioria dos casos, a doença é causada por uma única mutação, muitas vezes uma mutação *missense*⁹. Essa última é definida como uma mutação gênica ou pontual (aquela que acontece em um loco gênico específico) do DNA na qual ocorre a substituição de uma única base nucleotídea resultando na codificação de um aminoácido diferente, o que altera a seqüência da proteína, podendo resultar na redução ou perda de sua atividade biológica³. Outros tipos de mutação também já foram documentados em associação com a Síndrome ATR-X: mutações *nonsense*²⁸ (mutação pontual do tipo substituição em que a troca de uma

base nucleotídica faz surgir um dos três códons de terminação gerando uma cadeia polipeptídica encurtada e, geralmente, sem atividade biológica)³, mutações *splicing*²⁸, duplicações²⁸, deleções²⁸ e inserções²⁸. Nas mutações pontuais do tipo deleção e inserção ocorrem, respectivamente, a perda e a adição de uma base nucleotídica alterando toda a leitura do código genético e a perda de função da proteína, sendo, por isso, conhecidas como mutações do tipo *frameshift*³.

Thienpont *et al*²⁵ relataram a ocorrência de uma grande duplicação (alteração cromossômica estrutural em que ocorre a duplicação de um segmento cromossômico, causando um aumento do número de genes)³ no gene ATR-X em três casos com suspeita da síndrome e que, anteriormente, apresentavam a análise de mutação negativa. Esse fato ampliou o espectro das mutações associadas a essa desordem. Os autores demonstraram, também, que essa duplicação provocou uma redução importante do RNAm ATR-X e a ausência da proteína ATR-X. Além disso, a análise nas famílias dos pacientes mostrou que ambas as mães eram portadoras da duplicação no gene ATR-X, com padrão não randômico da inativação do X. Também foi demonstrado que os pacientes possuíam os mesmos alelos localizados no cromossomo inativado de suas mães. Esses achados levam a uma implicância prática: os métodos tradicionais de análise de mutação, que utilizam técnicas não quantitativas, necessitarão ser complementados por técnicas adicionais que permitam a detecção de alterações no número de cópias.

Em outros genes estudados, a frequência de mutações *missense* é drasticamente superior à frequência das duplicações. O motivo para a frequência das mutações *missense* ser mais alta não é conhecido. Uma razão pode ser o fato de que os mecanismos que produzem as duplicações são mais complexos do que aqueles que geram as mutações *missense*.²⁵

Por se tratar de um gene muito grande, o exame requer uma análise de mutações muito abrangente, o que despense muito tempo e exige uma interpretação muito trabalhosa⁹. Além disso, as alterações genéticas encontradas na síndrome, comumente, são devidas a mutações novas e, raramente, um novo caso da síndrome exibe uma mutação que já tenha sido anteriormente descrita⁶.

Entretanto são conhecidos os domínios em que se localizam os três tipos mais freqüentes de mutação. Uma forma de facilitar a realização do exame é iniciar a análise por essas regiões⁹.

Foi proposta, na intenção de facilitar o rastreamento do gene mutante, a análise do haplótipo e há relatado na literatura o diagnóstico pré-natal de um feto do sexo masculino de

risco para síndrome devido à história familiar, cujo diagnóstico pela análise do haplótipo foi, posteriormente, confirmada pelo seqüenciamento do DNA⁶.

Wada *et al*²⁸ realizaram um estudo molecular para investigar uma série de pacientes japoneses com fenótipo da síndrome ATR-X. Os 9 pacientes participantes do estudo pertenciam à 8 famílias diferentes, sendo 4 pacientes considerados como casos de ocorrência familiar da síndrome e 5 considerados casos esporádicos. Em sete pacientes, foi detectada uma mutação do tipo *missense*, das quais 4 localizavam-se na região N-terminal e 3 no domínio da helicase (região C-terminal). Das 7 mutações *missense* encontradas, 6 nunca haviam sido descritas anteriormente.

No mesmo estudo, os autores concluíram que uma mutação *missense* em qualquer um dos dois domínios funcionais gera um efeito semelhante na perda de função do gene, o que indica que ambos os domínios são fundamentais para o funcionamento adequado da proteína ATR-X e que, comparando os fenótipos com suas respectivas mutações, não se pode encontrar diferenças significativas.

Gibbons *et al*⁸ publicaram que em mais de 200 casos provenientes de 182 famílias diferentes foram identificadas 113 mutações distintas, localizadas principalmente na região N-terminal (aproximadamente 50% dos casos) e no domínio da helicase (aproximadamente 30%). A grande maioria das mutações encontrada foi do tipo *missense*, sendo duas as mais comuns: 536 A>G, que foi vista em nove famílias e 736 C>T, que foi descrita em 35 famílias. Seguindo as mutações *missense*, vêm as mutações *splicing* e *nonsense*. E em número reduzido também foram descritas deleções, inserções e duplicações.

4.6.3 Estudo da Proteína

Pacientes que possuem mutação do tipo *missense* em determinados domínios do cromossomo podem apresentar os níveis da proteína ATR-X substancialmente reduzidos. A análise da proteína ATR-X também pode revelar uma proteína truncada nos indivíduos afetados, o que permite um resultado mais direto.

4.6.4 Estudo da inativação do cromossomo X

Estudos da inativação do cromossomo X podem ser utilizados para determinar o estado carreador de uma mulher suspeita de ser portadora da mutação. Em mulheres normais, um dos cromossomos X é randomicamente inativado em cada célula. Porém, a maioria das

mulheres portadoras não afetadas pela síndrome ATR-X exibem uma inativação preferencial do alelo ATR-X mutante¹⁴. Esse fenômeno é conhecido como uma inativação não randômica do cromossomo X e pode ser identificado por técnicas de laboratório.

Entretanto, existem exceções. Há relato de uma criança portadora da mutação ATR-X com inteligência normal que apresentou um padrão balanceado de inativação do X. E outro, de uma mulher com um retardo mental leve cujo padrão de inativação do X não era randômico. Além disso, as mulheres podem apresentar outras condições ligadas ao X, que não a síndrome ATR-X.⁹

Portanto, esse método deve ser utilizado apenas como suporte em um contexto sugestivo da síndrome pela clínica ou pela história familiar.

O estudo realizado por Wada *et al*²⁸ em pacientes japoneses citado anteriormente foi estendido na família de sete pacientes, sendo identificadas mutações em 5 mães, indicando que as mães eram portadoras das respectivas mutações. Em duas mães, não foram identificadas mutações, sugerindo a ocorrência de uma mutação nova ou *de novo* (alteração gênica sofrida no DNA de células germinativas de um dos genitores). Entretanto para confirmar tal possibilidade seria necessário excluir o mosaicismo das células germinativas. Duas irmãs assintomáticas dos pacientes, cujas mães não possuíam mutações, foram diagnosticadas como não portadoras e uma irmã assintomática de um dos pacientes, cuja mãe era portadora da mesma mutação, também era portadora de tal mutação.

4.7 Diagnóstico Diferencial

A Síndrome de Coffin-Lowry pode ser confundida com a Síndrome ATR-X e é considerada como o principal diagnóstico diferencial²⁶, especialmente na primeira infância. Algumas características distintas são: nariz grande, ausência de anomalias genitais e a presença de manifestações freqüentes em carreadores.⁹

Também existe fenótipo sobreposto com a Síndrome de Angelman (retardo mental profundo com ausência de linguagem e deambulação, convulsões, bom humor e labilidade emocional) e com Smith-Lemli-Opitz (dismorfias faciais, anormalidade genitais e esqueléticas).⁹

Quando existe dúvida, testes diagnósticos e/ou análise da mutação devem ser feitos para diferenciar tais condições.

4.8 Aconselhamento genético

A síndrome ATR-X é uma condição recessiva ligada ao X. Mulheres portadoras são fisicamente e intelectualmente normais e, portanto, exames adicionais são necessários para determinar o genótipo das mulheres. Antigamente, a inativação randômica do cromossomo X era utilizada como um marcador para portadoras da mutação ATR-X mas, pelas razões citadas anteriormente, esse método deve ser utilizado com cautela. Na pesquisa para α -talassemia, apenas 25% das mulheres que são sabidamente portadoras exibem raras células com inclusões de hemoglobina H. Dessa forma, um resultado negativo desse exame não exclui o estado portador da mutação. Desde a identificação do gene ATR, a detecção da mutação tem sido o principal exame indicado para diagnosticar mulheres portadoras da mutação.⁹

Para as mulheres identificadas como portadoras da mutação, há 50% de risco de transmissão do alelo alterado mas, como somente os meninos são clinicamente afetados, o risco de ter uma criança com a síndrome é de 25% em cada gestação.

Uma das principais questões do aconselhamento é determinar o risco de recorrência em famílias com casos esporádicos da Síndrome ATR-X. Um estudo pequeno mostrou que 17 de 20 mães de casos esporádicos são portadoras. Portanto, em famílias em que a mutação não foi identificada, espera-se que 85% das mães de casos esporádicos sejam portadoras da mutação.

4.9 Manejo clínico

4.9.1 Desenvolvimento e comportamento

A avaliação adequada dos marcos de desenvolvimento da infância permite a introdução precoce de meios de intervenção apropriados. A estimulação precoce e a educação especial são importantes para otimizar as habilidades. Os indivíduos afetados podem mostrar uma melhora na socialização com a terapia individual. Caso haja alterações graves do comportamento, podem ser utilizadas medicações antipsicóticas para auxiliar no tratamento.⁹

4.9.2 Alimentação e problemas gastrointestinais^{9,21}

A hipotonia no período neonatal é muito comum e está associada à dificuldade na sucção. Em alguns casos, pode ser necessária a alimentação por gavagem por algumas semanas para garantir o aporte nutricional adequado.

Vômitos recorrentes, regurgitação e refluxo gastroesofágico são achados comuns, principalmente na primeira infância. A avaliação dos vômitos recorrentes deve incluir uma investigação para refluxo gastroesofágico com pHmetria de 24 horas e estudo radiológico contrastado do trato gastrointestinal superior. O tratamento inicial para o refluxo deve ser conservador e o habitual. O acompanhamento nutricional pode ser necessário para garantir uma ingestão calórica adequada. Nos casos mais graves, o tratamento cirúrgico com funduplicatura pode ser indicado assim como a alimentação via sonda de gastrostomia. Se for demonstrada a presença de pseudovólvo gástrico, deve ser feita a correção cirúrgica por meio da gastropexia, que consiste na fixação do corpo gástrico na parede abdominal anterior.

Longos períodos de recusa alimentar e de líquidos são freqüentemente relatados pelos pais e, muitas vezes, a causa pode não ser identificada. Nessas situações, a úlcera péptica e esofagite devem ser consideradas.

A constipação é um dos principais problemas clínicos e a impaction fecal pode ocorrer se não forem tomadas medidas preventivas. A hidratação adequada, o uso regular de fibras e de laxantes osmóticos, como a lactulose, são importantes para prevenir a constipação. Se o quadro não apresentar melhora com o tratamento conservador, então deve ser indicada a biópsia retal para pesquisar as disganglionoses intestinais. Quando há Doença de Hirschsprung de segmento ultracurto, é feita a dilatação do esfíncter anal interno e, caso essa seja inefetiva, o próximo passo é a realizar miectomia do esfíncter.

A salivação excessiva é muito comum na Síndrome ATR-X. Muitas mães queixam-se que seus filhos ensopam vários babadores ao longo do dia. O formato da boca, associado à hipotonia facial e à dificuldade na deglutição são importantes fatores para explicar essa condição. A alimentação por via oral e a terapia fonoaudiológica são formas de reduzir essa queixa. Em algumas situações pode ser usada medicação anticolinérgica para reduzir a produção da saliva. Porém, o uso de anticolinérgicos pode reduzir a motilidade gastrointestinal, que já é alterada nesses pacientes, e piorar a constipação. Pode ser tentada a aplicação de toxina botulínica tipo A (Botox) nas glândulas salivares mas são poucos os artigos sobre o assunto e pode ser necessário repetir as aplicações. O tratamento cirúrgico (alterar o fluxo da glândula submandibular ou a retirada da glândula) pode ser considerado.

4.9.3 Quadro neurológico⁹

A espasticidade pode aumentar com a idade e é necessária uma constante avaliação quanto à necessidade de fisioterapia para melhorar essa situação.

Um terço dos casos pode apresentar crises convulsivas, cujo tratamento deve ser o habitual. Costuma haver uma boa resposta à terapêutica instituída. Nos paciente que apresentam contrações não associadas à atividade epiléptica ao eletroencefalograma, pode ser necessário realizar um videoeletroencefalograma prolongado para relacionar a ocorrência de movimentos anormais com crises convulsivas.

4.9.4 Quadro hematológico⁹

Apesar de 90% dos casos da Síndrome ATR-X apresentarem α -talassemia, a anemia costuma ser discreta e não exige tratamento. O uso de ferro não está indicado a menos que sejam demonstrados baixos níveis de reserva.

4.9.5 Quadro geniturinário⁹

As anormalidades genitais são vistas em 80% das crianças com a síndrome. A possibilidade de criptorquidia deve ser avaliada em todas as crianças suspeitas. Se necessária, a orquipexia deve ser indicada na idade habitual. Testículos intraabdominais devem ser retirados devido ao risco de malignização a longo prazo.

A presença de alterações nos rins e nos ureteres deve ser investigada com uma ultrassonografia de rins e vias urinárias tão logo seja feito o diagnóstico da síndrome. As alterações renais predis põem a infecções urinárias de repetição e deverá ser solicitada urocultura quando houver sintomatologia como febre ou dor. A quimioprofilaxia deve ser indicada quando houver infecções de repetição para evitar danos renais.

4.9.6 Outras alterações⁹

As alterações musculoesqueléticas, visuais e auditivas devem ser investigadas com os testes e exames habituais e manejadas da maneira padrão como em qualquer outra criança.

4.10 Prognóstico⁹

Retardo mental grave sem fala expressiva, compreensão limitada e desenvolvimento apenas parcial do controle intestinal e da bexiga constituem a regra. Alguns pacientes não

conseguem caminhar de maneira independente até um momento tardio na adolescência e outros não conseguem de modo algum.

Dos 168 pacientes descritos, 25 já foram a óbito. A causa da morte só ficou estabelecida em metade dos casos. Ocorreram 6 óbitos por pneumonia e 4 por aspiração de vômito. Os pacientes parecem ser particularmente vulneráveis na primeira infância: 19 mortes ocorreram abaixo dos cinco anos de idade. Esse dado pode estar associado com o fato de o refluxo gastroesofágico ser mais grave nos primeiros anos de vida. Em 2 casos, a morte foi associada à falência renal, que provavelmente foi secundária a infecções urinárias de repetição.

Não há dados longitudinais de períodos mais longos sobre essa síndrome, que foi recentemente descrita. Porém há relato de vários pacientes afetados que estão saudáveis e bem aos 30 ou 40 anos de idade.

5 DISCUSSÃO

O atraso no desenvolvimento neuropsicomotor é um transtorno muito comum entre crianças e adolescentes, com prevalência de 2 a 3% da população para os casos mais leves e cerca de 0,3% para os casos mais graves. É observado mais comumente no sexo masculino devido, especialmente, ao grande número de mutações em genes encontrados no cromossomo X, que o ocasionam. Sua ocorrência produz um significativo impacto na família do paciente afetado, na sociedade e na saúde pública, requerendo níveis de assistência cada vez mais complexos e onerosos.¹⁹

A ocorrência de déficit cognitivo pode se tornar evidente durante os primeiros anos de vida, manifestando-se como um atraso global do desenvolvimento. O pediatra exerce papel fundamental na vigilância do desenvolvimento e detecção precoce da não-aquisição dos marcos de desenvolvimento na idade apropriada. As queixas e as preocupações dos pais acerca do desenvolvimento da criança devem ser atentamente ouvidas, pois se mostram precisas como método de detecção precoce de possíveis desvios do desenvolvimento.¹⁹

A busca do diagnóstico etiológico do retardo mental, ainda que difícil, é justificada pelos benefícios que este pode trazer, os quais ultrapassam a eventualidade da cura, especialmente quando o diagnóstico é realizado precocemente. Dentre esses benefícios, pode-se assinalar: diminuição do sofrimento familiar; estabelecimento do risco de recorrência e aconselhamento genético adequado, permitindo desenvolver estratégias de planejamento familiar e aplicação de testes para diagnóstico pré-natais acurados; predição prognóstica; promoção do tratamento específico quando existente; estabelecimento de plano de supervisão de saúde, com promoção da melhoria da qualidade de vida do paciente; inserção em programas de estimulação, educação e terapêutica precoces, promoção de grupos de apoio pessoal e familiar e inserção na sociedade.¹⁹

De uma forma geral, é sempre interessante considerar a possibilidade do diagnóstico pré-natal, pois essa forma de diagnóstico precoce possibilita uma melhor preparação da equipe de neonatologia que recepcionará o recém-nascido na sala de parto e, o mais importante, permite uma melhor preparação dos pais e da estrutura familiar para receber uma criança sindrômica. No caso relatado ficou bem claro, nos registros do prontuário, a ansiedade

dos pais em lidar com uma situação desconhecida e inesperada, a falta de preparo e apoio da estrutura familiar, as repercussões na vida do casal e, por vezes, até a frustração, como a mãe do paciente sentiu diante da dificuldade na amamentação.

Quando um neonatologista ou pediatra geral atende a um recém-nascido cujo boletim de Apgar foi baixo, é importante lembrar que esse pode ser reflexo não somente de dificuldades perinatais inerentes ao momento do parto mas também pode ser secundário à algum diagnóstico de base. No paciente em questão, a hipotonia e a dispnéia poderiam ser consideradas apenas conseqüências de uma asfixia perinatal pela síndrome de aspiração meconial. Mas, pode-se perceber que características da própria síndrome, como a hipotonia, podem ter contribuído para a dificuldade de estabelecer e manter uma respiração adequada. Ou seja, nem toda depressão respiratória ao nascimento é secundária, exclusivamente à asfixia perinatal.

Diante de alterações no desenvolvimento de um lactente, a realização do diagnóstico diferencial entre a lesão cerebral secundária a hipóxia perinatal e outras síndromes nem sempre é uma tarefa de fácil realização, haja visto que o diagnóstico etiológico definitivo do paciente só foi concluído com 1 ano e 5 meses de idade. É importante salientar que para a realização desse diagnóstico foi fundamental o acompanhamento em intervalos curtos do desenvolvimento neuropsicomotor do paciente associado a um exame físico detalhado e capaz de reconhecer padrões de dismorfias. Ressalta-se que foi um exame físico bem feito já na sala de parto, que levantou pela primeira vez a possibilidade de se tratar de uma criança sindrômica.

Embora já tenha sido descrita uma grande variação nos fenótipos possíveis associados à Síndrome ATR-X, o que reflete o repertório de genes que tem sua expressão influenciada pelo gene ATR-X, o paciente apresentado possui um fenótipo com uma manifestação clínica bem característica desde o seu nascimento: uma gestação que chegou a termo sem intercorrências consideráveis, peso normal com hipotonia marcante ao nascimento associados à dificuldade na amamentação e conseqüente hipoglicemia. O acompanhamento do desenvolvimento neuropsicomotor permitiu caracterizar um padrão bem típico da síndrome: atraso nos marcos do desenvolvimento, ausência de linguagem falada, manutenção da hipotonia com grande dificuldade no desenvolvimento da marcha, retardo mental grave com a existência, ainda que lenta, da capacidade de adquirir novas habilidades.

Além das alterações ao exame físico, já notadas ao nascimento; nas avaliações subseqüentes, foram percebidas outras alterações (lábios em arco de cupido, telecanto bilateral, ponte nasal baixa, nariz pequeno com narinas antevertidas, mímica facial pobre,

região média da face com certa hipoplasia) que caracterizam a face do paciente como típica da síndrome ATR-X (figuras 3 e 4).



Figuras 3 e 4 – Características físicas e faciais típicas da Síndrome ATR-X (paciente do relato de caso). Imagem reproduzida com autorização dos pais.

Quanto ao sistema nervoso central, o paciente também não foge da caracterização da síndrome: tomografia computadorizada e ressonância magnética sem achados significativos. Apresentou, durante algum período, movimentos involuntários com eletroencefalograma normal e sem melhora com o uso de anticonvulsivantes, o que provavelmente inclui o paciente nos 2/3 dos casos que não apresentam crises convulsivas. E, apesar da dificuldade para a avaliação, o paciente apresenta déficit auditivo e visual importantes, também bem descritos dentro do espectro da síndrome. Quanto ao comportamento, o paciente parece se encaixar melhor no grupo minoritário dos que têm um comportamento semelhante ao dos autistas: parece viver em um mundo próprio, mostrando pouco interesse e reconhecimento das pessoas ou do ambiente ao redor e não demonstrando muito apego.

Em relação ao desenvolvimento neuropsicomotor do paciente, vale a pena ressaltar que a percepção ainda na maternidade de que se tratava de uma criança síndrômica, o acompanhamento adequado em um centro de referência com a avaliação seriada do desenvolvimento e a introdução precoce de formas de estimulação e de meios de intervenção apropriados certamente favoreceram o desenvolvimento de certas habilidades.

Um fator reconhecido como importante causa de morbimortalidade nos pacientes com a Síndrome ATR-X e que está presente de forma muito clara no relato são as manifestações gastrointestinais. O paciente teve diagnóstico de doença do refluxo gastroesofágico com freqüente comprometimento respiratório e várias internações hospitalares. Tal fato, associado ao distúrbio da deglutição motivou a realização de gastrostomia com fundoplicatura.

Nesse ponto, vale a pena observar o grande benefício que a realização da gastrostomia trouxe para esse paciente. Após a realização dessa cirurgia, o paciente apresentou um ganho ponderal considerável em um curto intervalo de tempo, propiciando a sua recuperação nutricional. Associada à gastrostomia, a funduplicatura proporcionou a diminuição do número de internação por pneumonias secundárias à broncoaspiração.

Outro problema de destaque do paciente é a constipação crônica, que exigiu uma investigação na qual se concluiu tratar de uma displasia neuronal do canal anal, achado compatível com o estudo de Martucciello *et al*²¹. Essa continua a ser uma questão freqüente no manejo do paciente, que mesmo com acompanhamento nutricional adequado ainda necessita utilizar laxantes com freqüência. Nesse caso específico, a variedade de manifestações gastrointestinais encontradas confirma a hipótese de que o gene ATR-X, provavelmente, influencia a expressão de genes envolvidos na determinação de uma função gastrointestinal normal.

Evento descrito freqüentemente na literatura e marcante na clínica do paciente é a ocorrência das crises de choro. Esses episódios geram bastante ansiedade nos pais e dificuldade no manejo clínico porque, habitualmente, não se consegue determinar a causa, levando a internações freqüentes; utilização de diversos exames, inclusive de imagem; uso de diferentes analgésicos, inclusive potentes como a morfina; e o tratamento para outras possíveis etiologias como uma epilepsia; sem que se consiga estabelecer um fator determinante de melhora. Nesses episódios, é importante descartar a ocorrência das manifestações gastrointestinais que são descritas em associação com síndrome: refluxo gastroesofágico, constipação crônica com impactação fecal, pseudovulvo gástrico e úlcera péptica.

O paciente relatado faz parte dos 20% dos casos que não apresentam alterações genitais, sendo o único achado a presença de testículos retráteis bilaterais. Na avaliação dos quirodáctilos e pododáctilos a única alteração notada é o baqueteamento digital.

Quanto à presença da α -talassemia, um dos elementos definidores da síndrome, o paciente apresenta o achado típico de inclusões de hemoglobina H em hemácias no exame de amostra sanguínea ao microscópio óptico. A presença de hemoglobina H não foi detectada por meio da eletroforese de hemoglobina, que foi repetida por três vezes. Tal dado é compatível com a literatura, que afirma que em menos de 10% dos casos a hemoglobina H pode ser detectada por meio eletroforético. Também coerentes com literatura, os vários hemogramas já realizados pelo paciente não revelam alterações significativas na série vermelha bem como não existe registro de manifestações hematológicas no caso em questão,

o que também é verificado, surpreendentemente, na maioria dos pacientes com a Síndrome ATR-X.

É importante lembrar que a etiopatogenia da α -talassemia que ocorre na Síndrome ATR-X é diferente daquela encontrada nas formas de α -talassemias clássicas. Nessas últimas ocorrem mutações (geralmente deleções) nos *loci* da α -globina, localizados no cromossomo 16. Enquanto na Síndrome ATR-X, a mutação ocorre no cromossomo X e, nesse caso, a α -talassemia, provavelmente, ocorre por alteração na expressão gênica do gene da α -globina provocada pela influencia da proteína ATR-X porém essa ligação ainda não foi totalmente esclarecida. Tanto a α -talassemia clássica quanto a secundária à Síndrome ATR-X cursam com diminuição das cadeias de α -globina embora na Síndrome ATR-X as manifestações clínicas sejam discretas quando comparadas às da α -talassemia clássica.

Considerando a dificuldade de acesso em nosso país ao exame molecular para o diagnóstico dessa síndrome, as características físicas associadas ao retardo mental e à presença de hemoglobina H no sangue periférico foram consideradas suficientes pela equipe que acompanha o caso para fechar o diagnóstico do paciente com a Síndrome ATR-X.

O aconselhamento genético dos pais constitui uma parte fundamental do acompanhamento dos pacientes portadores de síndromes genéticas. Como a síndrome em questão é ligada ao X e recessiva, apresenta manifestações apenas no sexo masculino e a mãe do paciente foi, portanto, considerada portadora da mutação. Sendo a mesma orientada que existe um risco de 50% de recorrência da síndrome em filhos do sexo masculino que o casal venha a ter no futuro. Diante da impossibilidade de realização do exame molecular para a identificação da mutação na mãe, considerá-la como portadora é condizente com o dado apresentado que afirma que 85% das mães de casos esporádicos sejam portadoras da mutação.

Porém, considerando que os pais são jovens e tem o desejo de aumentar a prole, desde que fosse possível prevenir a recorrência, seria interessante a realização do exame molecular de confirmação pois, caso a mutação fosse identificada, seria possível o diagnóstico pré implantação.

Mesmo nos locais onde o exame molecular é disponível, esse ainda é um exame bastante trabalhoso e que requer o aperfeiçoamento de suas técnicas para abranger o máximo possível de mutações que possam estar envolvidas na síndrome.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome ATR-X é uma doença rara, de origem genética, descrita há pouco mais de 15 anos, com padrão de herança recessivo ligado ao X e causada por uma mutação no gene ATR-X. Apesar de sua descrição relativamente recente, os conhecimentos sobre sua etiopatogenia, manifestações clínicas e métodos diagnósticos avançaram bastante graças ao interesse de alguns grupos de pesquisa.

Mesmo já se conhecendo o gene e a proteína específicos que são responsáveis pela síndrome e mesmo já havendo indícios contundentes do envolvimento da proteína ATR-X na regulação do ciclo celular e de sua influência na expressão gênica; um longo e fascinante caminho ainda tem que ser desvendado até que se determine quais os genes, além do da α -globina, têm sua expressão gênica alterada; quais os mecanismos envolvidos nessa alteração; quais são as possíveis mutações e por que elas ocorrem; qual é o amplo espectro das possíveis manifestações clínicas e qual a relação exata entre o genótipo e o fenótipo.

O desenvolvimento de métodos moleculares que confirmam a mutação no gene ATR-X proporcionou a percepção de que poucas características ou manifestações clínicas são consideradas obrigatórias para o diagnóstico da síndrome, entre as principais estão: o retardo mental com marcante dificuldade na linguagem, os sinais hematológicos de α -talassemia e a presença de malformações urogenitais.

Por outro lado, o exame molecular ainda é de difícil acesso por ser bastante laborioso e oneroso e exames mais simples, como a detecção de inclusões da hemoglobina H nas hemácias, ainda têm uma sensibilidade muito baixa. Esses dados ressaltam a necessidade de avanços no desenvolvimento dos métodos diagnósticos de tal forma que haja redução nos custos e melhora na sensibilidade dos métodos já existentes ou a criação de novos métodos. Nesse ponto, vale a pena frisar a necessidade de realização do diagnóstico também das mulheres portadoras da mutação a fim de que seja feito um aconselhamento genético mais adequado das famílias dos pacientes.

A heterogeneidade clínica vista na Síndrome ATR-X pode ser explicada pela complexidade das interações estabelecidas pela proteína ATR-X. É necessário determinar com quais proteínas e genes específicos ocorrem essas interações para entender os mecanismos moleculares que determinam a síndrome e para que se torne possível desenvolver possibilidades de intervenção terapêutica mais específica.

Por meio do relato de caso é possível perceber que o diagnóstico etiológico de crianças com retardo mental não é uma tarefa fácil, nem rápida, sendo necessária, muitas vezes, a participação de centros especializados. Em nosso meio, para se alcançar um diagnóstico etiológico, geralmente, é necessário que a família e a equipe de profissionais que acompanham o paciente dispendam grandes esforços devido às dificuldades no acesso à tecnologia e aos custos da mesma. Não se pode, entretanto, perder de vista que é de responsabilidade do pediatra geral a vigilância do desenvolvimento e a detecção precoce da não-aquisição dos marcos de desenvolvimento na idade apropriada dando o passo inicial para o correto acompanhamento dos pacientes portadores de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 BACHOO, S.; GIBBONS, R.J. Germline and gonosomal mosaicism in the ATR-X syndrome. **European Journal of Human Genetics**, v.7, p.993-936, 1999.
- 2 BERUBE, N.G. *et al.* The chromatin-remodeling protein ATRX is critical for neuronal survival during corticogenesis. **The Journal of Clinical Investigation**, v.115, p.258-267, 2005.
- 3 BORGES-OSÓRIO, M.R.; ROBINSON, W.M. **Genética Humana**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2001, p.46-48.
- 4 BRAUMWALD, E. (Ed.). **Harrison. Medicina Interna**. 15.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2002, p.708-715.
- 5 CARPENTER, N.J. *et al.* X-linked mental retardation syndrome with characteristic “coarse” facial appearance, brachydactyly, and short stature maps to proximal Xq. **American Journal of Medical Genetics**, v.85, p.230-235, 1999.
- 6 FICHERA, M. *et al.* Prenatal diagnosis of ATR-X syndrome in a fetus with a new G >T splicing mutation in the XNP/ATR-X gene. **Prenatal diagnosis**, v.21, p.747-751, 2001.
- 7 GARRICK, D. *et al.* Loss of ATRX causes trophoblast failure and is associated with escape from imprinted X-inactivation. **PLoS Genetics**, 2006.
- 8 GIBBONS, R.J. *et al.* Mutation in the chromatin-associated protein ATR-X. **Human Mutation**, v.29, n.6, p.796-802, 2008.
- 9 GIBBONS, R.J. *et al.* Alpha thalassemia-mental retardation, X linked. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v.1:15, 2006.
- 10 GIBBONS, R.J.; HIGGS, D.R. Molecular-clinical spectrum of the ATR-X syndrome. **American Journal of Medical Genetics (Semin. Med. Genet.)**, v.97, p.204-212, 2000.
- 11 GIBBONS, R.J. *et al.* Mutations in ATRX, encoding a SWI/SNF-like protein, cause diverse changes in the pattern of DNA methylation. **Nature Genetics**, v.24, p.368-371, 2000.

- 12 GIBBONS, R.J. *et al.* Clinical and hematologic aspects of the X-linked alpha-thalassemia/mental retardation syndrome (ATR-X). **American Journal of Medical Genetics**, v.55, p.288-299, 1995.
- 13 GIBBONS, R.J. *et al.* Mutations in a putative global transcriptional regulator cause X-linked mental retardation with α -thalassemia (ATR-X syndrome). **Cell**, v.80, p.837-345, 1995.
- 14 GIBBONS, R.J. *et al.* X-linked alpha-thalassemia/ mental retardation (ATR-X) syndrome: localization to Xq12-q21.31 by X inactivation study of nine female carriers of ATR-X. **The American Journal of Human Genetics**, v.51, p.1136-1149, 1992.
- 15 GIBBONS, R.J. *et al.* A newly defined X linked mental retardation syndrome with α -thalassemia. **Journal of Medical Genetics**, v.23, p.729, 1991.
- 16 GUERRINI, R. *et al.* A nonsense mutation of the ATR-X gene causing mild mental retardation and epilepsy. **Annals of Neurology**, v.47, p.117-121, 2000.
- 17 JONES, K.L. **Smith: padrões reconhecíveis de malformações congênitas**. 5 ed. Barueri: Manole, 1998, p.309-311.
- 18 LEAHY, R.T. *et al.* Asplenia in ATR-X syndrome: a second report. **American Journal of Medical Genetics**, v.139A, p.37-39, 2005.
- 19 LOPEZ, F.A.(Org.); CAMPOS Jr, D.(Org). **Tratado de Pediatria**. 1.ed. Barueri: Manole, 2007, p.993-1001.
- 20 LOSSI, A. M. *et al.* Mutation of the XNP/ATR-X gene in a family with severe mental retardation, spastic paraplegia and skewed pattern of X inactivation: demonstration that the mutation is involved in the inactivation bias. **Journal of Medical Genetics**, v.65, p.558-562, 1999.
- 21 MARTUCCIELLO, G. *et al.* Gastrointestinal phenotype of ATR-X syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, v.140A, p.1172-1176, 2006.
- 22 McDOWELL, T.L. *et al.* Localization of a putative transcriptional regulator (ATRX) at pericentromeric heterochromatin and the short arms of acrocentric chromosomes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, v.96, p.13983-13988, 1999

23 PORTEUS, M.E.M.; BURN, J. Unknown syndrome. A possible new X linked retardation syndrome: dysmorphic facies, microcephaly, hypotonia, and small genitalia. **Journal of Medical Genetics**, v. 27, p.339-340, 1990.

24 REARDON, W. *et al.* Male pseudohermaphroditism in sibs with the alpha-thalassemia/mental retardation (ATR-X) syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, v.55, p.285-587, 1995.

25 THIENPONT, B. *et al.* Partial duplications of the ATR-X gene cause the ATR-X syndrome. **European Journal of Human Genetics**, v.15, p.1094-1097, 2007.

26 VILLARD, L.; FONTES, M. Alpha-thalassemia/mental retardation syndrome, X-linked (ATR-X, MIM #301040, ATR-X/XNP/ XH2 gene MIM #300032). **European Journal of Human Genetics**, v.10, p.223-225, 2002.

27 VILLARD, L.; LACOMBE, D.; FONTTÉS, M. A point mutation in the XNP gene, associated with an ATR-X phenotype without α -thalassemia. **European Journal of Human Genetics**, v.4, p.316-320, 1996b.

28 WADA, T. *et al.* Molecular genetic study of japanese patients with X-linked α -thalassemia/mental retardation syndrome (ATR-X). **American Journal of Medical Genetics**, v.94, p.242-248, 2000.

29 WEATHERALL, D.J. *et al.* Hemoglobin H disease and mental retardation. A new syndrome ou a remarkable coincidence? **The New England Journal of Medicine**, v.305, p.607-612, 1981.

30 WILKIE, A.O.M. *et al.* Clinical feature and molecular analysis of the α -thalassemia/mental retardation syndrome. II. Cases due to deletions involving chromosome band 16p13.3. **American Journal of Medical Genetics**, v.46, p.1112, 1990.

31 WILKIE, A.O.M. *et al.* Clinical feature and molecular analysis of the α -thalassemia/mental retardation syndrome. II. Cases without detectable abnormality of the α globin complex. **American Journal of Medical Genetics**, v.46, p.1127, 1990.

8 ANEXOS