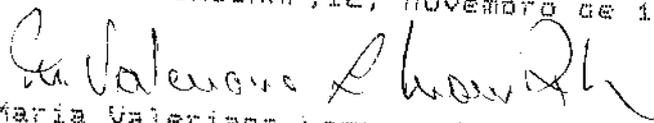


MARILISA MANTOVANI GUERREIRO †/93

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação em Neurociências da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do Título de Doutor em Neurociências pela Médica MARILISA MANTOVANI GUERREIRO.

CPGN/FDM/UNICAMP, 12, novembro de 1993


Maria Valeriana Leme de Moura-Ribeiro
Orientador

ABORDAGEM NEUROLÓGICA NA SÍNDROME DO X FRÁGIL

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Pós-Graduação em Neurociências.

Orientadora

Profa. Dra. Maria Valeriana Leme de Moura-Ribeiro †

Campinas - 1993

UNIDADE	BC		
N.º CHAMADA:	6937a		
V.	Ex.		
TOMBO BC/	20.230		
PROJ.	261/93		
C	<input type="checkbox"/>	D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	CR\$ 800,00.		
DATA	06.10.1994		
N.º CPD			

CM-00052620-5

Ficha Catalográfica elaborada pela
Biblioteca Central - UNICAMP

G937a	Guerreiro, Marilisa Mantovani Abordagem neurológica na síndrome do X frágil / Marilisa Mantovani Guerreiro. - Campinas, SP: [s.n.], 1993.
	Orientador: Maria Valeriana Leme de Moura Ribeiro. Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
	1. Autismo. 2. Síndrome do X frágil. 3. Atenção. 4. Neuropsicologia. I. Ribeiro, Maria Valeriana Leme de Moura. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.
	20. CDD - 616.898 - 616.858 - 616.858 9 - 616.8

Índices para Catálogo Sistemático:

1. Autismo	616.898
2. Síndrome do X Frágil	616.858
3. Atenção	616.858 9
4. Neuropsicologia	616.8

A meu pai, Nuno Alvaro, por me ensinar a força do trabalho
A minha mãe, Haydée, por me ensinar a honestidade
A meu sogro, José, por me ensinar a generosidade
A minha sogra, Darcy, por me ensinar a justiça
A meu marido, Carlos Alberto, por me ensinar o amor
A minha filha, Júlia, a quem espero transmitir meu aprendizado

Agradecimentos

À Profa. Dra. Maria Valeriana Leme de Moura Ribeiro, pela indispensável orientação onde dedicação, cordialidade e respeito estiveram sempre presentes.

À Dra. Antonia Paula Marques de Faria, pela prontidão em colaborar com este trabalho e pela execução dos diagnósticos citogenéticos.

Ao Prof. Dr. Edwaldo Camargo e à Dra. Mery Kato, pela realização e leitura dos SPECTs.

Ao Dr. José Ribeiro de Menezes Netto, pelo interesse em realizar as ressonâncias e prestimosidade em analisá-las.

Ao Prof. Dr. Carlos A.M. Guerreiro e à Dra. Diosely de Castro Silveira, pela interpretação dos EEGs.

À psicóloga Sylvia Maria Ciasca, pela aplicação e análise dos testes psicológicos.

Ao Dr. Alvaro Ferreira da Silva, meu irmão, pela elaboração das tabelas e assessoria de informática.

Às colegas da Disciplina de Neurologia Infantil, Profa. Dra. Vanda Maria Gimenes Gonçalves, Dra. Ana Maria Sedrez Gonzaga Piovesana, Dra. Ednéa Aparecida da Silva e Dra. Anna Elisa Scotoni Mendes da Silva, pelo incentivo, apoio e amizade.

Aos pacientes e suas famílias, pela confiança em mim depositada.

Things do not change; we change.

Henry D. Thoreau

I	Introdução.....	6
	1 Apresentação e Justificativa	7
	2 Revisão da Literatura.....	9
	Síndrome do X Frágil	9
	Organização neurológica da atenção segundo M-Marsel Mesulam	16
	Aspectos neurológicos do autismo	20
	3 Considerações.....	23
II	Objetivos	24
III	Casuística e Metodologia.....	26
	1 Casuística.....	27
	2 Metodologia.....	29
	Avaliação clínica e neurológica.....	29
	Características da fala e avaliação comportamental	30
	Epilepsia	30
	Avaliação neuropsicológica.....	30
	Procedimentos metodológicos.....	33
	Exames complementares	33
IV	Resultados	39
V	Discussão.....	56
VI	Conclusões	68
VII	Resumo.....	70
VIII	Abstract	72
IX	Referências Bibliográficas.....	74
X	Anexo I.....	83
	Critérios Diagnósticos para Distúrbio Autista.....	84
XI	Anexo II.....	86
	Informações Complementares.....	87

I

Introdução

Desde 1988 venho me interessando por neuropsicologia, ou seja, pelo estudo das funções corticais superiores (FCS) na infância. Esta tese constitui o coroamento dos meus estudos e o reflexo do meu aprendizado nesses últimos cinco anos.

No caminho da minha formação, tive a oportunidade de conhecer o Dr. Marsel M-Mesulam, renomado professor da Escola de Medicina de Harvard e uma das maiores autoridades em FCS. Sua influência tem sido decisiva nos meus estudos e, particularmente, neste trabalho.

A primeira etapa da tese foi a montagem da metodologia necessária para avaliação das FCS na infância, uma vez que a aplicação de testes padronizados, tradicionalmente usados por profissionais psicólogos, não seria o mais indicado. Necessitava de instrumento mais “neurológico” para realizar as minhas avaliações. Resolvi adaptar a bateria de avaliação neuropsicológica usada por M. M-Mesulam e Sandra Weintraub. A adaptação constou da seleção dos testes mais simples que pudessem ser aplicados na infância, da tradução de algumas ordens ou palavras, e da simplificação de alguns itens. A bateria aqui apresentada não foi validada. Trata-se, porém, de cópia aproximada e simplificada de testes amplamente conhecidos e usados em centros internacionais de pesquisa. Com isso, a primeira etapa estava vencida.

A segunda etapa da tese foi a escolha dos sujeitos a serem submetidos à avaliação neuropsicológica. Nessa época, defrontei-me com interessante artigo que referia haver déficit da função visuo-espacial na síndrome do X frágil (Miezejeski e col., 1986). Interessei-me pelo assunto. Como o Departamento de Genética da UNICAMP estava capacitado para fazer esse diagnóstico, poderia contar com razoável número de pacientes. Assim que mostrei interesse pela síndrome do X frágil, a Dra. Antonia Paula Marques de Faria, responsável pela comprovação do diagnóstico, gentil e prontamente passou a colaborar, encaminhando os pacientes para avaliação na Disciplina de Neurologia Infantil, facilitando o meu trabalho e estimulando a me dedicar ao estudo dessa síndrome, causa hereditária mais comum de deficiência mental.

Através das avaliações, detectei a presença de distúrbio de atenção e não de déficit espacial. Constatei, posteriormente, que alguns autores haviam chegado a esse resultado. Este é o motivo pelo qual abordo o tema e reviso as vias neurofisiológicas envolvidas nesse distúrbio.

A tese poderia ter se encerrado aqui, pois havia material, metodologia e resultados. Todavia, foi possível observar, também, alteração no comportamento dos pacientes, pois todos apresentavam traços autistas. A partir deste fato, o meu interesse voltou-se para autismo, felizmente numa época em que novos avanços da medicina apontam para as bases neurológicas do quadro. Procurou-se dar tratamento neurológico ao componente autístico da síndrome do X frágil, sem a intenção de aprofundar os aspectos comportamentais do autismo na visão psiquiátrica, tema amplamente estudado por eminentes pesquisadores da área. Assim, o estudo e a apresentação desse assunto compõem a terceira etapa da tese.

Estimulada pela minha orientadora, Prof. Dra. Maria Valeriana L. de Moura Ribeiro, partimos para a avaliação complementar com exames como Ressonância Nuclear Magnética e perfusão cerebral através do SPECT. Estes exames aprofundaram o entendimento dos distúrbios, propiciando o esclarecimento das áreas

anátomo-funcionais do sistema nervoso central comprometidas no autismo, além de possibilitar a correlação com o déficit de atenção e o correspondente circuito neuronal envolvido.

Há, portanto, nesta tese, uma quarta etapa, talvez a mais importante, que consta da apresentação das bases neurobiológicas responsáveis pelos traços autistas e pelo déficit de atenção. Defendo a tese de que, na síndrome do X frágil, esses dois distúrbios decorrem do comprometimento de ampla rede neuronal que se estende do cerebelo às áreas fronto-basais, passando pelo tronco cerebral e sistema límbico.

O capítulo I, *Introdução* - consta da apresentação inicial e justificativa, e revisão da literatura sobre os três temas abordados: *Síndrome do X Frágil*, *Organização Neurológica da Atenção* e *Bases Neurobiológicas do Autismo*.

O capítulo II apresenta os *Objetivos*.

O capítulo III, a *Casuística e Metodologia*.

O capítulo IV consta da apresentação e análise dos *Resultados*.

O capítulo V contém a *Discussão*.

Síndrome do X Frágil

Histórico

Em 1943, J. Purdon Martin e Julia Bell publicaram, em Londres, o estudo genealógico de uma família na qual onze meninos com retardo mental severo tinham nascido de mães normais. Os autores sugeriram ser o distúrbio associado a um gene ligado ao sexo e transmitido de forma recessiva.

Em 1969, Lubs observou um marcador no cromossomo X em pacientes masculinos mentalmente retardados provenientes de uma família. O cromossomo X apresentava um sítio frágil na região terminal do braço longo.

Em 1977, Sutherland descobriu que, para a indução do aparecimento do sítio frágil no cromossomo X, era necessário um meio para cultura de células deficiente em ácido fólico.

Em 1981, Richards e col. estudaram a genealogia descrita por Martin e Bell em 1943 e encontraram o cromossomo X frágil em cinco de sete pacientes estudados. Propuseram que essa condição fosse denominada "Síndrome de Martin-Bell".

Desde então, esta entidade, mais conhecida como síndrome do X frágil (SXF) ou Fra-X, tem sido motivo de inúmeras publicações.

Definição

O X frágil é assim chamado porque esse cromossomo apresenta um sítio frágil na porção distal do seu braço longo. Sítios frágeis são características morfológicas dos cromossomos que foram definidos por Sutherland (1983) como pontos específicos propensos a ocorrência de quebras ou falhas caracterizadas por modificação de coloração de largura variável e geralmente envolvendo as duas cromátides.

Essa falha aparece exatamente no mesmo ponto no indivíduo ou em seus consangüíneos, obedece a modelo mendeliano de herança e a fragilidade pode determinar a produção de fragmentos, cromossomos partidos, figuras triradiais, etc. Vários sítios frágeis já foram descritos, principalmente autossômicos; porém, somente o sítio frágil Xq27.3 está inequivocamente associado a um fenótipo específico (Webb, 1991).

Por outro lado, até o momento, 77 condições ligadas ao X, cuja principal manifestação é retardo mental, já foram identificadas (Neri e col., 1992).

Epidemiologia

A freqüência da síndrome é elevada, sendo considerada a causa mais comum de retardo mental hereditário (Laird, 1987; Brown, 1989; Rousseau e col., 1991; Shapiro, 1991a; Shapiro e col., 1991c) e a segunda causa mais freqüente de retardo mental genético, perdendo apenas para a síndrome de Down (Townes, 1982; Rudelli e col., 1985; Mingroni-Netto e col., 1990). Na população geral, a prevalência de homens afetados é

estimada em aproximadamente 1/1250 e para homens transmissores é de 1/5000 (20% dos homens que herdam o cromossomo X frágil não o expressam), dando um total aproximado da prevalência de 1/1000. A prevalência de mulheres transmissoras é de aproximadamente 1/700 e de mulheres afetadas ao redor de 1/2000 (Brown, 1989). Webb e col. (1986), na Inglaterra, analisaram a incidência da SXF na população escolar e encontraram a taxa de 1/1360 para meninos e 1/2073 para meninas. Gustavson e col. (1986), na Suécia, estudaram a prevalência da síndrome a partir de meninos com retardo mental e calcularam que a incidência do Fra-X é de 1/1500 meninos. Turner e col. (1986) detectaram as seguintes taxas de prevalência da SXF na população escolar australiana: 1/2610 no sexo masculino e 1/4221 no sexo feminino.

A SXF ocorre em diversos grupos raciais e já foi encontrada na maioria dos países onde foi pesquisada (Sutherland, 1983).

No Brasil, Mingroni-Netto e col. (1990) estimaram a frequência da síndrome do X frágil numa população de retardados mentais e encontraram taxa semelhante à descrita em outros países: 8% dos indivíduos do sexo masculino e 4% daqueles do sexo feminino.

Genética

O modo de herança dessa síndrome é totalmente peculiar e único pois não é recessivo e nem dominante (Shapiro, 1991a), sendo diferente das demais doenças ligadas ao X (Sherman, 1985). Aproximadamente 20% dos homens que herdam o gene são portadores não afetados, freqüentemente referidos como “homens transmissores normais”. Ao redor de 50% das mulheres heterozigotas apresentam algum grau da doença, sendo 30% mentalmente retardadas. Entre as mulheres, aproximadamente metade das portadoras obrigatórias não expressa o cromossomo X frágil citogeneticamente. Ao contrário do que ocorre com outras doenças ligadas ao cromossomo X, as mães de todas as crianças afetadas são consideradas portadoras obrigatórias, e a prole comprometida nunca é resultado direto de mutação nova. Sherman e col. (1984) e Jacobs e col. (1986) sugerem que todas as mutações devem ocorrer no esperma.

Na tentativa de explicar as características peculiares do gene responsável pela SXF, Laird (1987;1991) propôs modelo no qual, através de processos de inativação e reativação do cromossomo X, apresenta as etapas necessárias para que os pacientes de ambos os sexos sejam afetados.

Citogenética

O diagnóstico citogenético do cromossomo X frágil é trabalhoso e requer experiência (Shapiro, 1991c). Para favorecer a expressão do sítio frágil, Sutherland (1977) demonstrou ser necessário cultivar linfócitos em meio cuja característica essencial é a deficiência em ácido fólico e timidina. Observou, também, que a adição de ácido fólico ou timidina ao meio de cultura inibia a expressão dos sítios frágeis.

Posteriormente, revisando o assunto, Sutherland (1979a, 1983) notou que outros fatores têm influência no aparecimento dos sítios frágeis sensíveis ao folato. Por exemplo, o metotrexate, um inibidor do metabolismo do folato, induz a expressão de sítios frágeis em meio que contém folato. Em culturas de linfócitos, a duração é importante para potencializar a expressão do X frágil. A duração ótima é de 3 a 4 dias, pois em culturas mais longas a qualidade da preparação e a frequência da expressão diminuem. Fatores como pH e

concentração de soro fetal no meio de cultura são discutíveis quanto a sua importância. A metionina também induz a expressão do X frágil por ser importante para o crescimento de linfócitos.

Investigações citogenéticas sobre a natureza de sítios frágeis podem ser feitas em linfócitos, fibroblastos ou células do líquido amniótico (Sutherland, 1979b). Um problema que surge, ao se examinar cromossomos com técnicas para a expressão de sítios frágeis, é a presença de falhas e quebras de cromátides que ocorrem em todas as culturas que crescem nessas condições especiais numa frequência maior do que em meios completos. Existem locais preferenciais (“*hot spots*”) onde ocorrem essas falhas como 3p14, 6q26 e 16q23. Diferenciam-se dos sítios frágeis por ocorrerem raramente em mais do que 3-4% das metáfases, não serem herdados e não produzirem a clássica configuração trirradial dos sítios frágeis. Podem, contudo, mimetizar os sítios frágeis e, particularmente, a lesão 6q26 pode lembrar o X frágil.

Em geral, os sítios frágeis são vistos em 10-40% das metáfases analisadas, dificilmente ultrapassando 50% se os linfócitos forem cultivados sob boas condições entre os indivíduos do sexo masculino. No sexo feminino, a expressão dessa anomalia citogenética também é bem variável mas, em geral, costuma ser menos frequente do que entre os homens (Howard-Peebles, 1980). Essa variação está, aparentemente, associada a fatores como a idade e às manifestações fenotípicas, além das alterações que podem ser atribuídas às próprias condições de cultura, conforme se mencionou anteriormente. Sugere-se que o X frágil seja detectado em 4% ou mais das metáfases para que o indivíduo seja considerado como portador da anomalia (Jacky e col., 1991).

Genética molecular e diagnóstico pré-natal

A análise de segregação da SXF revelou taxa de 20% de homens normais (Sherman, 1985). Esse achado prevê que, em aproximadamente 20% dos filhos de mulheres portadoras, não houve penetrância. Esses filhos podem transmitir a mutação para suas filhas que, então, poderão ter filhos afetados, daí a denominação de homens transmissores normais. Tais indivíduos são fisicamente normais e, em geral, negativos ao exame citogenético. Até recentemente não havia como identificar esses homens, o que vem sendo possível através do uso de marcadores de DNA (Brown e col., 1991), confirmando a previsão de aproximadamente 20% de homens nos quais não houve penetrância.

O diagnóstico pré-natal da SXF data de 1981, quando foi conseguido por meio de amostra de sangue fetal e cultura de linfócitos (Webb e col., 1981). Isso foi seguido pelo relato de Jenkins e col. (1981) a respeito da possibilidade de se realizar o diagnóstico pré-natal utilizando cultura de células do líquido amniótico. Shapiro e col. (1982) registraram o primeiro diagnóstico pré-natal de X frágil num feto masculino, usando esse tipo de cultura. O diagnóstico pré-natal também pode ser tentado através da análise citogenética de células das vilosidades coriônicas, que ainda deve ser considerada experimental (Shapiro e col., 1991b). Recentemente, novos métodos de análise direta de DNA foram propostos para o diagnóstico pré-natal (Rousseau e col., 1991; Sutherland e col., 1991).

No futuro, a análise citogenética será relegada a segundo plano pois os testes diagnósticos de análise direta de DNA prometem maior confiabilidade e eficiência (Shapiro, 1991a). Com o melhor entendimento dos mecanismos moleculares fisiopatogênicos básicos, será possível identificar precocemente famílias de risco e oferecer-lhes aconselhamento genético mais preciso. Os diagnósticos pré-natais deverão ser mais confiáveis

e há, ainda, a possibilidade, como para as anomalias gênicas de um modo geral, de intervenção terapêutica a nível molecular com subsequente correção ou prevenção da doença.

O gene do X frágil foi recentemente identificado e denominado FMR-1 (Verkerk e col., 1991). Sabe-se agora que o defeito molecular envolvido na SXF inclui a amplificação da seqüência CGG (Kremer e col., 1991; Yu e col., 1991) e a metilação anormal do DNA (Oberlé e col., 1991; Devys e col., 1992; Malmgren e col., 1992). Assim, com a recente identificação do gen FMR-1, a análise direta de DNA para mutações de X frágil é atualmente possível. A mutação está relacionada à presença de regiões de DNA que contêm seqüências instáveis de CGG dentro do gen FMR-1 (Oberlé e col., 1991; Yu e col., 1991; Knight e col., 1992). A região de instabilidade no DNA aumenta gradualmente em comprimento e em grau de instabilidade, em sucessivas gerações, até o ponto crítico ser alcançado onde o gen não consegue mais funcionar corretamente. A consequência dessa instabilidade genética é a manifestação clínica da SXF (Cochaux e col., 1992; Papp e col., 1992; Staley e col., 1992). Há muitos dados ainda não totalmente elucidados em relação à genética molecular. No entanto, o caminho para a compreensão completa dos fenômenos moleculares vem sendo percorrido rapidamente.

Características clínicas e comportamentais

A variabilidade fenotípica está bem documentada na SXF (Sutherland, 1983; Johnson e col., 1991). Existem, todavia, alguns achados consistentes que podem levantar a suspeita clínica, tais como, face alongada, fronte proeminente, pavilhões auriculares grandes e, no sexo masculino, o aumento do volume testicular, principalmente após a puberdade (Turner e col., 1980). Outras características físicas seriam: nariz de base alargada, hipoplasia da região média da face, prognatismo, obesidade com distribuição feminina de gordura no sexo masculino, dermatóglifos anormais, prega simiesca, postura encurvada, blefarospasmo e estrabismo (Finelli e col., 1985; Cronister e col., 1991; Hagerman e col., 1991; Laing, 1991).

Algumas anormalidades comportamentais também podem sugerir o diagnóstico. Aversão ao tato e fala perseverativa são as manifestações mais comuns, segundo Hagerman e col. (1991). Timidez inicial e ausência de contato ocular seguidos de amizade e verborréia com ecolalia são as principais características de personalidade descritas por Laing e col. (1991). Vieregge e Froster-Iskenius (1989) encontraram comportamento tímido, agradável e amigável na maioria de seus pacientes. Outros dados seriam: hiperatividade, movimentos estereotipados de mãos, mordedura de mãos levando a calosidades, e fala repetitiva e com entonação anormal (Townes, 1982; Cronister e col., 1991; Johnson e col., 1991; Sudhalter e col., 1991). O comportamento parece melhorar com a idade (Borghgraef e col., 1987; Johnson e col., 1991).

Hagerman e col. (1991) propõem lista com 13 traços físicos e comportamentais típicos da SXF: retardo mental, hiperatividade, déficit de atenção, aversão ao tato, movimentos estereotipados de mãos, mordedura de mãos, contato visual pobre, fala perseverativa, hiperextensibilidade articular, pavilhões auriculares proeminentes, testículos grandes, prega palmar simiesca e história familiar de retardo mental.

Sudhalter e col. (1990) sugerem explicação para justificar o comportamento lingüístico perseverativo, onde os desvios manifestados poderiam ser sintomas de problemas com a recuperação das palavras (*“word retrieval”*). Assim, a linguagem repetitiva observada no Fra-X seria uma estratégia para “ganhar tempo”, enquanto os pacientes processam a fala ou buscam a palavra correta para expressar.

Vários comportamentos apontados acima correspondem a traços autistas, tais como: ausência de contato ocular, movimentos e fala estereotipados, hiperatividade e mordedura de mãos. Alguns autores apontam para a associação de autismo e SXF (Blomquist e col., 1985; Brown, 1989; Johnson e col., 1991), pois algumas características autistas estão presentes em quase todos os pacientes portadores da síndrome (Vieregge e Froster-Iskenius, 1989).

Reiss e Freund (1990b, 1992) encontraram em seus pacientes masculinos portadores da SXF, vários dos critérios diagnósticos para autismo especificados no DSM-III-R: jogo social anormal, comunicação não verbal acentuadamente anormal (aversão ao olhar, movimentos corporais estereotipados), comunicação verbal alterada (volume, velocidade, perseveração de palavras ou frases), e comportamentos motores repetitivos (abandar as mãos ou movimentos de rotação). Essa investigação apoiou a hipótese de que pacientes masculinos portadores da SXF manifestam traços comportamentais específicos do espectro de autismo.

Entretanto, Fisch (1992) questiona a associação de autismo com SXF.

Em sua opinião, esta associação pode refletir a ocorrência de deficiência mental que geralmente acompanha autismo.

Achados neurológicos

Deficiência mental existe em praticamente todos os pacientes masculinos que expressam o gene, isto é, em 80% dos homens portadores. O grau de deficiência mental varia de leve a profundo, mas geralmente está entre moderado a severo na maioria dos pacientes (Wisniewski e col., 1985; Brown, 1989; Vieregge e Froster-Iskenius, 1989). Parece haver declínio na performance intelectual dos homens com o avançar da idade (Borghgraef e col., 1987; Brown, 1989; Fisch e col., 1991; Johnson e col., 1991). Os autores são unânimes em afirmar que as mulheres são muito menos comprometidas que os homens (Sutherland, 1983; Mizejeski e col., 1986; Von Flindt e col., 1991; Wisniewski e col., 1991), sendo que apenas 30% das portadoras apresentam deficiência mental, geralmente em grau menor do que em homens. Outros 20% costumam apresentar algum distúrbio de aprendizagem, e as demais são normais.

O desenvolvimento neuromotor costuma se dar de maneira normal ou pode haver ligeiro atraso. Entretanto, o desenvolvimento da fala é notoriamente atrasado (Finelli e col., 1985; Wisniewski e col., 1985; Borghgraef e col., 1987; Vieregge e Froster-Iskenius, 1989).

Finelli e col. (1985) encontraram os seguintes dados neurológicos: epilepsia e sinal de Babinski em 41%, incoordenação em 59% e hiperreflexia em 82%, além de atraso de fala com padrão de entonação anormal em todos os pacientes. Os pacientes epiléticos apresentavam crises tônico-clônicas generalizadas.

Vieregge e Froster-Iskenius (1989) acharam hipotonia como a anormalidade neurológica mais freqüente. Encontraram, também, sinais motores menores tais como marcha instável, incoordenação, desajeitamento e hiperreflexia. Outros dados foram: estrabismo, atraso de fala e epilepsia com crises generalizadas.

Wisniewski e col. (1985) tiveram como dado mais freqüente o atraso no desenvolvimento da fala, fato este encontrado em 27 dos seus 28 pacientes. Epilepsia foi vista em 25% da casuística, macrocefalia em três pacientes e microcefalia em apenas um deles. Sinais neurológicos menores estiveram presentes em 25 pacientes: incapacidade para pular num pé só, desajeitamento, hiperreflexia e hipertonia em dois deles. Dos

7 pacientes epiléticos, 5 apresentavam crises tônico-clônicas generalizadas e dois tinham crises parciais complexas. Todos os pacientes tiveram suas crises controladas com drogas antiepiléticas.

Prosseguindo nos estudos a respeito da síndrome do X-frágil, Wisniewski e col. (1991) analisaram 62 pacientes e encontraram atraso no desenvolvimento da fala em 100%, epilepsia em 23% (geralmente generalizada e de curso benigno) e sinais neurológicos sutis em 98%. Estes sinais consistiam de persistência de sincinesias, movimentos pseudocoreiformes de dedos estendidos, marcha instável e incoordenação. Nenhum sinal piramidal foi observado.

Musumeci e col. (1988) revisaram a literatura e concluíram que a epilepsia ocorre em média em 25,7% dos pacientes, sendo as crises tanto tônico-clônicas generalizadas quanto parciais. Em outro trabalho, Musumeci e col. (1991) ressaltaram a evolução benigna e a boa resposta aos anticonvulsivantes.

Achados neuropsicológicos

Miezejeski e col. (1986) avaliaram pacientes normais do sexo feminino e propuseram a existência de perfil cognitivo para esse grupo, pois seus resultados sugeriram haver déficit visuo-espacial e discalculia.

Kemper e col. (1986) também sugeriram haver déficit cognitivo específico entre mulheres portadoras do gene, chegando aos mesmos dados que Miezejeski e col. (1986).

Grigsby e col. (1987) apresentaram um paciente do sexo masculino portador do gene e com distúrbio de aprendizagem, no qual encontraram o mesmo padrão cognitivo descrito em mulheres. Concluem que déficit neuropsicológico envolvendo discalculia e dispraxia construcional pode ser visto em ambos os sexos, se bem que seja mais comum nas mulheres.

Crowe e Hay (1990) estudaram pacientes do sexo masculino e seus dados apoiaram a hipótese de que há distúrbio visuo-espacial na SXF.

Brainard e col. (1991) acharam os mesmos padrões já registrados para o sexo feminino, que incluem performance comprometida nas provas de aritmética, seqüência numérica e blocos do WISC.

Von Flindt e col. (1991) sugeriram que o componente de memória imediata das tarefas pode ter maior significado do que o desempenho visuo-espacial nos déficits observados em suas pacientes.

Em pacientes do sexo masculino, o dado neuropsicológico mais comumente referido na literatura é o distúrbio do déficit de atenção (Vierregge e Froster-Iskenius, 1989; Johnson e col., 1991; Wisniewski e col., 1991).

Mais recentemente, Mazzocco e col. (1992) observaram que alguns traços comportamentais e cognitivos presentes nos indivíduos portadores da SXF, tais como, hiperatividade, impulsividade, dificuldade de atenção, fala e comportamento perseverativos, e fala compulsiva, podem ser explicados por déficits frontais. Analisaram 10 mulheres portadoras da SXF e encontraram evidência de limitação em resolver problemas e em flexibilidade mental, habilidades também monitoradas pelos lobos frontais.

Steyaert e col. (1992) testaram 11 mulheres transmissoras e encontraram atenção comprometida e modo impulsivo de completar os testes. Concluíram que o perfil cognitivo do grupo estudado é semelhante ao perfil dos meninos afetados. Sugerem a existência de disfunção do eixo retículo-talâmico para explicar as alterações.

Exames complementares

Musumeci e col. (1986, 1988) propuseram a existência de padrão eletrencefalográfico característico da SXF, pois encontraram atividade paroxística focal durante o sono lento, caracterizada por espículas temporais mono ou difásicas de média ou alta amplitude. Outros autores, porém, não compartilham dessa idéia. Pelo contrário, afirmam não haver padrão eletrencefalográfico específico ou tipos de crises que possam ser relacionados com a frequência da expressão do cromossomo X frágil, com o QI ou com as anormalidades neurológicas presentes na síndrome (Finelli e col., 1985; Wisniewski e col., 1985; Vieregge e Froster-Iskenius, 1989; Silveira e col., 1990).

Prosseguindo em seus estudos, Musumeci e col. (1991) observaram que há semelhança entre o padrão eletrencefalográfico encontrado no Fra-X, a evolução do quadro epiléptico e a síndrome epiléptica benigna da infância com espículas centro-temporais.

A tomografia computadorizada craniana não costuma mostrar qualquer anormalidade específica, sendo geralmente normal. Quando há alteração, esta se trata de discreta atrofia córtico-subcortical (Wisniewski e col., 1985; Musumeci, 1988; Vieregge e Froster-Iskenius, 1989).

Estudos neuroanatômicos com ressonância magnética nuclear foram realizados por Reiss e col. (1990a, 1991a, b). Os pacientes portadores da SXF de ambos os sexos demonstraram verme cerebelar menor e quarto ventrículo maior quando comparados ao grupo controle. Os autores também encontraram área temporal direita globalmente aumentada e ventrículos laterais maiores em seus pacientes. Sugerem que as anormalidades sejam secundárias à hipoplasia e não à atrofia do verme cerebelar.

Em nossa revisão bibliográfica, até a presente data, não encontramos referência a estudos metabólicos (PET) ou de perfusão cerebral (SPECT) na SXF.

Tratamento com ácido fólico

O tratamento com ácido fólico foi proposto por Lejeune (1982) e é controverso. Gustavson e col. (1985) encontraram efeito positivo tanto no comportamento quanto em habilidades motoras. Fisch e col. (1988) concluíram, por outro lado, que não há clara indicação de melhora tanto em comportamento quanto em QI com a administração de ácido fólico. Froster-Iskenius e col. (1986) sugeriram que o tratamento com folato não parece ser efetivo em adultos, mas talvez possa ter algum efeito em crianças de ambos os sexos. Nussbaum e Ledbetter (1989), em extensa revisão sobre a SXF, concluem que a terapia com ácido fólico não traz benefício real. Além disso, como o comportamento parece melhorar com a idade (Borghgraef e col., 1987), torna-se difícil a real apreciação do efeito medicamentoso.

Organização neurológica da atenção segundo M-Marsel Mesulam

(Mesulam, 1985a; Mesulam, 1985b; Weintraub e Mesulam, 1985)

Antes de falarmos diretamente sobre a organização neurológica da atenção, é necessário tecermos algumas considerações.

A avaliação das funções corticais superiores geralmente se baseia na análise de faculdades mentais como, por exemplo, memória, linguagem, atenção e habilidades espaciais.

É importante, porém, compreender que estas categorias tradicionais podem refletir abstrações por parte do examinador, e não a verdadeira realidade ao nível da organização cerebral. Por exemplo, funções mentais que parecem ser unitárias do ponto de vista psicológico (memória, atenção, etc.), geralmente estão longe de serem unitárias a nível da organização neural.

Para se entender a complexidade da organização funcional do comportamento deve-se traçar paralelo com a complexidade a nível da organização neural. Por exemplo, déficits comportamentais muito semelhantes podem surgir em consequência de lesões em partes completamente diferentes do cérebro. Uma explicação para isso é que comportamentos complexos tais como atenção dirigida devem ser organizados como redes cerebrais, que contêm vários componentes distribuídos, porém interconectados. O comprometimento de qualquer dos componentes individuais ou mesmo de suas interconexões pode dar origem a quadros semelhantes.

Assim como o desempenho de uma única tarefa pode ser prejudicada através de muitos mecanismos, várias tarefas cognitivas aparentemente independentes podem ser comprometidas por causa de prejuízo de um único componente comum a todas elas. Por exemplo, pacientes com nível diminuído de atenção ou pobre motivação podem mostrar déficits secundários em várias tarefas cognitivas complexas, tais como, cálculos mentais, memória, habilidades construtivas, etc. Seria um erro concluir que este padrão de comportamento implica no envolvimento de múltiplas faculdades cognitivas e, portanto, na presença de numerosas lesões em regiões anatômicas diversas.

Definição

O termo atenção é usado genericamente para designar o conjunto de mecanismos que selecionam uma parte dos estímulos que chegam ao sistema nervoso central e que deverá ocupar o centro da consciência.

O trabalho de atenção é parte da experiência diária. Orientação, exploração, concentração e vigilância são aspectos positivos da atenção, enquanto distração, impersistência, confusão e negligência refletem déficits de atenção. Assim, a atenção constitui o pré-requisito mais importante para a manifestação das funções corticais.

Definida desta maneira, fica evidente que a atenção não poderia representar um fenômeno unitário.

O estudo dessa função permite que o processo de atenção seja considerado como composto por duas grandes operações:

- A. Uma matriz, que regula a capacidade global de processamento de informação, eficiência de detecção, poder de focalizar, nível de vigilância e resistência à interferência. Este aspecto está relacionado ao

conceito de tónus da atenção e é geralmente associado aos mecanismos neurais do sistema reticular ativador.

- B. Um vetor, que regula a direção e o alvo da atenção em qualquer um dos espaços relevantes (isto é, extra-pessoal, semântico, visceral, etc.). Este aspecto da atenção está mais relacionado à atenção seletiva e é geralmente associado com elementos mais rostrais do neuroeixo, especialmente o neocórtex.

Esta dicotomia fisiológica é amplamente mesclada a nível comportamental, uma vez que a maioria dos comportamentos de atenção representa interação entre esses dois componentes. Alguns comportamentos, tais como a detecção de bips na tela de um radar, são muito dependentes do aspecto de matriz; enquanto outros, tais como a habilidade em focalizar numa conversação dentro de um ambiente com muitas conversas simultâneas, parecem privilegiar o aspecto vetor da atenção e os mecanismos corticais relacionados.

Causas e mecanismos

Há predileção para ocorrerem distúrbios da atenção em pacientes com doenças cerebrais multifocais, metabólicas e tóxicas. Isto talvez decorra do fato de que a atenção tenha pequeno “fator de segurança”, assim aparecendo como a principal dificuldade cognitiva quando houver comprometimento difuso do sistema nervoso central. Em outras palavras, inatenção pode ser o resultado de “disfunção cerebral mínima”, uma vez que esta disfunção distribui-se ao acaso. Os distúrbios da atenção também decorrem de lesões focais a nível do manto neocortical, principalmente no córtex heteromodal pré-frontal.

Uma característica comum ao córtex heteromodal de associação e à formação reticular é que cada um deles ocupa a ponta de uma cadeia de processamento de informação polissináptica. Acredita-se que as funções que dependem de cadeias polissinápticas sejam as mais vulneráveis às encefalopatias difusas e que a manifestação psicológica do envolvimento seja o distúrbio da atenção.

Biologia da matriz da atenção

Acredita-se que neocórtex, tálamo e tronco cerebral estejam unidos num emaranhado para a modulação da atenção e que os aspectos mais complexos dessa função sejam executados predominantemente pelos mecanismos corticais.

Sistema reticular ativador

A formação reticular do tronco cerebral possui muitas propriedades anatômicas e neuroquímicas consistentes com seu envolvimento em modular a matriz da atenção. O centro reticular do tronco não é rede neuronal indiferenciada; ao contrário, compõe-se de considerável número de subnúcleos, cada qual com características arquitetônicas individuais. Os neurônios reticulares recebem colaterais de um grande número de vias ascendentes e descendentes, possibilitando, assim, a integração de amplo espectro de informação neural.

Outro importante aspecto desses núcleos é que eles provêem as principais vias ascendentes colinérgicas e monoaminérgicas para o tálamo e neocórtex. Os núcleos do tegmento laterodorsal e pedunculopontinos contêm corpos celulares colinérgicos: acetilcolina pode ser considerada um neuromodulador que torna os neurônios mais responsivos aos impulsos que recebem. Assim, as vias colinérgicas ascendentes que se originam no centro reticular do cérebro desempenham papel modulador da excitabilidade de regiões

talâmicas e corticais, influenciando a capacidade global de processamento de informação do sistema nervoso. No ser humano, agentes anticolinérgicos podem resultar em severos estados confusionais nos quais a matriz da atenção é totalmente comprometida.

A região pontomesencefálica do tronco cerebral também provê inervação noradrenérgica e serotoninérgica para córtex e tálamo. As vias serotoninérgicas se originam dos núcleos da rafe mediana e as vias noradrenérgicas, dos núcleos do locus coeruleus. Sugere-se que a noradrenalina aumente a resposta pós-sináptica. Agentes que aumentam a atividade noradrenérgica central, tais como dextroanfetamina e metilfenidato, provocam o aumento da atenção em tarefas cognitivas.

Interações corticoreticulares: o relé talâmico

O tálamo age como o principal relé entre córtex e a formação reticular. Os núcleos talâmicos intralaminares recebem impulsos da formação reticular do tronco cerebral e repassam essas informações para todas as partes do neocórtex. O controle recíproco do córtex sobre essas vias ascendentes é mediado, em parte, pelos núcleos reticulares do tálamo, que recebem impulsos corticais e os transmitem para outros núcleos talâmicos. Além disso, o neocórtex envia projeções para todos os outros núcleos talâmicos e assim pode modular os efeitos das vias ascendentes reticulares.

Córtex, lobos frontais e atenção

Os lobos frontais parecem ser a região cortical mais intimamente relacionada à manutenção da matriz da atenção e são particularmente importantes na regulação do tono global da atenção. O córtex pré-frontal é responsável pelos aspectos mais complexos da atenção, como, por exemplo, a atenção dirigida. Assim, o córtex pré-frontal provavelmente contém um mapa motor para orientar e distribuir os movimentos exploratórios da atenção. Esse é o aspecto vetor da atenção que tem a capacidade de dirigir o foco da atenção.

O córtex pré-frontal estabelece ampla rede de conexões. Sabe-se que regiões paralímbicas enviam impulsos para o córtex pré-frontal e isso pode explicar como os neurônios dessa área cortical podem participar de aspectos motivacionais na iniciação de movimentos e na modulação de respostas. É muito provável que as áreas paralímbicas estejam envolvidas com a canalização da motivação, por exemplo, o giro do cíngulo parece desempenhar papel essencial em determinar a distribuição espacial da motivação no processo da atenção dirigida. Outra função das áreas paralímbicas é dar colorido especial às experiências. Por outro lado, o córtex pré-frontal envia conexões para essas áreas, o que se demonstra pela alteração de humor que pode ocorrer em lesões frontais.

O córtex pré-frontal desempenha, também, importante papel em aspectos do comportamento e personalidade. Esse assunto, porém, não será aqui abordado por fugir do propósito deste capítulo.

Pacientes com lesões dos lobos frontais costumam mostrar distração, perseveração, impersistência, susceptibilidade à intrusão e incapacidade para inibir respostas inapropriadas.

O distúrbio da atenção surge como o principal componente do quadro clínico nas seguintes doenças neuropsiquiátricas: distúrbio do déficit de atenção com hiperatividade, autismo e esquizofrenia.

Outra área cortical que desempenha papel de vetor da atenção é o córtex parietal posterior. Todavia, lesões de áreas parietais, principalmente em hemisfério direito, costumam causar negligência unilateral, que

representa condição na qual um aspecto vetor, a atenção sensorial dirigida, está severamente comprometido, embora o tônus global da atenção possa estar relativamente intacto.

Em resumo, quatro regiões cerebrais provêm rede neuronal integrada para a modulação da atenção dirigida. O córtex parietal posterior participa da função atenção através da percepção do espaço externo (aspecto sensorial); o córtex pré-frontal participa dirigindo, explorando, buscando e fixando a atenção, além de promover sua manutenção (aspecto motor); o componente límbico, giro do cíngulo, responsável pelos aspectos de motivação, regula a distribuição espacial da atenção que tenha relevância motivacional; e o componente reticular provê o nível subjacente de vigília (Mesulam, 1981; Mesulam, 1990).

A figura 1 mostra esquema das áreas neurológicas envolvidas no processo da atenção.

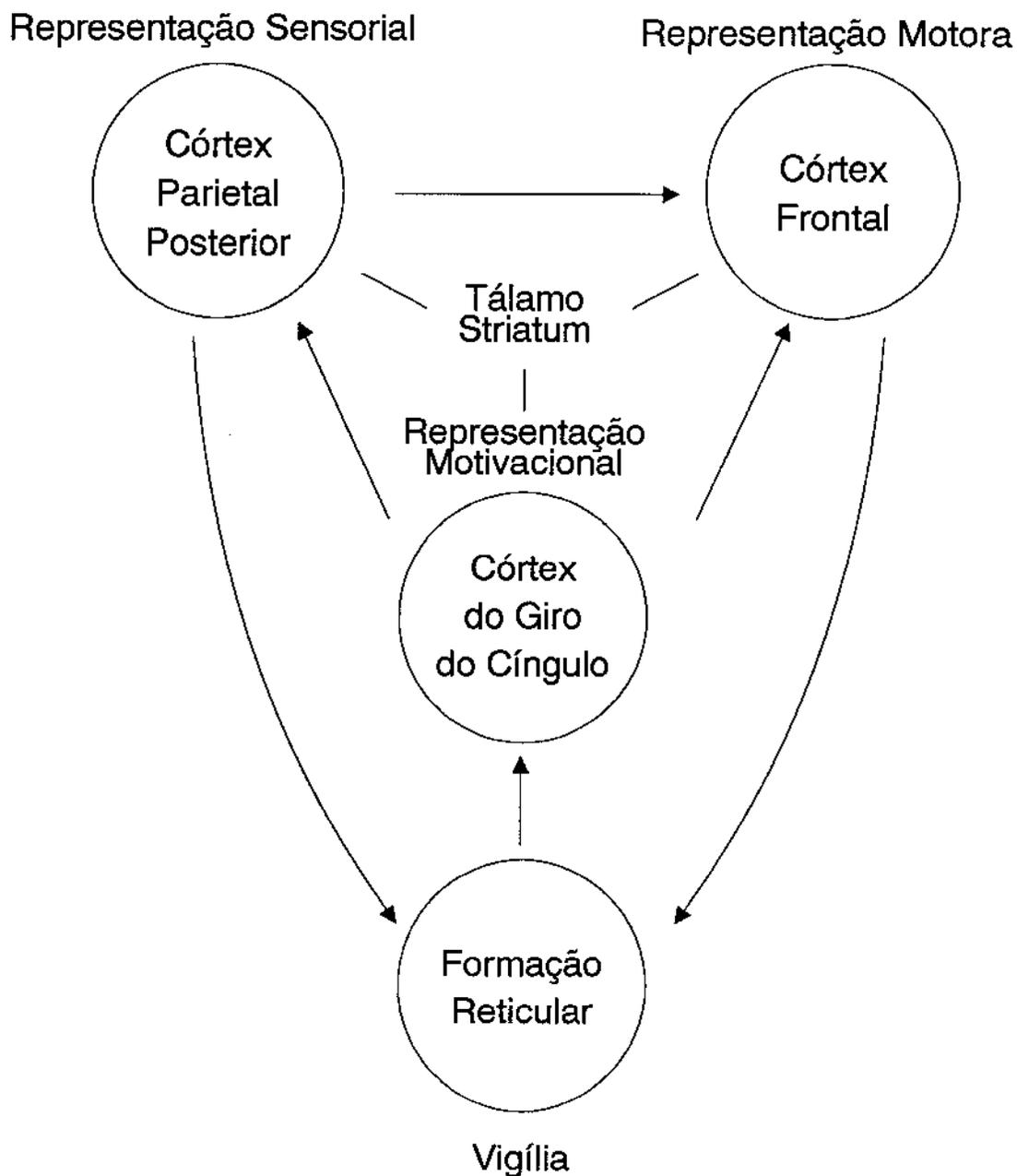


Figura 1 - Esquema da rede neuronal envolvida no processo da atenção.
(Retirado de: Mesulam, M-M. Principles of Behavioral Neurology. Philadelphia: F. A. Davis Company, 1985, p. 157.)

Aspectos neurológicos do autismo

Introdução

Autismo não é uma doença, mas sim faz parte do grupo dos distúrbios do desenvolvimento. Outras entidades desse grupo são retardo mental, paralisia cerebral, epilepsia e os distúrbios da aprendizagem (Nelson, 1991).

Autismo é uma síndrome definida por algumas características de comportamento que incluem interação social prejudicada, comunicação verbal e não-verbal e atividade imaginativa deficientes, e repertório de atividades e interesses acentuadamente restrito (Rapin, 1991). Como acontece com todas as síndromes clinicamente definidas, o autismo não tem uma única etiologia (Bauman e col., 1991). Algumas etiologias já são conhecidas, como a anormalidade do cromossomo X frágil e esclerose tuberosa, que são condições genéticas particulares (Folstein e Piven, 1991), além de rubéola congênita e várias doenças metabólicas (Rapin, 1991). Nelson (1991) salienta que as evidências disponíveis atualmente apontam para o fato de que as gestações de crianças que serão autistas mais freqüentemente apresentam problemas, sugerindo causa pré-natal para a maioria dos casos. Todavia, até o momento não há dados totalmente consistentes ou específicos para a etiologia do autismo. Por outro lado, o pensamento certa época corrente da determinação psicodinâmica do quadro foi completamente abandonado em favor da origem neurobiológica da síndrome (Bauman e col., 1991).

Os critérios para diagnóstico de autismo são comportamentais e os mais usados estão listados no Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais (Terceira Edição - Revista), ou, DSM-III-R (Anexo I).

Minshew e Payton (1988a) e Rapin (1991) apresentaram revisão extensa sobre as características clínicas do autismo. Salientaremos aquelas que comumente estão presentes na síndrome do X frágil. Do ponto de vista social, o dado mais proeminente e constante é o contato ocular pobre. Dificuldade em fazer amigos e em se relacionar com seus pares também é queixa freqüente. Quanto às atividades e interesses, movimentos estereotipados e repetitivos costumam ocorrer em alguns casos. No entanto, os traços autistas mais comumente descritos na síndrome do X frágil são aqueles decorrentes de distúrbio da comunicação e linguagem. Desse modo há, entre os autores, concordância praticamente universal de que atraso de fala é a queixa mais freqüente (Finelli e col., 1985; Wisniewski e col., 1985; Vieregge e Froster-Iskenius, 1989; Wisniewski e col., 1991). Outras características autistas presentes na SXF são fala perseverativa e, às vezes, fala com entonação anormal. Um dado fundamental salientado por Rapin é que virtualmente todas as crianças autistas têm algum tipo de distúrbio de atenção, sendo algumas hiperativas.

Bases neurobiológicas (anátomo-funcionais) do autismo

Há muito se desconfia da organicidade do autismo pois muitas crianças autistas demonstram anormalidades ao exame neurológico ou em exames complementares, tais como, eletrencefalograma, potencial evocado, tomografia computadorizada craniana, ressonância magnética e, mais recentemente, PET (positron emission tomography). Assim, estudos neuroanatômicos e de neuroimagem têm identificado as áreas do sistema nervoso central envolvidas no distúrbio e, com isso, alguns mecanismos foram propostos para explicar a neurobiologia do autismo. Apresentaremos, a seguir, resumo dessas evidências e das teorias propostas.

Estudos neuroanatômicos

Bauman (1991) revisou o assunto e comenta que várias regiões anatômicas do cérebro foram implicadas como fonte primária da patologia do autismo. Entretanto, essas propostas eram baseadas nos sintomas que caracterizam o distúrbio ou em achados tomográficos, geralmente não consistentes.

O primeiro estudo realmente elucidativo foi realizado por essa autora (Bauman, 1985), através de observações histoanatômicas (microscópicas) do cérebro de um homem autista de 29 anos, onde se observou haver número aumentado e tamanho diminuído dos neurônios da formação hipocampal, porções da amígdala, corpos mamilares e giro do cíngulo anterior. Essas áreas constituem grande porção do sistema límbico. Foram encontradas, também, anormalidades no cerebelo, com perda de células de Purkinje em neocerebelo e menor envolvimento em verme cerebelar. Prosseguindo em seus estudos, Bauman confirmou a redução na maturação de neurônios do hipocampo em autismo (Raymond e col., 1989).

Estudos neurofisiológicos

• Eletrencefalograma (EEG) e Epilepsia

Minshew (1991), em revisão sobre o assunto, observou que anormalidades eletrencefalográficas estão presentes em aproximadamente 40% das crianças autistas submetidas a um único EEG e em cerca de 65% quando vários exames são realizados. As alterações mais comuns são espículas ou ondas lentas focais ou difusas e atividade paroxística espícula-onda lenta. Qualquer região cortical pode ser comprometida, pois não há predileção por área ou hemisfério. Há maior frequência de EEGs anormais entre os pacientes mais severamente comprometidos. Estima-se que a ocorrência de epilepsia esteja ao redor de 25% a 35% em adultos jovens.

• Potenciais Evocados

Minshew (1991) também revisou os dados disponíveis sobre potenciais evocados em autismo e resumiu que os estudos neurofisiológicos da última década revelaram potenciais evocados auditivos de tronco cerebral e potenciais de média latência normais (Courchesne e col., 1984; Courchesne e col., 1989). As anormalidades registradas previamente foram atribuídas a erros metodológicos. Contudo, as alterações descritas em P300 auditivo parecem consistentes e evidenciam anormalidades neurofisiológicas bilaterais e simétricas do córtex de associação frontal e parietal. Sugere-se que essas anormalidades eletrofisiológicas sejam o resultado de estratégias de processamento cortical de informação auditiva menos eficientes ou de déficits nos mecanismos corticais para atenção seletiva.

Neuroimagem

• Estudos Metabólicos

Os primeiros estudos realizados com PET (*Positron emission tomography*) pareciam contraditórios (Minshew, 1991). No entanto, Horwitz e col. (1987, 1988) encontraram diminuição significativa no metabolismo dos lobos frontais e parietais de seus 14 pacientes autistas, além de alterações em tálamo, núcleo caudado, núcleo lenticular e ínsula. Os autores concluem que esses achados são compatíveis com interações funcionalmente prejudicadas entre as regiões frontais/parietais e neostriatum e tálamos, regiões que são responsáveis pela atenção dirigida.

Minshew e col. (1989) realizaram estudos metabólicos através da utilização de ATP e encontraram alterações nos lobos frontais de seus 5 pacientes, particularmente em córtex dorsal pré-frontal. Sugerem que esses achados metabólicos podem refletir integridade dendrítica anormal, o que pode se correlacionar com a disfunção clínica do córtex de associação.

Dessa maneira, esses autores supra-citados comentam que as anormalidades encontradas envolvem o circuito neuronal para atenção seletiva e propõem haver disfunção primária nos mecanismos corticais para a atenção seletiva.

- **Estudos neuroanatômicos por imagem**

Courchesne (1991) revisou o assunto e comentou que os estudos com tomografia computadorizada craniana em autismo não são consistentes, salientando que 15% dos pacientes costumam mostrar aumento dos ventrículos laterais.

Mas, exames de ressonância magnética nuclear (RM) vêm mostrando alterações cerebelares de maneira persistente, tanto em hemisférios quanto em verme cerebelar. O achado mais constante é a redução do verme posterior, isto é, dos lóbulos neocerebelares VI e VII (Courchesne e col., 1988). Esse autor comenta que há concordância entre os resultados de RM e os de autópsia. Salienta, também, que os seus achados apontam para o fato de as alterações dos lóbulos vermianos VI e VII resultarem de hipoplasia do desenvolvimento e não decorrerem de atrofia ou deterioração após completo desenvolvimento. Afirma, ainda, que nenhuma outra área do sistema nervoso central, além do cerebelo, tem sido tão consistentemente apontada como anormal em autismo.

Prosseguindo, Courchesne e col. (1988) sugerem que o desenvolvimento neocerebelar anômalo pode, potencialmente, afetar a cognição de duas maneiras. Em primeiro lugar, dano ao neocerebelo poderia prejudicar diretamente as funções cognitivas a ele atribuídas. Em segundo, através das conexões diretas com tronco cerebral e tálamo, os circuitos neocerebelares podem afetar sistemas envolvidos em atenção, iniciação comportamental, etc.

Há evidências de que o córtex neocerebelar estabelece conexões com todos os níveis do sistema reticular ativador ascendente. Os autores finalizam, comentando que o evento que promove o distúrbio da migração de células de Purkinje para o verme posterior poderia também afetar a neurogênese que ocorre ao mesmo tempo em parte do sistema límbico (formação hipocampal, porções do septo e da amígdala).

Teorias propostas

Assim, diante das evidências supra-citadas, três mecanismos têm sido propostos para explicar a neurobiologia do autismo: disfunção nos mecanismos corticais para atenção seletiva secundária às projeções ascendentes anormais do cerebelo e tronco cerebral (Courchesne e col., 1988; Courchesne e col., 1989); disfunção nos mecanismos límbicos para aquisição de informações, isto é, memória (Bauman e Kemper, 1985; Raymond e col., 1989); e disfunção no processamento de informação pelo córtex de associação e sua rede de conexões (Minshew e Payton, 1988b).

A primeira descrição de pacientes do sexo masculino com retardo mental familiar data de 1943, quando os autores sugeriram que se tratasse de distúrbio ligado ao cromossomo X. Foi, entretanto, a partir de 1977, quando Sutherland descobriu o meio necessário para a indução do aparecimento do sítio frágil no cromossomo X, que a SXF vem chamando a atenção de diversos pesquisadores. Tem-se observado, desde então, a ocorrência também no sexo feminino, se bem que menos frequente. A partir da última década, a SXF vem sendo reconhecida como a causa hereditária mais comum de deficiência mental.

Em se tratando de afecção com envolvimento neurológico onde várias frentes de estudos necessitavam ser elucidadas ou complementadas no seu entendimento mais aprimorado, decidimos investir nesta pesquisa, delineando, em uma primeira etapa, alguns aspectos neurológicos pouco trabalhados pelos diferentes autores internacionais. Em etapa conjunta, investimos na complementação com estudos laboratoriais de ponta, identicamente pouco presentes na literatura mundial, e coincidente à implantação de laboratório avançado em estudos dinâmico-funcionais na UNICAMP.

Dessa forma, envidamos todo nosso esforço científico na proposta de avançar os conhecimentos neurológicos em um grupo de pacientes com diagnóstico confirmado da SXF, atendidos regularmente nos ambulatórios de Neurologia Infantil. Utilizamos os recursos de imagem para a melhor compreensão das funções corticais superiores desses pacientes.

II

Objetivos

- 1** Descrever uma bateria de avaliação neuropsicológica para aplicação na infância.
- 2** Avaliar os aspectos neurológicos, comportamentais e neuropsicológicos em um grupo de pacientes portadores da síndrome do X frágil.
- 3** Através dos achados da avaliação neuropsicológica e dos exames complementares (EEG, RM e SPECT), procurar relacionar os circuitos neurológicos envolvidos na síndrome do X frágil.

III

Casuística e Metodologia

Foram estudados, na presente pesquisa, 11 pacientes portadores da síndrome do X frágil matriculados no Ambulatório de Neurologia Infantil do Departamento de Neurologia (DN) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). A comprovação diagnóstica através da técnica citogenética foi realizada no Departamento de Genética Médica da FCM-UNICAMP.

Os dados de identificação do grupo de pacientes estudados estão expostos na Tabela I, constando de 5 famílias. Família I: pacientes 1 e 2, irmãos e primos dos pacientes 3, 4, 5 e 6, irmãos entre si, que compõem a família II. Os pacientes 7 e 8 também são irmãos e compõem a família III, assim como os pacientes 9 e 10 formam a família IV. O paciente 11 não pertence a nenhuma das famílias anteriores e é o único componente da família V.

Em relação à idade dos pacientes da presente pesquisa, a menor idade foi de 8 anos e o paciente de maior idade tinha 19, sendo a média de 13 anos.

Os detalhes relevantes sobre cada paciente são apresentados no Anexo II.

Critérios de inclusão:

- Indivíduos com diagnóstico citogenético da síndrome do X frágil e que freqüentassem os ambulatórios de Neurologia Infantil do DN da FCM-UNICAMP;
- Indivíduos em faixa etária pediátrica ou acima, desde que fosse irmão de criança acometida.

Tabela I
Síndrome do X Frágil - Dados de Identificação

Caso Número	Nome	Família	Sexo	DN	IC (anos)	Raça	Procedência	Antecedentes Gestacionais
1	RO	I	M	27/09/1971	19	B	Jundiaí	Anóxia Neonatal
2	JRO	I	M	30/05/1980	11	B	Jundiaí	Normal
3	MeP	II	F	02/12/1971	18	B	Jundiaí	Normal
4	MarP	II	F	10/02/1975	15	B	Jundiaí	Normal
5	MiP	II	M	13/05/1981	9	B	Jundiaí	Aborto Iminente
6	MauP	II	M	23/08/1978	12	B	Jundiaí	Aborto Iminente
7	LP	III	M	21/01/1983	8	B	Campinas	Anóxia Neonatal
8	AP	III	M	28/10/1974	16	B	Campinas	Prematuridade Anóxia Neonatal
9	RoTL	IV	M	24/06/1977	15	B	Jundiaí	Pré-Eclâmpsia Aborto Iminente
10	RaTL	IV	M	30/09/1982	10	B	Jundiaí	Pré-Eclâmpsia
11	AAL	V	M	14/11/1981	11	B	Aguaí	Normal

M = Masculino; F = Feminino; DN = Data de Nascimento; IC = Idade Cronológica na época do exame neuropsicológico; B = Branca

Avaliação clínica e neurológica

Em todos os pacientes, os tamanhos dos pavilhões auriculares, das faces e das frentes foram avaliados subjetivamente, com base nos dados da literatura. A mensuração dos testículos foi realizada por profissional do Departamento de Genética Médica, utilizando-se a fórmula: $\text{volume} = \pi/6 \times \text{comprimento} \times \text{largura}$ (Cantú e col., 1976). Os valores obtidos foram comparados com os expostos na figura 2 (Jones, 1988).

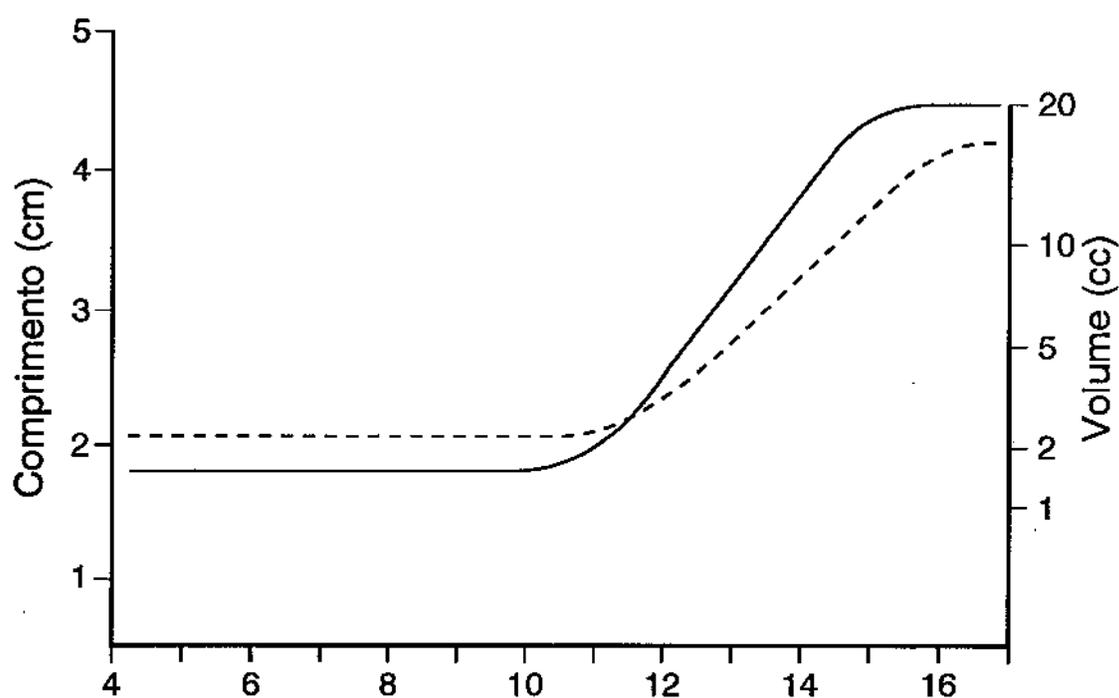


Figura 2 - Crescimento testicular em comprimento, adaptado de padrões normais do volume testicular (linha sólida dos dados de A. Prader, Zurich; linha interrompida dos dados de A. Laron e F. Zilka: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 29:1409, 1969).

(Retirado de: Jones, K. L. - *Smith's recognizable patterns of human malformations*. 4th Ed., W. B. Saunders, 1988.)

Exame neurológico

O exame neurológico foi realizado segundo as normas do roteiro utilizado na Disciplina de Neurologia Infantil do DN da FCM-UNICAMP.

Características da fala e avaliação comportamental

Características da fala

As características da fala foram avaliadas pela própria autora, considerando-se os dados fornecidos pela literatura (Finelli e col., 1985; Wisniewski e col., 1985; Borghgraef e col., 1987; Vieregge e Froster-Iskenius, 1989; Johnson e col., 1991; Hagerman e col., 1991; Sudhalter e col., 1991).

Avaliação comportamental

Os traços autistas foram registrados a partir da observação pessoal de cada paciente. Para tal procedimento foram considerados os dados fornecidos por diversos autores (Blomquist e col., 1985; Borghgraef e col., 1987; Brown, 1989; Johnson e col., 1991), além daqueles presentes no DSM-III-R (Anexo I).

Epilepsia

As crises epiléticas foram catalogadas segundo a Classificação Internacional de Crises Epiléticas de 1981.

Avaliação neuropsicológica

A avaliação neuropsicológica obedeceu aos critérios adaptados da publicação de Weintraub e Mesulam, 1985.

A Matriz da atenção (concentração, vigilância, perseveração e inibição à resposta)

1 Batida de dedos na mesa.

Pode ser feita de duas maneiras:

- a** Para testar a persistência ou não em manter determinados comportamentos por período prolongado de tempo, solicita-se que o paciente bata os dedos na mesa continuamente até o comando do examinador para interromper as batidas. Se houver impersistência, o paciente terá dificuldade em manter as batidas.
- b** Para testar a existência ou não de perseveração, o examinador dá determinado número de batidas na mesa e solicita ao paciente que faça o mesmo. Se houver perseveração, o paciente manterá as batidas indefinidamente.

2 Teste de recitação seriada.

Para testar persistência ou perseverança em manter a atenção, isto é, concentração, o examinador solicita ao paciente que recite seriadamente os dias da semana, meses do ano ou conte de um a 20 (sequência seriada numérica). Se houver impersistência, o paciente não manterá a tarefa até o fim e poderão aparecer sinais de perseveração, repetindo fixamente o mesmo dígito, dia ou mês.

3 Teste de seqüência alternada - modalidade motora.

Para testar resistência à interferência e inibição à resposta, o examinador solicita ao paciente que realize seqüência de três movimentos consecutivos com as mãos: bater palmas, cerrá-las e abri-las, a seguir. A quebra da seqüência apropriada e a tendência a repetir o mesmo movimento indicam a falência do teste.

B Memória

- 1 Memória retrógrada ou remota. Testa-se informalmente interrogando o paciente a respeito de fatos corriqueiros de sua vida passada como: o que comeu ontem; aonde foi no último fim-de-semana; onde passou as últimas férias e em que escola estudou o ano passado.
- 2 Memória anterógrada.

Imediata. As seqüências (de dígitos, palavras ou sentenças) testam tanto memória imediata quanto o nível da atenção.

- Seqüência de dígitos:

2-3-7; 3-5-6-8; 2-4-5-9; 1-3-7-8-10

- Seqüência de palavras:

sapato, brinquedo, cadeira

gato, roupa, lixo, papel

lata, prato, janela, lápis

casa, relógio, boneca, nariz, escova

- Sentenças:

Os meninos jogam bola na rua.

A professora não gosta que eu falte na escola.

Retardada. Testa-se a retenção da memória após 30 minutos de o fato ter sido introduzido. Isto pode ser feito da seguinte maneira: conta-se uma pequena e simples estória, certifica-se de que foi entendida através da repetição imediata e pede-se para repeti-la novamente, após intervalo de 30 minutos.

Para o presente estudo, contamos a seguinte estória:

“Maria ganhou uma boneca no Natal. No dia seguinte, o irmão de Maria quebrou a boneca sem querer. Maria chorou tanto que os pais prometeram dar uma nova boneca no aniversário”.

C Linguagem

- 1 Fala espontânea.
- 2 Compreensão da linguagem oral. Pode ser testada através da observação das respostas dadas pelo paciente a comandos simples, tais como: feche os olhos, bata palmas, mostre a língua, levante seu braço, ande até a porta, levante-se, etc.
- 3 Repetição. Já testada no item **Memória**.

4 Nomeação.

- a O examinador aponta para objetos comuns, cores, formas e partes do corpo, solicitando que o paciente os nomeie.
- b Orientação direita-esquerda. O examinador solicita que o paciente mostre o lado direito e o esquerdo no próprio corpo e no examinador.

5 Leitura e escrita. Testa-se através da apresentação de algumas palavras ou sentenças, tais como:

caneta, dado, flor, mamadeira

o gato corre atrás do rato

as galinhas botam ovos

D Praxias

1 Praxia bucofacial. O examinador solicita ao paciente que execute simples movimentos em resposta a comandos:

ponha a língua para fora, mostre-me como você faz para apagar velinhas, faça de conta que você está com tosse.

2 Praxia de membros. O examinador solicita ao paciente que execute simples movimentos em resposta a comandos:

dê tchau com as mãos, faça de conta que você está escovando os dentes, faça de conta que você está penteando os seus cabelos, faça de conta que você está cortando papel com uma tesoura, bata palmas.

Prova do polegar nos dedos.

3 Praxia do corpo. Testa-se através de comandos para executar atos que envolvam o corpo todo:

levante-se, dê uma volta em torno de si e sente novamente.

O exame das praxias pode ser completado, solicitando-se ao paciente que imite alguns gestos feitos pelo examinador e que monte uma torre com cubos.

E Gnosias

1 Gnosia auditiva. Já testada durante a realização das provas para avaliação da compreensão da linguagem e durante a fala espontânea.

2 Gnosia visual.

De objetos.

O examinador solicita que o paciente mostre determinados objetos nomeados pelo examinador.

De cores.

O examinador solicita que o paciente dê as cores de diferentes objetos apontados.

De partes do corpo.

O examinador solicita que o paciente aponte determinadas partes do corpo.

- 3 Estereognosia. O examinador coloca objetos simples nas mãos do paciente, tais como, lápis, borracha, anel, tampa de caneta e chave, solicitando que os objetos sejam identificados e nomeados, um de cada vez.

F Tarefas complexas

- 1 Cálculo. O examinador deverá respeitar o nível escolar do paciente. Se possível, solicitar ao paciente que realize cálculos simples, tais como:

$$2 \times 6 = ? \quad 9 - 3 = ? \quad 5 + 8 = ?$$

- 2 Função construtiva. O examinador solicita que o paciente realize determinados desenhos apresentados como modelo. O nível de complexidade pode ir aumentando, segundo a capacidade de realização do paciente. Inicia-se com a figura de um círculo e de um quadrado, passando-se, a seguir, para a figura de um losango, de um cubo e de um relógio.
- 3 Função espacial. Teste dos quatro traços (Guerreiro e Moura-Ribeiro, 1991) (Figura 3). O examinador apresenta o modelo e solicita que o paciente o copie.
- 4 Distribuição espacial da atenção. O examinador apresenta cartão com figuras dispostas ao acaso (Figura 4) e solicita que o paciente risque todos os círculos (ou “bolinhas”).

Procedimentos metodológicos

O exame neuropsicológico foi realizado em várias sessões de 45 minutos cada, numa sala do ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas (HC) da UNICAMP, na presença exclusiva do investigador.

É importante esclarecer que as dificuldades comportamentais dificultaram as avaliações. Na constatação da presença de resistência à interação com o examinador, a avaliação era interrompida. Quando em uma determinada sessão havia satisfatória interação, algum elemento lúdico era colocado à disposição, procurando-se aproveitar a oportunidade para avaliação qualitativa, a tal ponto que foi possível observar atos práticos, condições gnósicas, compreensão, etc. Não houve intenção de se aplicar os testes quantitativamente. Não se considerou o tempo gasto na execução das tarefas; não se considerou o número de tentativas feitas pelo paciente para a conclusão de determinadas etapas; não se considerou a insistência do examinador em repetir os comandos.

Exames complementares

Citogenética

Todos os indivíduos deste estudo foram submetidos à realização do exame de cariótipo com pesquisa de sítio frágil do cromossomo X em Xq27.3, segundo técnica utilizada pelo laboratório de citogenética do Departamento de Genética Médica da FCM-UNICAMP. A pesquisa foi feita a partir de cultura de linfócitos

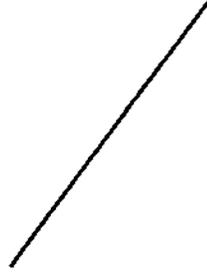
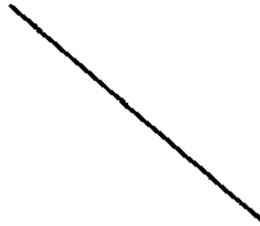


Figura 3 - Teste dos quatro traços. Quatro traços de 4,5 cm dispostos equidistantemente em diferentes orientações espaciais. Solicita-se ao paciente que os copie.

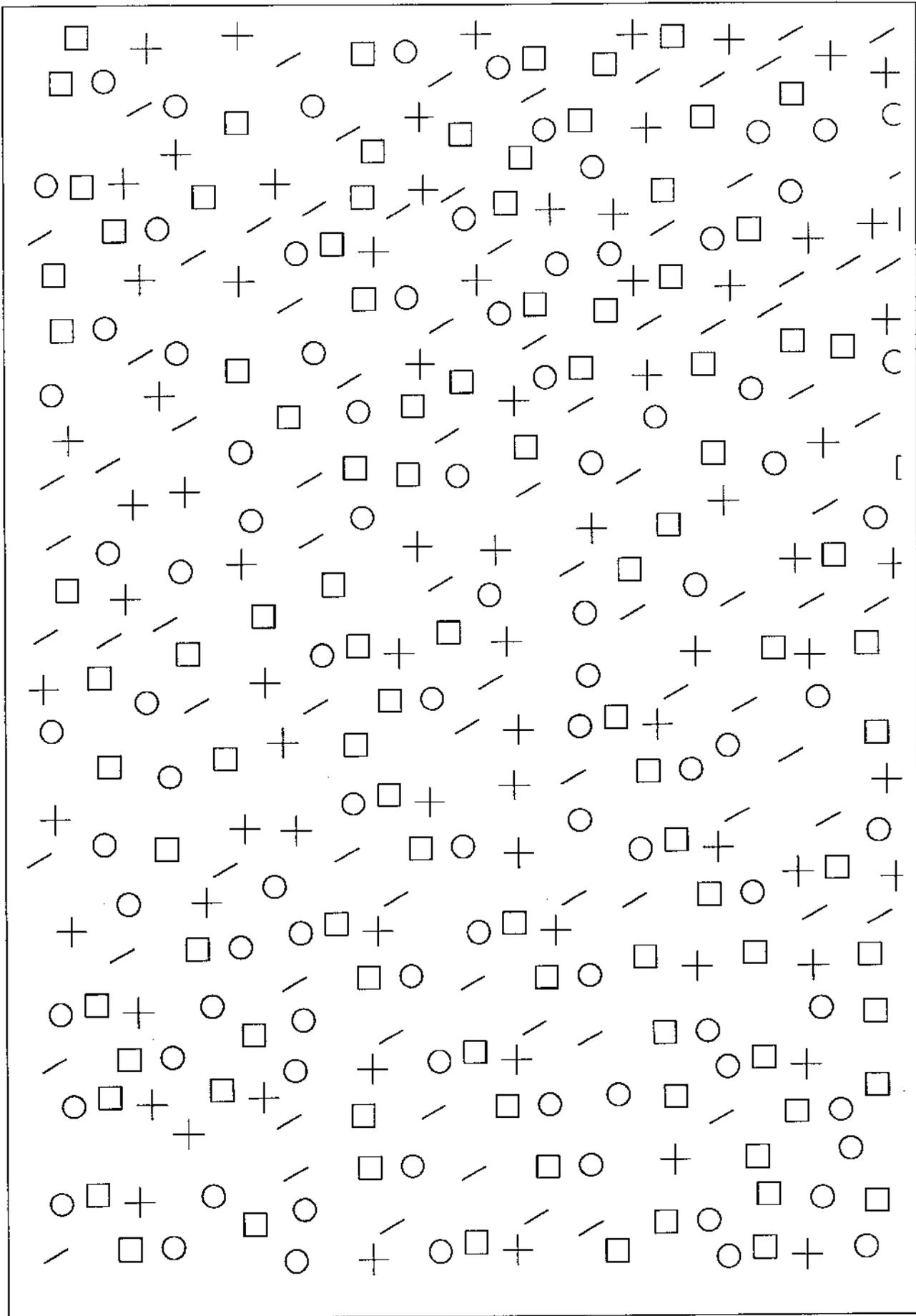


Figura 4 - Distribuição espacial da atenção. Canhão com figuras dispostas ao acaso. Solicita-se ao paciente que risque todos os círculos (ou "bolinhas").

do sangue periférico, com duração média de 90 horas, em meio 199 sem ácido fólico CULTILAB, suplementado com trimetoprim, além de soro fetal bovino na proporção de 5% e fitohemaglutinina CULTILAB. Após coloração usual com Giemsa (MERCK), foram analisadas, em geral, 100 metáfases nos pacientes do sexo masculino e 200 nos do sexo feminino. Frente a um cromossomo do grupo C com sítio frágil em porção distal do braço longo, fotografava-se a metáfase e procedia-se a técnica de bandamento G, para confirmar se a alteração estava localizada no cromossomo X e na região q27.3 (Figura 5).

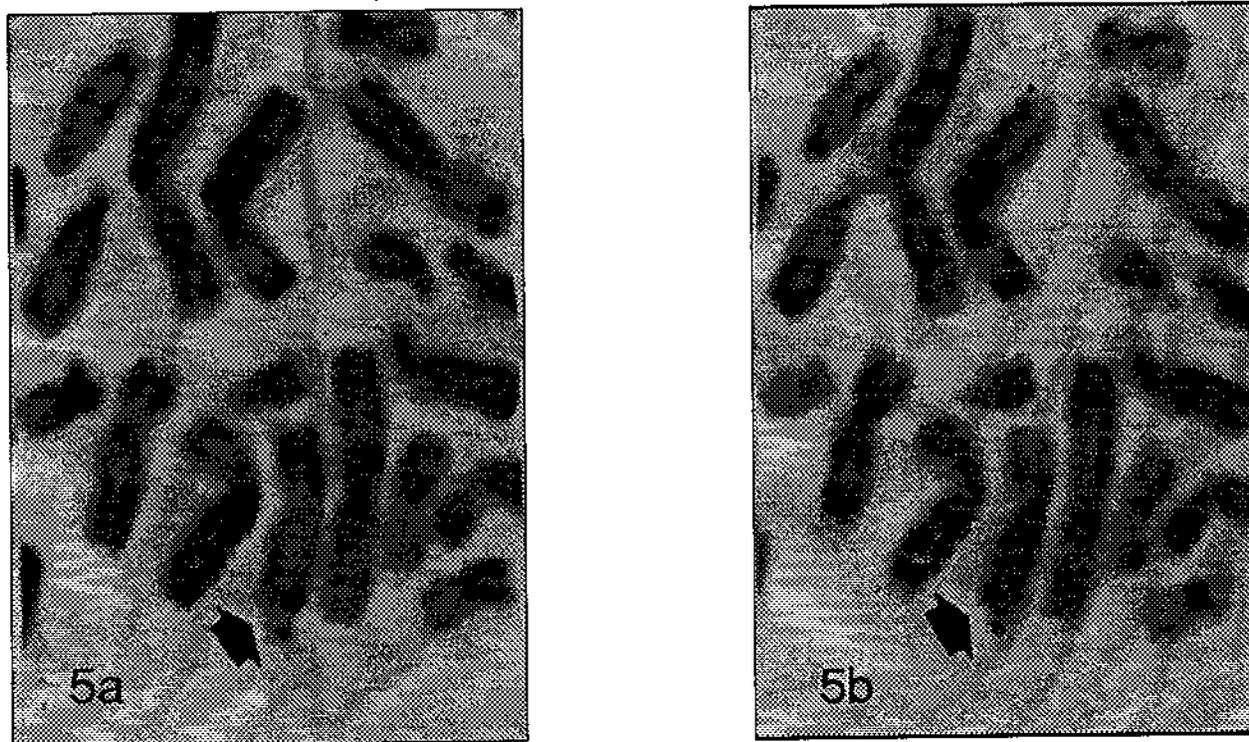


Figura 5 - A figura mostra uma metáfase na qual se distingue com a flecha a região q27.3 do cromossomo X (sítio frágil). Em 5a foi realizada a coloração usual e em 5b a coloração em Banda G.

Exames neurofuncionais e de imagem

Os pacientes foram submetidos ao estudo da eletrogênese cerebral através do eletrencefalograma (EEG) no Setor de Neurofisiologia Clínica do HC da UNICAMP; SPECT (single photon emission computerized tomography), no Setor de Medicina Nuclear da mesma faculdade; e ressonância magnética nuclear (RM) no Serviço de RM do HC da Universidade Estadual de São Paulo (USP).

EEG

Os traçados eletrencefalográficos foram realizados em cada paciente obedecendo às normas internacionais para colocação de eletrodos "Sistema 10-20" (Jasper, 1958). Os aparelhos utilizados eram da marca Berger e possuíam 8 ou 16 canais. As montagens foram as recomendadas pela Associação Americana de EEG (AEEGS, 1986). Os exames obedeceram às normas do Serviço de Eletrencefalografia do HC-UNICAMP. A duração mínima dos traçados foi de 20 minutos, sendo a velocidade do papel de 30mm por segundo. Todos os traçados foram obtidos sob sono medicamentoso com hidrato de cloral a 10% na dose de 2 ml para cada 10 kilos até o máximo de 10 ml por dose. Não foi possível realizar-se em vigília por falta de colaboração dos pacientes. Pelo mesmo motivo, também não foram obtidas outras formas de ativação através da abertura dos olhos, hiperpnéia e estimulação luminosa intermitente.

Todos os EEGs foram interpretados por dois especialistas. Cada exame foi definido como normal ou anormal após duas leituras consecutivas. Foram considerados anormais os exames que apresentassem descargas epileptiformes, tais como, espículas, ondas agudas e complexos espícula-onda lenta, ou, ondas lentas intermitentes, localizadas ou generalizadas.

SPECT

Os SPECTs foram realizados segundo as normas do Setor de Medicina Nuclear do HC-UNICAMP, com as seguintes uniformizações:

Preparo do paciente, alimentado e em vigília:

- 1 Providenciar via de acesso para administração venosa do radiofármaco através de *butterfly* número 25 conectado a soro fisiológico para manutenção de veia.
- 2 Paciente tranquilo, em repouso, vigil, isento de estímulos sonoros, luminosos e dolorosos, 5 minutos antes e após a administração venosa do radiofármaco.
- 3 Administração de 15mCi (740MBq) de HMPAO-99mTc (ácido hexametilpropilaminoxime), EV, lentamente.

Parâmetros de aquisição:

Câmara cintilográfica rotacional com:

- Colimador - alta resolução e baixa energia;
- Espectrometria - 20% - 140 keV;
- Tamanho da matriz - 64 x 64;
- Magnificação - 1,0-2,0;
- Número de imagens - 60;
- Tempo por imagem - 30 segundos;
- Ângulo de rotação - 360°.

Parâmetros de processamento:

- Filtro;
- Espessura do *slice* - 2 *pixels*;
- Linha de orientação supra-órbito-meatal para cortes axiais, coronais e sagitais.

A análise dos dados foi feita por dois especialistas, comparando-se os achados com exames normais. Em uma segunda avaliação, os dados foram analisados através de mensuração quantitativa, chegando-se a valores mais objetivos sobre a perfusão das diferentes áreas.

RM

As RMs foram realizadas segundo as normas do Serviço de RM do HC-USP e obedeceram às seguintes padronizações:

- Aparelho de RM Signa, General Electric Co. com magneto supercondutor de 1,5T;
- Cortes ponderados em T1 com técnica de *spin-echo* com TR de 400,0 ms e TE de 15,0 ms com cortes sagitais, axiais e coronais e cortes axiais ponderados em T2 e em densidade de prótons com TR de 2500 ms e TE respectivamente de 90,0 ms e 30,0 mseg, média de 15 cortes para cada sequência;
- Os exames foram realizados estando os pacientes anestesiados.

As normas para esse procedimento ficaram sob a responsabilidade do Departamento de Anestesia da Faculdade de Medicina da USP.

A leitura e interpretação dos exames foram realizadas por um especialista da área, comparando-se qualitativamente com exames normais.

Avaliação psicológica

Os pacientes foram avaliados pelo Setor de Psicologia do DN-FCM-UNICAMP com a aplicação da Wechsler Intelligence Scale for Children, 1991, WISC (escala de inteligência para crianças) e teste gestáltico visomotor de Bender (Clawson, 1991). O teste de WISC pode ser dividido em duas áreas, a verbal e a de execução, compondo coeficientes de inteligência (QI) separados. A área verbal compreende provas para testar informação, compreensão, aritmética, semelhanças e números. A área de execução é composta por provas que testam compreensão de figuras, arranjo de figuras, cubos, armar objetos e código.

A aplicação e interpretação dos testes foi feita por uma psicóloga especialista na área e obedeceu às recomendações padronizadas, com o objetivo de procurar determinar o nível intelectual de cada paciente.

IV

Resultados

Os resultados do estudo de algumas características físicas estão expostos na Tabela II. Todos os indivíduos apresentaram face alongada e pavilhões auriculares grandes, em graus variáveis (Figuras 6 e 7). Fronte proeminente foi constatada em 7 de 11 pacientes (63,6%), e, macrorquídia em 3 de 9 pacientes do sexo masculino (33,3%).

Tabela II
Síndrome do X Frágil - Características Físicas

Caso Número	Face Alongada	Pavilhões Auriculares Grandes	Fronte Proeminente	Macrorquídia
1	+	+	-	+
2	+	+	+	-
3*	+	+	+	-
4*	+	+	+	-
5	+	+	+	-
6	+	+	-	-
7	+	+	-	-
8	+	+	-	+
9	+	+	+	+
10	+	+	+	-
11	+	+	+	-

- = Ausente; + = Presente; * = Sexo Feminino

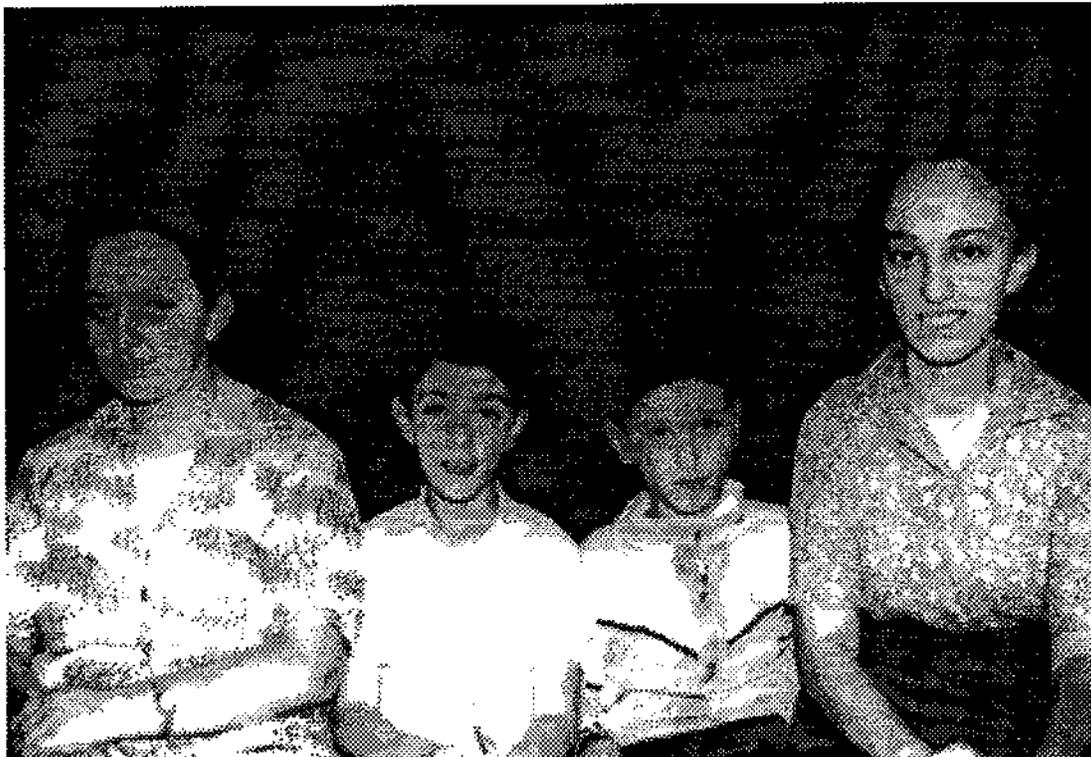


Figura 6 - Família II. Observe as faces alongadas, os pavilhões auriculares grandes e as frentes proeminentes.



Figura 7 - Família III. Observe as faces alongadas, os pavilhões auriculares grandes e as frentes proeminentes.

Os resultados de algumas características expressivas da fala estão expostos na Tabela III. Todos os indivíduos apresentaram atraso na aquisição da fala, com exceção do caso número 11, onde não obtivemos a informação. A fala repetitiva e perseverativa foi constatada em 9 de 11 pacientes (81,8%); entonação anormal ocorreu em 7 (63,6%); fala impulsiva em 8 (72,7%), e fala desconexa em 6 (54,5%) pacientes.

Tabela III
Síndrome do X Frágil - Características da Fala

Caso Número	Aquisição	Repetitiva e Perseverativa	Entonação Anormal	Impulsiva	Desconexa
1	3a	+	+	+	+
2	2a 6m	+	+	-	-
3	2a	+	+	+	-
4	2a 6m	-	-	-	-
5	6a	+	+	-	+*
6	2a	+	+	+	-
7	3a	+	-	+	-
8	3a	+	-	+	+
9	3a 6m	+	+	+	+
10	2a	-	+	+	+
11	d.n.o.	+	-	+	+

a = Anos; m = Meses; - = Ausente; + = Presente; * = Com sons estereotipados; d.n.o. = Dado não obtido

Foi possível observar a presença de traços autistas que estão expostos na Tabela IV. Contato visual pobre foi notado em 10 (90, 9%) dos 11 pacientes. Movimentos estereotipados de mãos, de cabeça ou Jactatio Corporis foram detectados em 8 (72,7%) pacientes. Hiperatividade ocorreu em 8 (72,7%), sendo que 6 destes tinham sido mais hiperativos em idades precoces. Um paciente (caso 1) apresentou hiperatividade na primeira infância e atualmente não é hiperativo. Mordedura nas mãos com calosidades foi detectado em 3 (27,2%) dos 11 pacientes, e atraso no início da fala ocorreu em todos eles.

Tabela IV
Síndrome do X Frágil - Traços Autistas

Caso Número	Contato Visual Pobre	Movimentos Estereotipados	Hiperatividade	Calosidades nas mãos	Atraso de fala
1	+	++	.*	+	+
2	+	-	.*	-	+
3	+	-	-	-	+
4	+	-	-	-	+
5	+	++; +***; +****	+	-	+
6	+	++	.*	-	+
7	+	++	.*	+	+
8	+	+****	+	+	+
9	+	++	.*	-	+
10	+	++	.*	-	+
11	-	++; +***; +****	.*	-	+

- = Ausente; + = Presente; * = Extremamente hiperativo melhorando com o tempo;
** = Movimentos estereotipados de mãos; *** = de cabeça; **** = Jactatio corporis

Os achados do exame neurológico e desenvolvimento neuromotor estão expostos na Tabela V. Constatou-se atraso na aquisição da marcha em 8 (72,7%) dos 11 pacientes, sinal de Babinski em 5 (45,4%), hiperreflexia em 4 (36,3%) e estrabismo divergente em 3 (27,2%). Alteração do perímetro craniano foi observada em dois pacientes (18,1%), um com microcefalia e um com macrocefalia. Hipotonia e hiperextensibilidade articular ocorreram em dois pacientes (18,1%).

Tabela V
Síndrome do X Frágil - Avaliação Neurológica

Caso Número	Perímetro Craniano	Hipotonia e Hiperextensibilidade Articular	Hiperreflexia	Babinski	Estrabismo Divergente	Aquisição da Marcha
1	57 cm	-	+	E	-	2a
2	51 cm	-	-	-	+	normal
3	56,5 cm	-	-	-	-	2a 8m
4	55,5 cm	+	+	+	-	2a
5	51 cm	+	+	-	+	2a 6m
6	52,5 cm	-	+	+	-	3a
7	50,5 cm	-	-	-	-	1a 8m
8	51,5 cm	-	-	-	-	2a 3m
9	58,5 cm	-	-	E	-	1a 6m
10	53,5 cm	-	-	E	-	normal
11	53,2 cm	-	-	-	+	normal

- = Ausente; + = Presente; E = Esquerda; a = Anos; m = Meses

Os dados recolhidos sobre as manifestações epilépticas e os resultados dos exames eletrencefalográficos estão expostos na Tabela VI. Um paciente (caso 2) apresentou convulsão febril, e outro (caso 6), uma única crise convulsiva. A epilepsia ocorreu em 4 pacientes (36,3%), estando todos controlados atualmente. O eletrencefalograma (EEG) não foi realizado em um paciente e foi normal em 4 (36,3%). Assim, anormalidades foram vistas em 6 (54,5%) exames. Destes, todos apresentaram alterações epileptiformes em lobos frontais ou parietais (Figuras 8 e 9).

Tabela VI
Síndrome do X Frágil - Manifestações Epilépticas e Achados no E.E.G.

Caso Número	Epilepsia	EEG
1	-	Normal
2	2 FC	Normal
3	-	Normal
4	PC	Normal
5	1 TCG + 1 PC	Espículas Frontais e Parietais E D
6	1 TCG	OAF Parietal E
7	-	CEOLG e OAF Parietal D
8	-	CEOLG Máximo Frontal E
9	1 FC + Estado de Mal + 2TCG	OAF Frontal E D
10	Vários tipos de crises	Espículas Parietais e Occipitais E D + CEOLG
11	-	Não realizado

- = Ausente; E = Esquerda; D = Direita; FC = Convulsão febril complicada; PC = Crise parcial complexa; TCG = Convulsão Tônico Clônica generalizada; OAF = Ondas Agudas Focais; CEOLG = Complexo Espícula Onda Lenta Generalizado

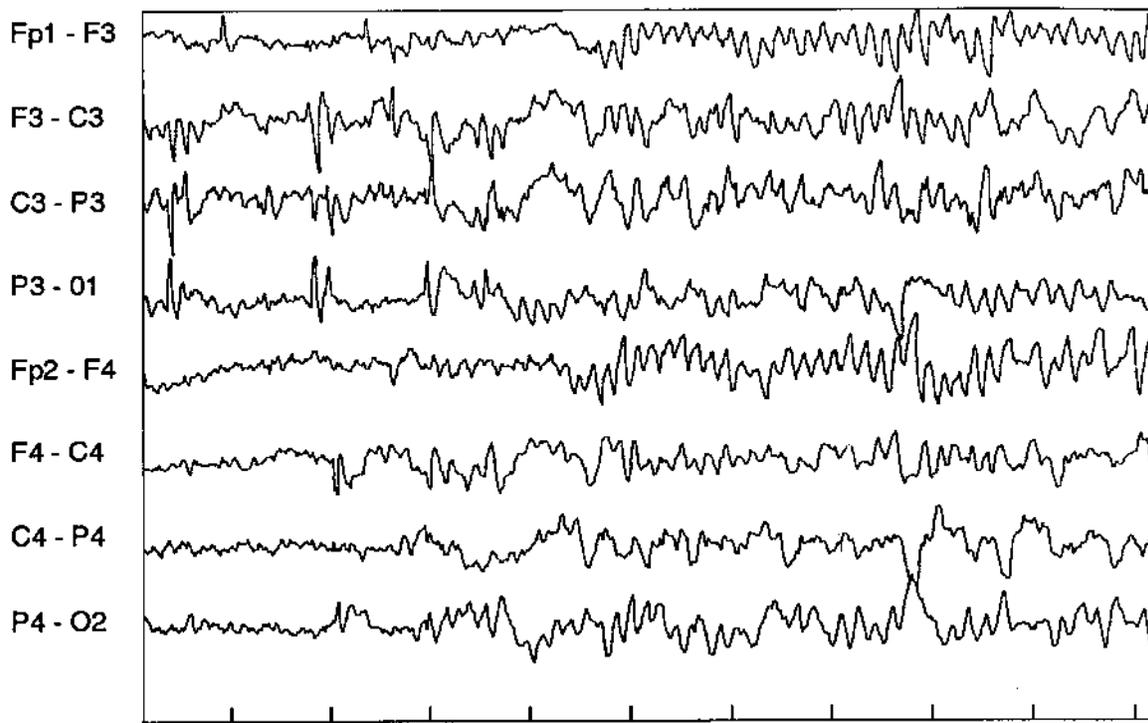


Figura 8 - MiP (caso nº 5) EEG mostra espículas frontais e parietais à esquerda e à direita.

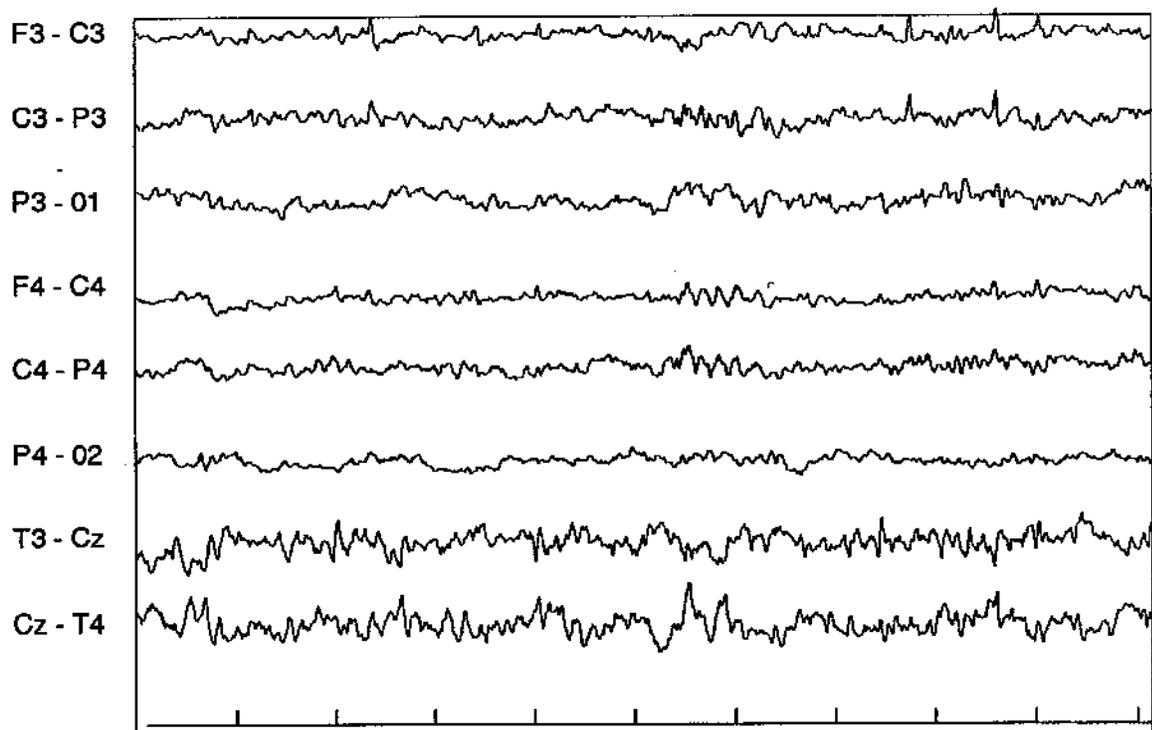


Figura 9 - RoTL (caso nº 9). EEG com ondas agudas focais nas regiões frontais bilateralmente.

Os resultados obtidos com as avaliações psicológicas através da escala WISC e Bender estão expostos na Tabela VII. Todos os indivíduos apresentaram deficiência mental (DM), sendo 10 com DM severa (90,9%) e um DM moderada. Todos apresentaram perseveração, distorção de forma e rotação.

Tabela VII
Síndrome do X Frágil - Avaliação Psicológica

Caso Número	QI Verbal	QI Execução	WISC	Bender
1	-	-	DM Severa	P, D, R
2	-	-	DM Severa	P, D, R
3	51	44	DM Severa	P, D, R
4	-	-	DM Severa	P, D, R
5	-	-	DM Severa	P, D, R
6	46	-	DM Severa	P, D, R
7	47	-	DM Severa	P, D, R
8	-	-	DM Severa	P, D, R
9	48	44	DM Severa	P, D, R
10	50	44	DM Moderada	P, D, R
11	-	-	DM Severa	P, D, R

DM = Deficiência Mental; P = Perseveração; D = Distorção de Forma; R = Rotação; - = Dado não obtido.

Os resultados da avaliação neuropsicológica estão expostos na Tabela VIII. Dez pacientes são destros (90,9%), e um sinistro. As provas de atenção não foram executadas por um paciente (caso 5). Observou-se impersistência em 10 pacientes (90,9%) e perseveração em 6 (60%). A avaliação da memória pode ser testada em 7 indivíduos (63,6%), apesar do pequeno número de dígitos e palavras repetidos. Na avaliação da linguagem salientou-se a dificuldade de compreensão de grau variável observada em todos os pacientes. As provas práxicas foram avaliadas em todos os pacientes, assim como as provas gnósicas, apesar das limitações. Nos procedimentos considerados como tarefas complexas, as provas de cálculo não foram realizadas por nenhum indivíduo. As demais provas foram executadas com limitações por 8 (72,7%) dos 11 pacientes. Observou-se que realizaram razoavelmente as provas construtivas, as provas de função espacial (Figura 10) e a distribuição espacial da atenção (Figura 11), salientando-se a perseveração (Figura 12 e 13).

Tabela VIII
Síndrome do X Frágil - Avaliação Neuropsicológica

Caso Número	Lateralidade	Atenção	Memória	Linguagem	Praxias	Gnosias	Tarefas Complexas			
							CAL	CON	ESP	DE
1	Direita	I, P	-	D. C.	+	+	-	-	-	-
2	Direita	I, P	+	D. C.	+	+	-	+	+	+
3	Direita	I, P	+	D. C.	+	+	-	+	+	+
4	Direita	I	+	D. C.	+	+	-	+	+	+
5	Direita	-	-	D. C.	+	+	-	-	-	-
6	Direita	I	+	D. C.	+	+	-	+	+	+
7	Direita	I, P	-	D. C.	+	+	-	+	+	+
8	Direita	I, P	+	D. C.	+	+	-	+	+	+
9	Esquerda	I	+	D. C.	+	+	-	+	+	+
10	Direita	I, P	+	D. C.	+	+	-	+	+	+
11	Direita	I	-	D. C.	+	+	-	-	-	-

I = Impersistência; P = Perseveração; D.C. = Dificuldade de Compreensão; + = Realiza; - = Não Realiza; CAL = Cálculo; CON = Atividade Construtiva; ESP = Função Espacial; DE = Distribuição Espacial

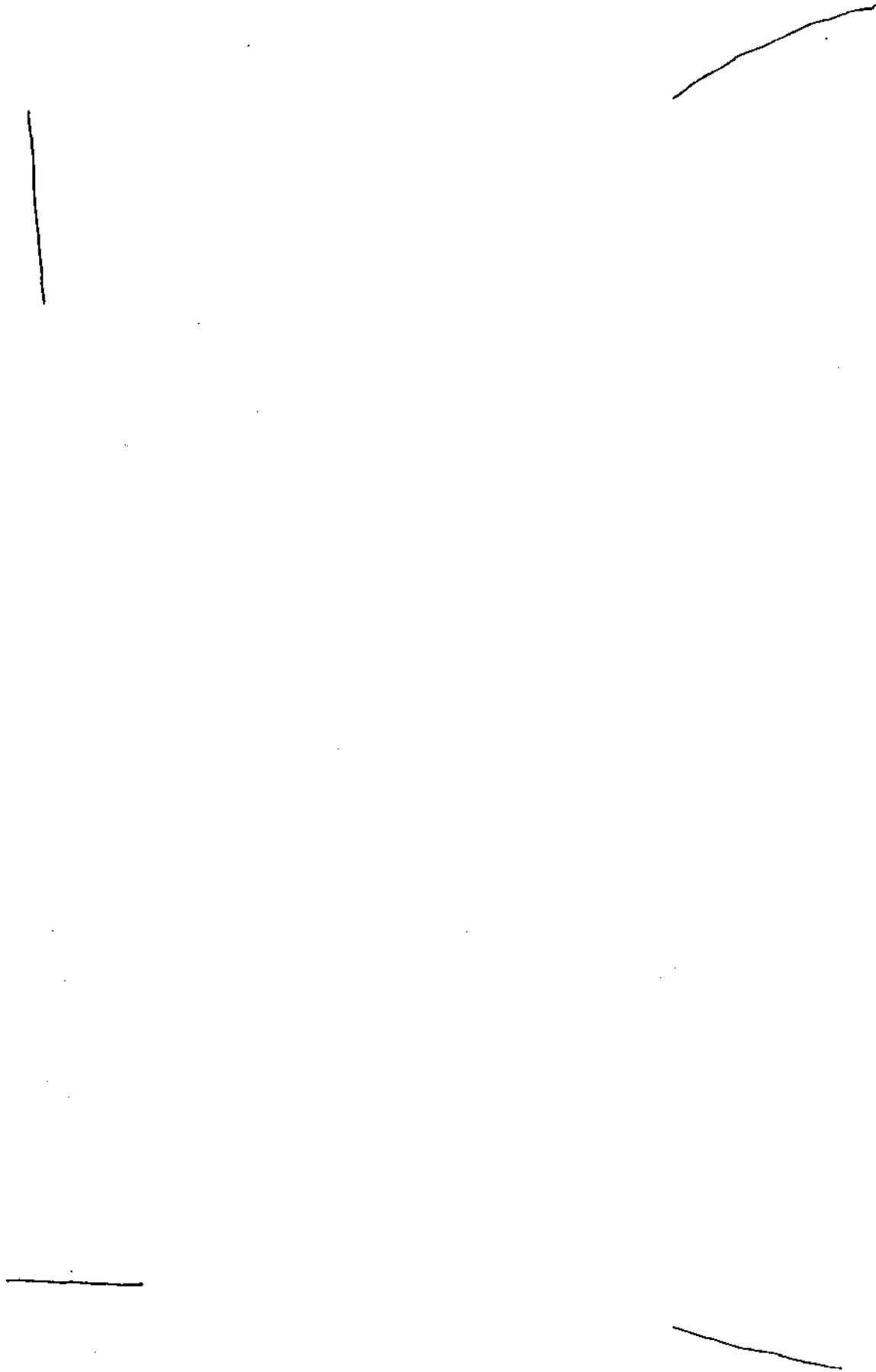


Figura 10 - Cópia do teste dos quatro traços pela paciente de número 3. Observe que houve distribuição equilibrada dos traços, preservação das orientações espaciais e tamanho próximo ao do modelo.

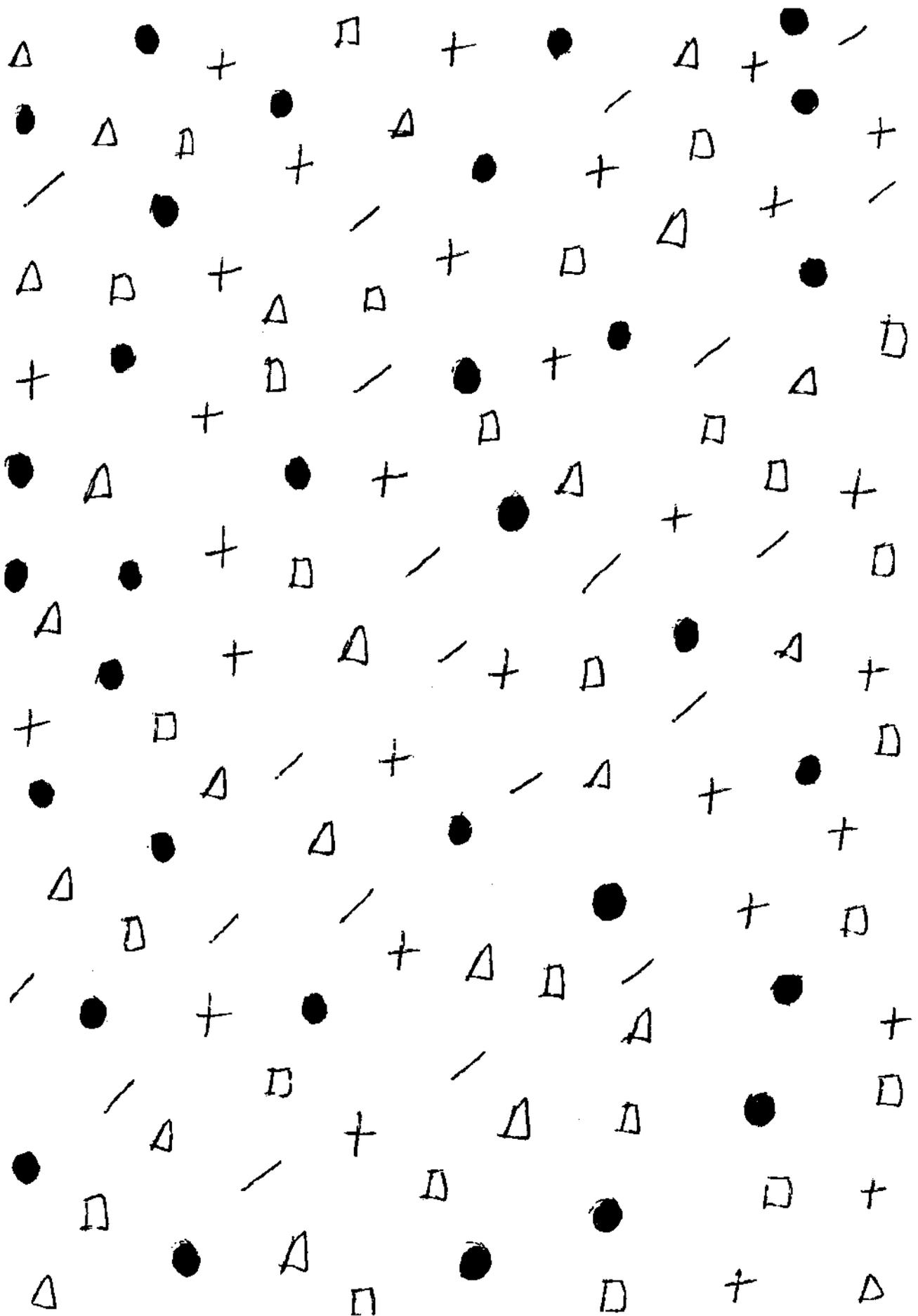


Figura 11 - Distribuição espacial da atenção. Execução do teste pelo paciente de número 9. Observe que todos os círculos foram pintados, não havendo, portanto, negligência ou inatenção.

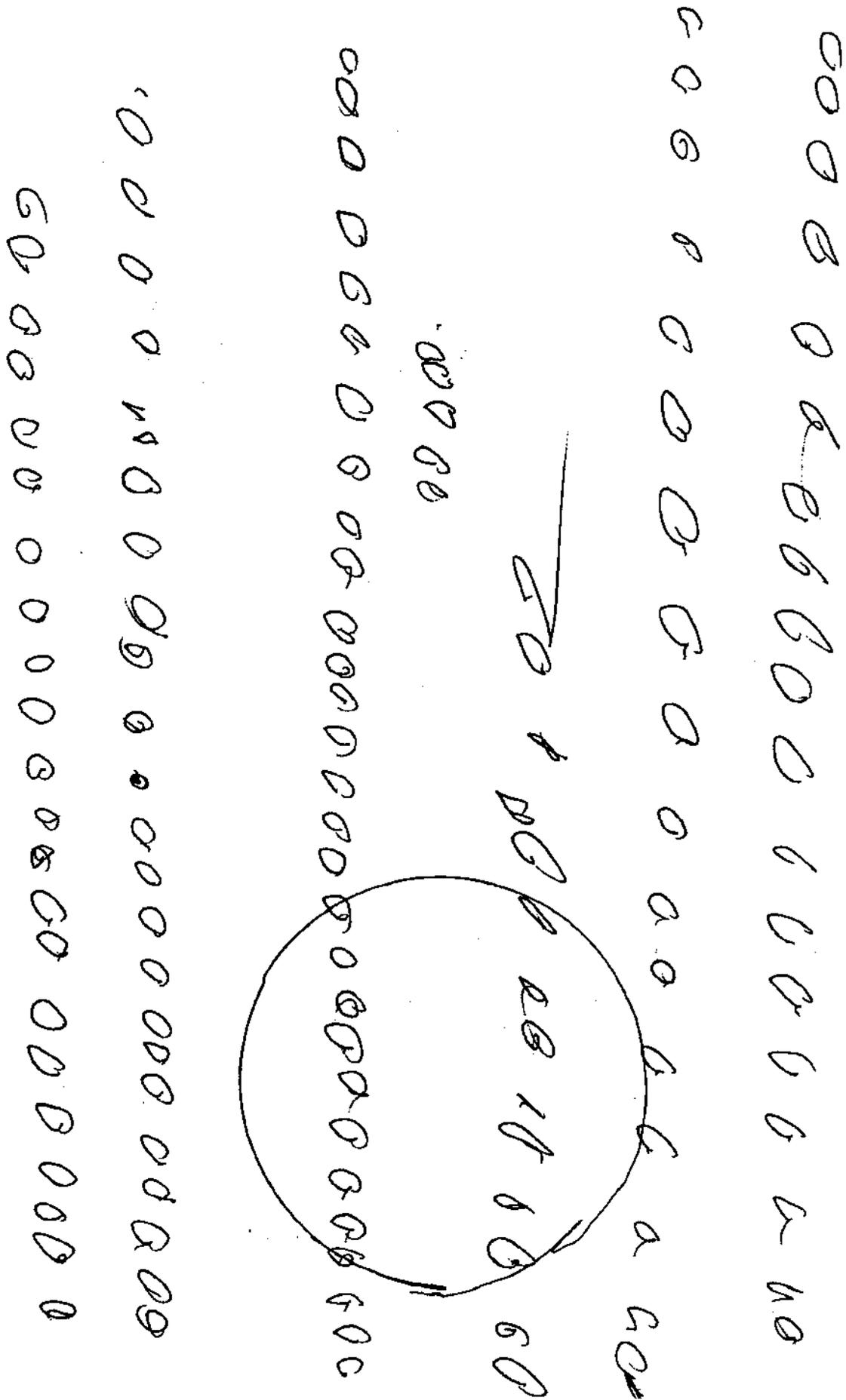


Figura 12 - Função construtiva. O examinador solicitou ao paciente de número 10 que desenhasse uma "bola" semelhante ao modelo apresentado. A criança executou o grande círculo e, a seguir, passou a realizar os demais. Observe a perseveração.

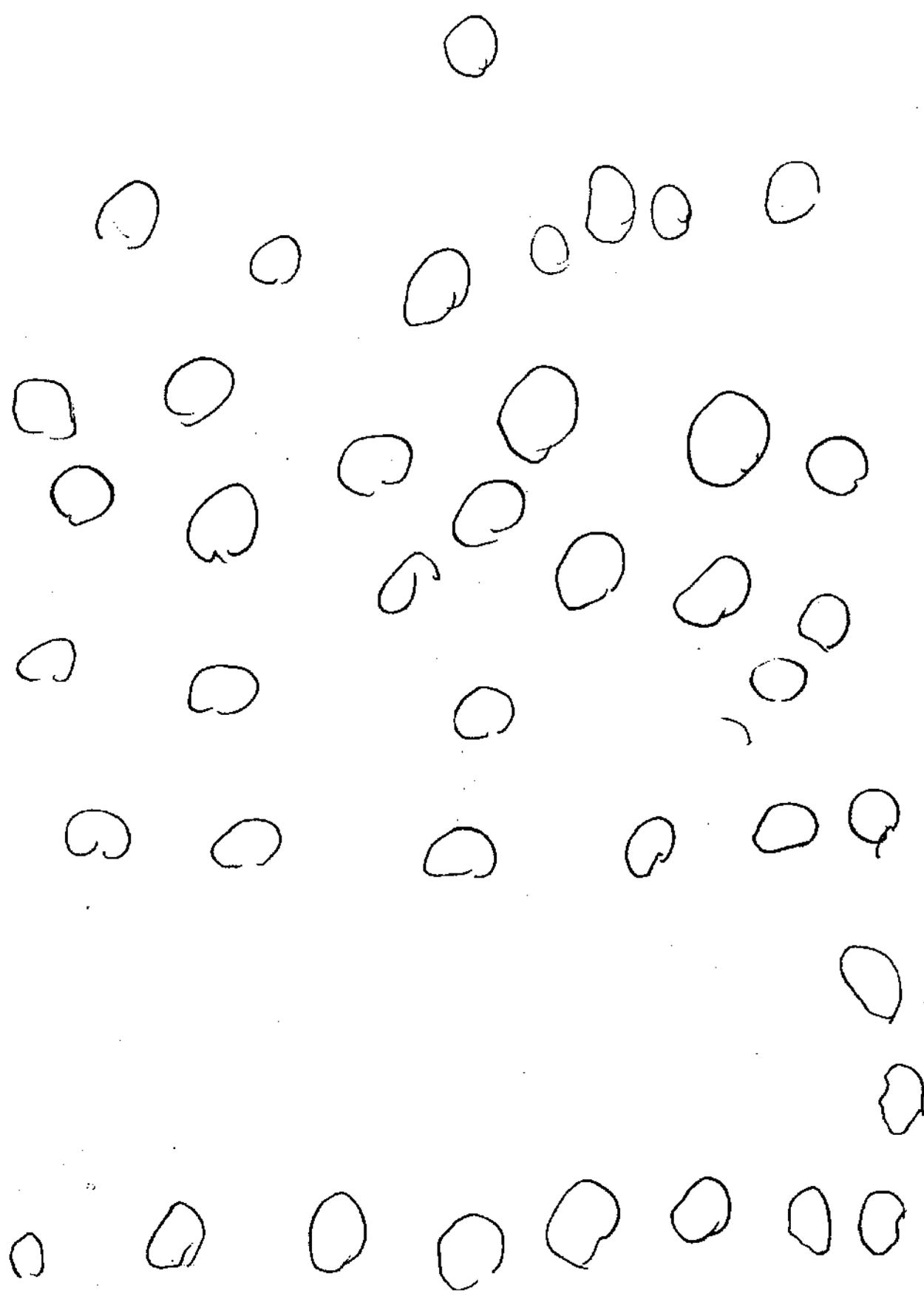


Figura 13 - Função construtiva. Houve a solicitação ao paciente de número 2 para desenhar uma "bola" semelhante ao modelo apresentado. A criança executou inúmeros círculos, evidenciando a perseveração.

Os resultados dos exames de neuro-imagem estão expostos na Tabela IX. A ressonância magnética (RM) revelou-se alterada em 8 (72,7%) dos 11 pacientes. Redução do verme cerebelar foi observada em 6 exames (54,5%) (Figuras 14 e 15); colpocefalia (aumento dos ventrículos laterais) ocorreu em 4 (36,3%); e aumento do IV ventrículo ocorreu em 5 (45,4%).

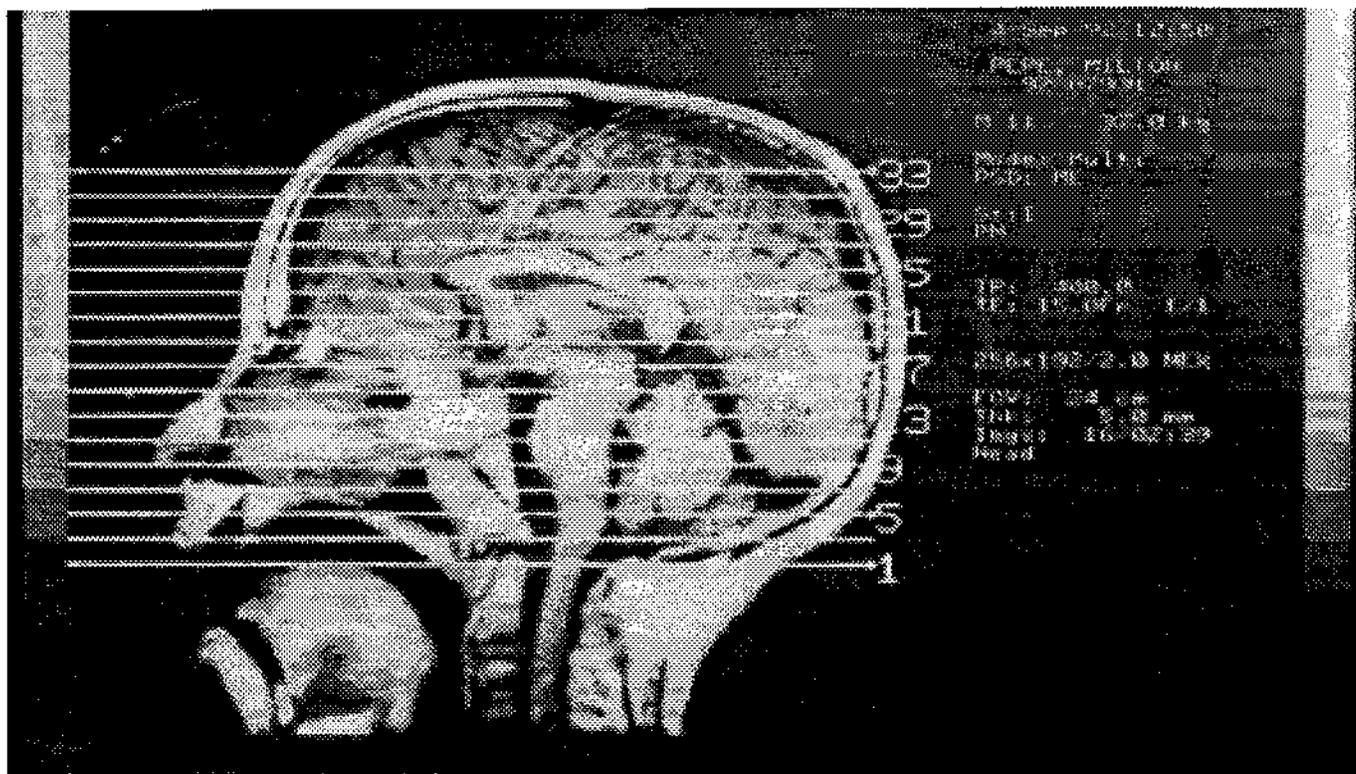


Figura 14 - MiP (caso nº 5). RM mostra redução do verme cerebelar e aumento do IV ventrículo.

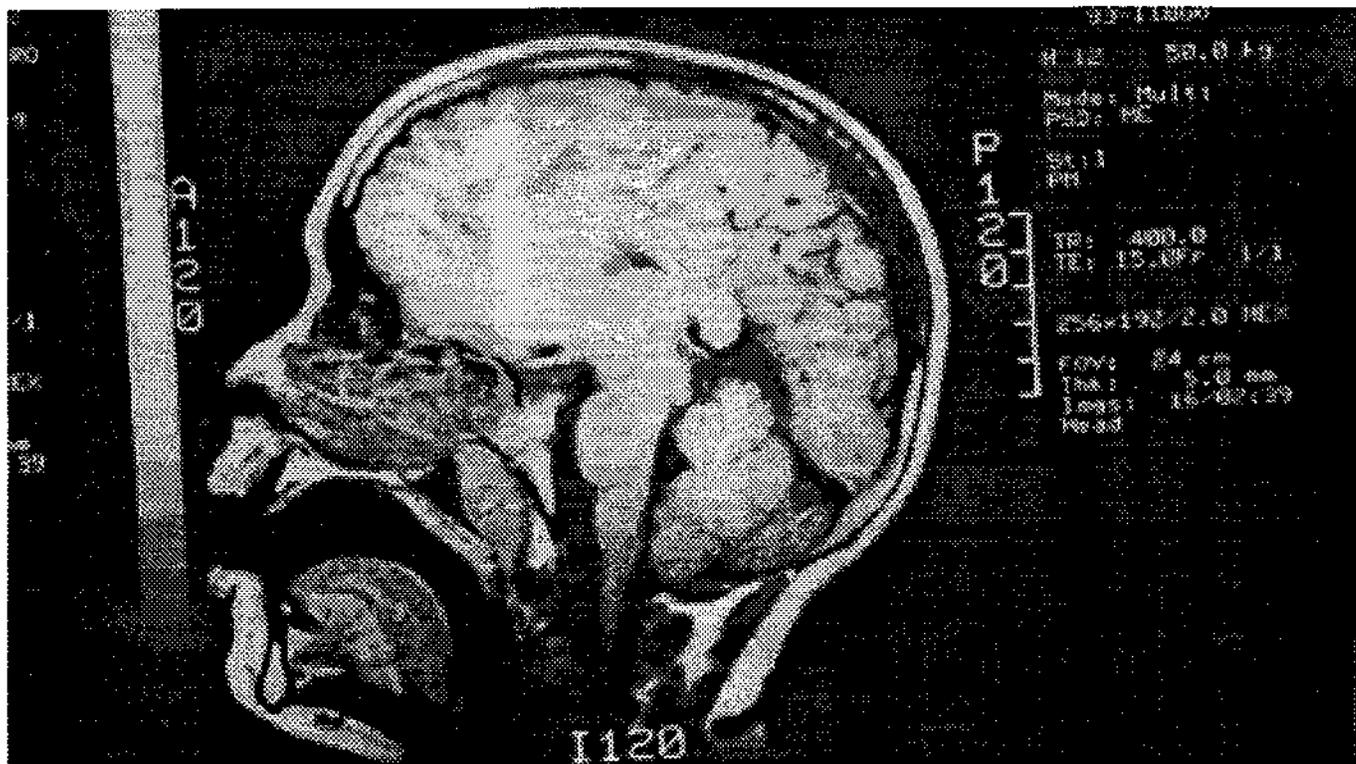


Figura 15 - AL (caso nº 11). RM mostra redução do verme cerebelar.

O SPECT foi obtido em 7 indivíduos (63,6%). Não foi possível a obtenção em dois, e foi inconclusivo em outros dois. A análise dos resultados obtidos através do SPECT revelou hipoperfusão cerebelar em dois dos 7 exames realizados (28,5%), hipoperfusão frontal em 6 dos 7 exames (85,7%) (Figuras 16 e 17), hipoperfusão parietal em dois (28,5%), e, hipoperfusão occipital em um (14,2%).

Tabela IX
Síndrome do X Frágil - Estudo por Imagem

Caso Número	RM	Spect
1	RVC C	HCE
2	IV V	HCE HF
3	C	IC
4	Normal	IC
5	RVC IV V	NC
6	RVC IV V	NC
7	Normal	HF
8	Normal	HF HP HO
9	RVC C IV V	HF
10	RVC C IV V	HF HP
11	RVC	HF

RVC = Redução do Verme Cerebelar; C = Colpocefalia; IV V = Aumento do IV Ventrículo; H = Hipoperfusão; CE = Cerebelar; F = Porções Inferiores dos Lobos Frontais; P = Lobos Parietais; O = Lobos Occipitais; IC = Inconclusivo; NC = Não Colaborou

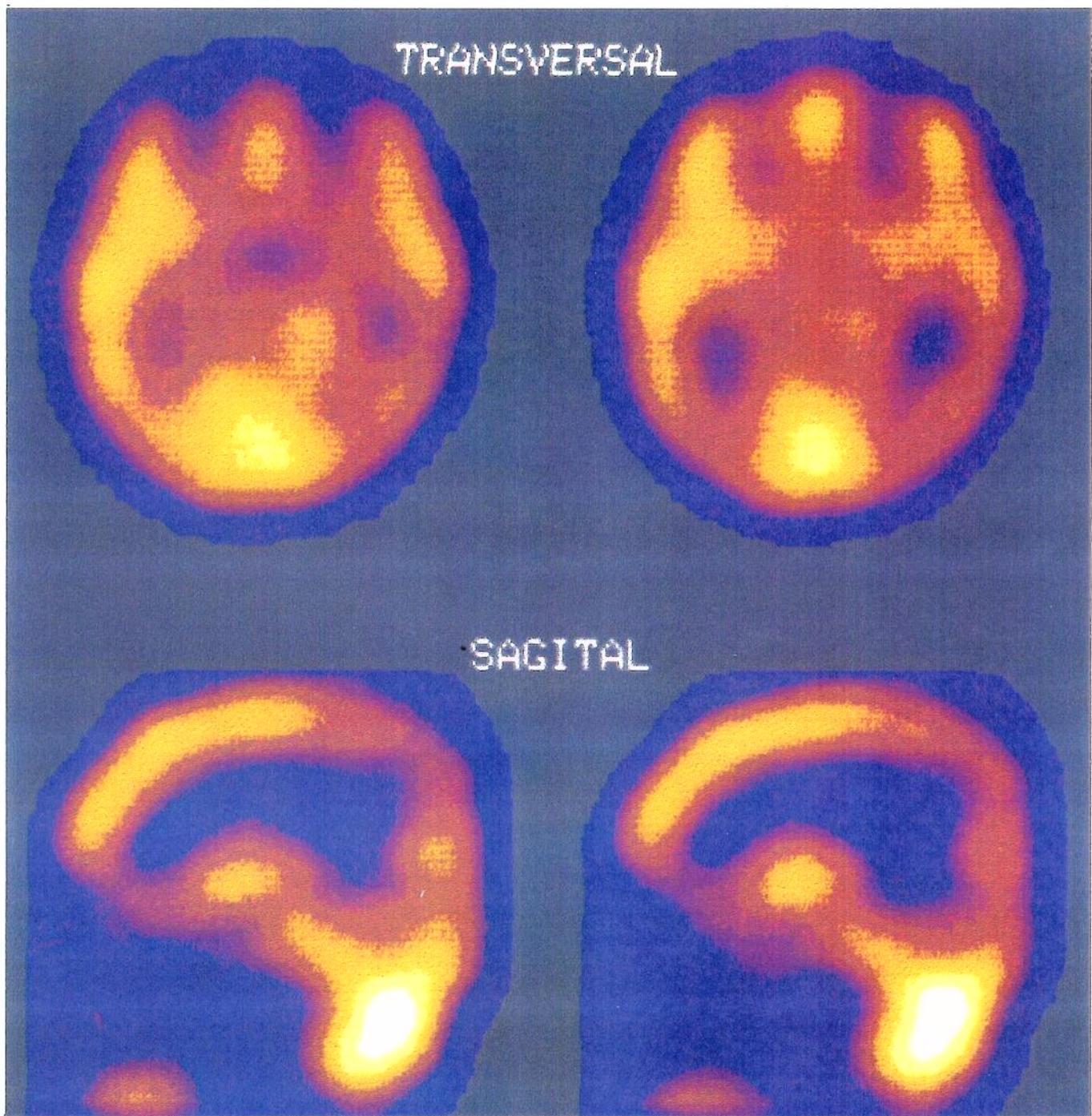


Figura 16 - AP (caso nº 8). SPECT mostra hipoperfusão fronto-basal e parieto-occipital.

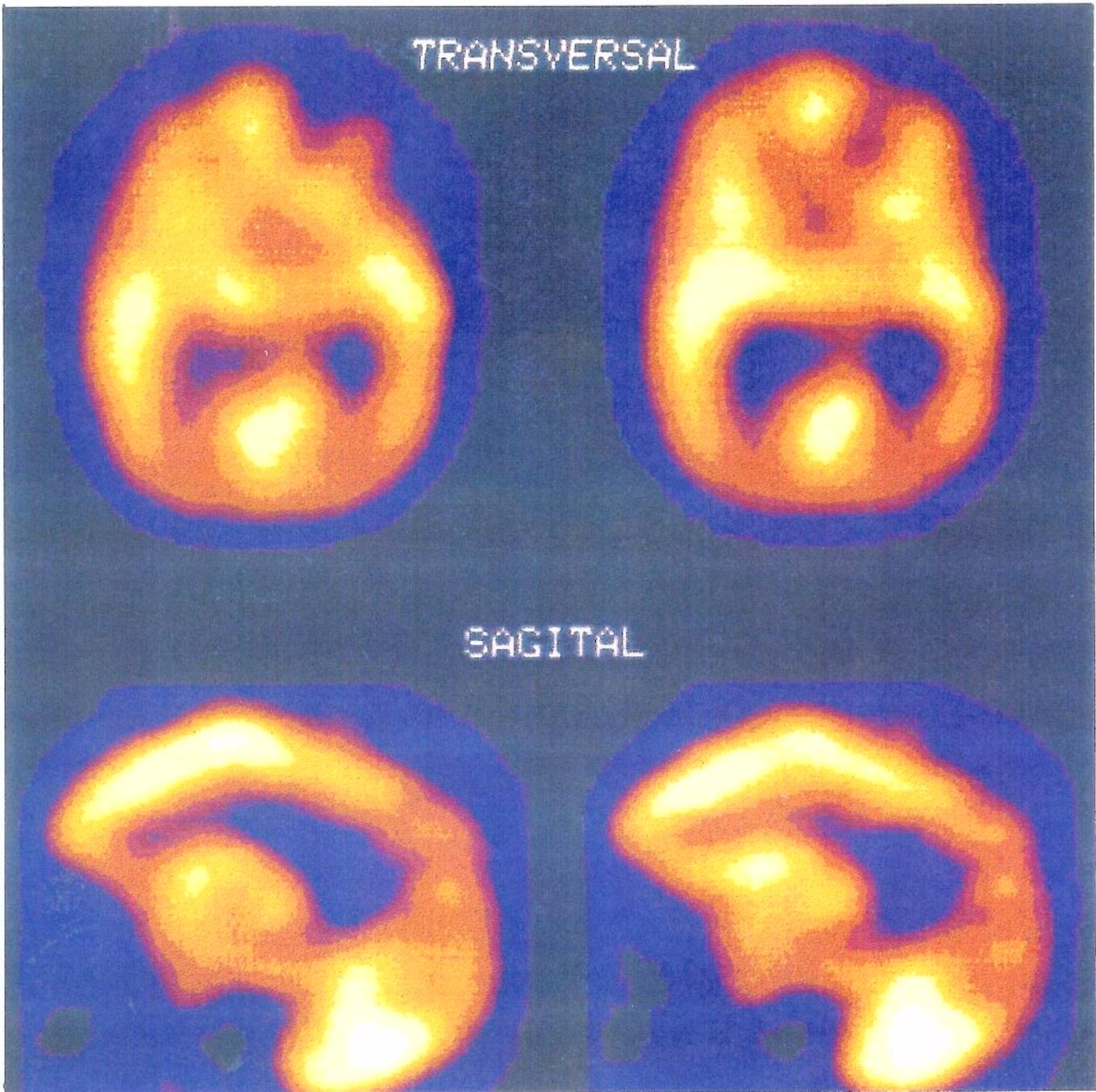


Figura 17 - RTL (caso nº 9). SPECT mostra hipoperfusão fronto-basal.

Os medicamentos utilizados no tratamento dos pacientes estão expostos na Tabela X. O ácido fólico foi usado em 10 (90,9%) dos 11 pacientes e não se observou resultado satisfatório com esse tratamento. O mesmo resultado foi obtido com o uso de metilfenidato em 8 (72,7%) indivíduos. Os pacientes com epilepsia ou convulsão febril foram medicados com anticonvulsivantes (casos: 2, 4, 5, 9 e 10).

O paciente RO (caso 1) fizera uso prévio de anticonvulsivante e fenotiazínico para comportamento, com discreta melhora, e o paciente RoTL (caso 9), além dos anticonvulsivantes utilizados para o tratamento de epilepsia, também usou cafeína e antidepressivo tricíclico, com resultados inconclusivos a nosso ver.

Tabela X
Síndrome do X Frágil - Tratamento

Caso Número	Ácido Fólico	Metilfenidato	Outros
1	RI	RI	Carbamazepina + Periciazina
2	RI	RI	Valproato + Carbamazepina
3	RI	RI	-
4	RI	RI	Fenobarbital + Carbamazepina
5	RI	RI	Fenobarbital + Carbamazepina
6	RI	RI	-
7	RI	RI	-
8	RI	RI	-
9	RI	-	Fenobarbital + Carbamazepina + Valproato + Cafeína + Imipramina Valproato
10	RI	-	-
11	-	-	-

RI = Resultado Insatisfatório; - = Não usou

V

Discussão

Dados de Identificação

Sexo

A nossa casuística foi composta por 9 pacientes do sexo masculino e dois do feminino, refletindo maior prevalência do sexo masculino na síndrome do X frágil (SXF).

O predomínio do sexo masculino observado na presente casuística é dado constante referido por diversos autores (Turner e col., 1986; Webb e col., 1986; Brown, 1989; Mingroni-Netto e col., 1990; Shapiro, 1991a). Isto ocorre pois 80% dos homens que herdaram o gene são afetados, ao passo que apenas 30% das mulheres heterozigotas são mentalmente retardadas (Sherman, 1985). Desse modo, os homens mais comumente manifestam a doença, enquanto as mulheres geralmente a transmitem.

Raça

Todos os nossos pacientes são da raça branca, o que parece se tratar de coincidência. Sutherland (1983) observou que a SXF ocorre nos diversos grupos raciais e já foi encontrada na maioria dos países onde foi pesquisada.

Antecedentes gestacionais

Em nossa casuística, na revisão dos antecedentes foi possível verificar que das 11 gestações, 7 apresentaram alguma complicação pré ou peri-natal. Não há referência na literatura sobre a importância dessa observação na SXF. Entretanto, em relação ao autismo, Nelson (1991) sugeriu que as etiologias pré-natais são as mais frequentes, pois as gestações de crianças que serão autistas mais comumente apresentam problemas.

Também em relação à paralisia cerebral, outra entidade do grupo dos distúrbios do desenvolvimento, há evidências de que o dano cerebral, na maioria dos casos, pode ocorrer no período pré-natal, não sendo, necessariamente, conseqüente à anóxia intra-parto (Nelson e Ellenberg, 1986; Paneth, 1986).

Assim, parece que a tendência atual é a valorização de etiologias pré-natais na gênese das encefalopatias não progressivas, ocorrendo anóxia como conseqüência de problemas pré-existentes.

Dessa forma, o fato de termos encontrado freqüentes anormalidades gestacionais e obstétricas na presente pesquisa reforça a idéia do acometimento pré-natal na gênese da deficiência mental, dado incontestável na SXF.

Características Físicas

A variabilidade fenotípica está bem documentada na SXF (Sutherland, 1983; Johnson e col., 1991). Existem, todavia, alguns achados consistentes, tais como, face alongada, fronte proeminente, pavilhões auriculares grandes e, no sexo masculino, o aumento do volume testicular, particularmente após a puberdade (Turner e col., 1980). Todos os pacientes por nós estudados apresentaram face alongada e pavilhões auriculares grandes (Figuras 6 e 7). Observou-se fronte proeminente em 63% dos casos e macrorquídia em 33% dentre aqueles do sexo masculino.

Características da Fala

Aquisição

O desenvolvimento neuromotor (DNM) pode se dar de maneira normal ou com ligeiro atraso, enquanto o atraso na aquisição da fala costuma ser importante na SXF (Finelli e col., 1985; Wisniewski e col., 1985; Vieregge e Froster-Iskenius, 1989; Johnson e col., 1991). Comparando-se os dados da presente casuística, observa-se que 7 de 11 pacientes apresentaram o DNM normal ou ligeiramente atrasado, ao passo que 7 de 10 adquiriram a fala após os 30 meses, salientando-se o atraso na aquisição da mesma. Apenas três o fizeram aos dois anos (casos 3, 6 e 10), e tais indivíduos apresentavam desempenho comportamental razoavelmente bom. Em contrapartida, os dois pacientes que iniciaram a fala mais tardiamente (casos 5 e 9) foram também aqueles cujos traços autistas eram mais proeminentes. Observa-se, portanto, que o atraso na aquisição da fala é proporcional ao quadro autista.

Outras características da fala

Fala repetitiva, perseverativa, impulsiva, desconexa e com entonação anormal foi observada na maioria dos casos da presente casuística. Apenas o caso número 4 não apresentou estas características.

Segundo Hagerman e col. (1991), fala perseverativa é uma das manifestações mais comuns na SXF. Johnson e col. (1991) e Sudhalter e col. (1991) observaram que fala repetitiva e perseverativa ocorreu freqüentemente entre seus pacientes. Entonação anormal foi referida por Finelli e col. (1985), impulsividade por Borghgraef e col. (1987) e fala desconexa por Vieregge e Froster-Iskenius (1989).

Alguns destes autores (Borghgraef e col., 1987; Johnson e col., 1991; Sudhalter e col., 1991) ressaltaram que as características da fala são consistentes com manifestações autistas e, portanto, estariam relacionadas ao quadro autista e não à deficiência mental.

Além disso, como pacientes com comprometimento de lobos frontais costumam apresentar perseveração (Mesulam, 1985b), a fala perseverativa pode ser entendida como conseqüência do envolvimento frontal na SXF, o que será discutido abaixo.

Traços Autistas

O encontro de traços autistas foi freqüente nesta casuística. A associação de autismo com a SXF está amplamente relatada na literatura (Blomquist e col., 1985; Borghgraef e col., 1987; Brown, 1989; Vieregge e Froster-Iskenius, 1989; Johnson e col., 1991). Estes autores comentam que algumas características autistas estão presentes em quase todos os pacientes portadores da SXF.

No DSM-III-R (Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais. Terceira Edição - Revista) encontram-se os critérios diagnósticos para autismo (Anexo I). Dos traços autistas expostos na Tabela IV deste trabalho, contato visual pobre, movimentos estereotipados e atraso de fala podem ser vistos na lista de critérios do DSM-III-R. Hiperatividade e mordedura de mãos não constam dessa lista. São citadas, porém, como características associadas dos distúrbios do desenvolvimento pelo mesmo DSM-III-R, e, costumam acompanhar o espectro autista (Johnson e col., 1991).

Reiss e Freund (1990b, 1992) encontraram vários dos critérios diagnósticos especificados no DSM-III-R e concluíram que pacientes masculinos portadores da SXF manifestam características comportamentais específicas do espectro de autismo.

Rapin (1991) definiu autismo como síndrome comportamental, presente na vida precoce e caracterizada por interação social deficiente, linguagem e comunicação prejudicadas, e restrito repertório de atividades. Das deficiências sociais apontadas pela autora, podemos salientar, na presente casuística, dificuldade em fazer amigos e engajar em brincadeiras com outras crianças, além do contato visual precário. Quanto à linguagem prejudicada, a não aquisição da fala na idade esperada é o sintoma mais freqüente em crianças autistas. Os movimentos estereotipados repetitivos ilustram o restrito repertório de atividades. Comparando-se estas características com aquelas apresentadas na Tabela IV, observa-se que os pacientes deste estudo preenchem os três critérios listados por Rapin para definir autismo.

Um dado interessante que pudemos recolher da história de nossos pacientes foi a melhora do comportamento com o avançar da idade, particularmente a hiperatividade e a interação social. Os pacientes 8 e 9 ilustram bem esse achado, pois atualmente não são mais hiperativos, apesar de terem sido extremamente agitados, principalmente na fase pré-puberal. Essa observação também foi constatada por vários autores (Borghgraef e col., 1987; Johnson e col., 1991).

Hagerman e col. (1991) propuseram lista de traços físicos e comportamentais típicos da SXF: retardo mental, hiperatividade, déficit de atenção, aversão ao tato, movimentos estereotipados de mãos, mordedura de mãos, contato ocular pobre, fala perseverativa, hiperextensibilidade articular, pavilhões auriculares grandes, macrorquidia, prega palmar simiesca, história familiar de retardo mental. Estes traços diferenciaram os pacientes com SXF de outros indivíduos retardados mentais onde a pesquisa do cromossomo X frágil foi negativa. Os traços foram quantificados: 0= ausente; 1= característica limítrofe ou presente no passado; 2= definitivamente presente. Os 15 pacientes com SXF estudados por esses autores apresentaram taxa média de 17,3 em um total possível de 26 pontos. Os indivíduos retardados que foram negativos à pesquisa do sítio frágil apresentaram taxa total média de 10,2. Na nossa casuística encontramos taxa total média de 16,5 (Tabela XI).

Tabela XI
Síndrome do X Frágil - Lista de Traços Típicos

Autor	Sítio Frágil	Número de Pacientes	Taxa Total Média
Hagerman e col., 1991	-	92	10,2
Hagerman e col., 1991	+	15	17,3
Presente Estudo	+	11	16,5

Avaliação Neurológica

Perímetro craniano

Alterações do perímetro craniano (PC) foram detectadas em apenas dois de nossos pacientes. Um, com aumento do PC e, outro, com diminuição. Wisniewski e col. (1985) encontraram macrocefalia em três de seus 28 pacientes, e microcefalia em apenas um deles. Outros autores não relataram esses achados.

Tono e reflexos

As alterações de tono e reflexos são dados inconstantes referidos na literatura. Finelli e col. (1985) encontraram sinal de Babinski em 41% e hiperreflexia em 82% de seus casos. Considerando-se os 11 pacientes que compõem a presente casuística, verifica-se que 45% tiveram sinal de Babinski e 36%, hiperreflexia. Vieregge e Froster-Iskenius (1989) acharam hipotonia como a anormalidade neurológica mais freqüente e comentaram que há clara associação entre a hiperextensibilidade articular e a hipotonia muscular. Verificamos este achado em 18% dos casos, não sendo, portanto, o achado mais freqüente. Wisniewski e col. (1991) analisaram 62 pacientes e não observaram qualquer sinal piramidal.

Estrabismo

O estrabismo divergente também é um dado inconstantemente referido pelos autores. Vieregge e Froster-Iskenius (1989) encontraram estrabismo em 5 de 29 pacientes do sexo masculino. Estes autores comentam que o comprometimento dos nervos oculomotores na SXF pode derivar de encefalopatia na infância precoce ou pode estar relacionado a displasias do tecido conectivo ou esquelético.

Em nosso trabalho, o estrabismo divergente ocorreu em três dos 11 casos.

DNM

Na SXF, o DNM costuma se dar de maneira normal ou pode haver ligeiro atraso (Finelli e col., 1985; Wisniewski e col., 1985; Borghgraef e col., 1987). Quatro de nossos pacientes adquiriram a marcha até 18 meses. Outros três, até dois anos. Isto concorda com os achados supra-citados, pois verificou-se aquisição normal da marcha ou com ligeiro atraso em 63% dos casos. Esses mesmos autores salientaram que, ao contrário do DNM, o desenvolvimento da fala costuma ser notoriamente atrasado, o que já foi comentado.

O atraso no DNM pode decorrer de dano encefalopático durante a gestação (Vieregge e Froster-Iskenius, 1989).

Epilepsia e EEG

Epilepsia

Analisando-se os dados da Tabela VI, observa-se que um paciente (caso 2) apresentou apenas convulsões febris e o paciente número 6 apresentou uma única convulsão. Assim, o diagnóstico de epilepsia foi possível em 4 pacientes, sendo dois pares de irmãos (casos 4 e 5; casos 9 e 10).

As crises epilépticas foram parciais ou generalizadas, não havendo padrão característico. A freqüência das crises epilépticas foi baixa nos casos 4 e 5, sendo que este último paciente apresentou apenas duas crises, num intervalo de dois anos. As manifestações epilépticas foram graves nos casos 9 e 10, tendo o primeiro apresentado estado de mal e o segundo, vários tipos de crises. Este paciente recebeu o diagnóstico de síndrome de Lennox-Gastaut, por um período de tempo, pois apresentava crises tônico-clônicas, atônicas, ausências atípicas, crises parciais complexas e mioclônicas. Apesar das inúmeras crises e da dificuldade de controle medicamentoso no início, a evolução foi satisfatória com resolução completa do quadro epiléptico após poucos anos, sugerindo ser esta a história natural da doença. Atualmente, todos os pacientes encontram-se controlados, três deles ainda fazendo uso de anticonvulsivantes.

Deve ser ressaltado que o comportamento das manifestações epilépticas nos indivíduos da presente pesquisa obedeceu a agrupamentos familiares, isto é, os pacientes que apresentaram quadro epiléptico discreto eram irmãos (casos 4 e 5), assim como aqueles com manifestações epilépticas exuberantes (casos 9 e 10). Isto sugere que o limiar epileptogênico na SXF tenha componente familiar.

Conclui-se, portanto, que a epilepsia ocorreu em 4 pacientes (36%), as manifestações epilépticas foram graves em apenas 2 (18%), e a evolução foi favorável em todos os casos. Epilepsia foi vista em 50%, 41%, 25%, 23% e 13,7% (Tabela XII), respectivamente, nos achados de Musumeci e col. (1988), Finelli e col. (1985), Wisniewski e col. (1985), Wisniewski e col. (1991) e Vieregge e Froster-

Iskenius (1989). Revisando a literatura sobre o assunto, Musumeci e col. (1988) encontraram 29 casos de epilepsia entre 113 pacientes descritos (25,7%). Não houve predomínio de um tipo particular de crise epiléptica nos trabalhos de Musumeci e col. (1988) e Wisniewski e col. (1985, 1991). No entanto, Finelli e col. (1985) e Vieregge e Froster-Iskenius (1989) encontraram principalmente crises convulsivas em seus pacientes. Todos os autores ressaltaram a evolução benigna e a boa resposta aos anticonvulsivantes nos pacientes com SXF, o que coincide com as nossas observações.

Tabela XII
Síndrome do X Frágil - Epilepsia e EEG

Autores	Ano	Pacientes com SXF	Pacientes com Epilepsia (%)	Sexo		Idade (anos)	Padrão característico de Crises	Padrão característico de EEG
				M	F			
Finelli e col.	1985	17	7 (41)	16	1	12 - 62	Convulsões	Não
Wisniewski e col.	1985	28	7 (25)	25	3	0,6 - 60	Não	Não
Musumeci e col.	1988	12	6 (50)	12	0	10 - 31	Não	Espículas temporais durante o sono
Literatura (segundo Musumeci e col.)	1988	113	29 (25,7)					
Vieregge e Froster - Iskenius	1989	29	4 (13,7)	29	0	5 - 59	Convulsões	Não
Wisniewski e col.	1991	62	14 (23)	55	7	2 - 70	Não	Não
Presente Estudo	1993	11	4 (36)	9	2	8 - 19	Não	Espículas com predomínio frontal ou parietal

EEG

EEG normal foi obtido em 4 de 10 pacientes (40%) no presente estudo. Os demais apresentaram anormalidades focais ou generalizadas. As alterações focais não privilegiaram hemisfério, ocorrendo tanto à direita quanto à esquerda. Houve, todavia, preferência para se localizarem nos lobos frontais ou parietais. Como as regiões frontais e parietais integram a rede neuronal da atenção (Mesulam, 1981; Mesulam, 1990), o achado de alterações epileptiformes nestas localizações tem interesse especial na base neurológica da SXF, o que será mais discutido abaixo.

A maioria dos autores que estudou o EEG na SXF não detectou qualquer padrão eletrencefalográfico específico (Finelli e col., 1985; Wisniewski e col., 1985; Vieregge e Froster-Iskenius, 1989 e Wisniewski e col., 1991). Entretanto, Musumeci e col. (1986, 1988) propuseram a existência de padrão característico, pois encontraram atividade paroxística focal durante o sono lento, caracterizada por espículas temporais (Tabela XII). Curiosamente, nenhum dos pacientes da nossa casuística apresentou tal achado, e todos realizaram o exame sob sono.

Assim como as manifestações epilépticas obedeceram a agrupamentos familiares, as alterações eletrencefalográficas foram semelhantes em indivíduos da mesma família, tanto naqueles epilépticos como nos não epilépticos. É o caso dos pacientes 7 e 8 que, embora não epilépticos, apresentavam manifestações eletrencefalográficas semelhantes. Este dado sugere que as descargas epileptogênicas na SXF também tenham componente familiar.

Os nossos achados sobre epilepsia e EEG foram comparados com os dados da literatura e estão expostos na Tabela XII.

Avaliação Psicológica

Sabe-se que a deficiência mental (DM) se manifesta em praticamente todos os pacientes masculinos que expressam o gene, isto é, em 80% dos homens portadores. O grau de DM varia de leve a profundo, mas, de modo geral, está entre moderado a severo na maioria dos pacientes (Wisniewski e col., 1985; Brown, 1989; Vieregge e Froster-Iskenius, 1989). As mulheres costumam ser menos comprometidas que os homens, sendo que apenas 30% das portadoras apresentam DM, geralmente em grau menor do que em homens (Sutherland, 1983; Mizejeski e col., 1986; Von Flindt e col., 1991; Wisniewski e col., 1991).

Os resultados expostos na Tabela VII, através da realização do Teste de QI, WISC, mostraram que todos os pacientes desta casuística, exceto um, apresentaram DM severo, o que concorda com os dados da literatura sobre pacientes masculinos. Entretanto, os resultados discordam no que se refere à performance intelectual das duas pacientes do sexo feminino, pois, conforme se comentou acima, as mulheres geralmente apresentam DM em grau menor do que em homens, e as duas pacientes desta série demonstraram, também, DM severo.

Na execução do Teste de Bender, todos os indivíduos manifestaram perseveração, distorção de forma e rotação na realização das figuras desenhadas em papel, configurando sinais de problemas neurológicos que sugerem organicidade.

Mizejeski e col. (1985) propuseram a existência de perfil cognitivo característico em mulheres normais portadoras do cromossomo X frágil. Os autores se basearam nos resultados do WISC e sugeriram haver

déficit visuo-espacial e discalculia. Esses resultados mostravam diferença positiva a favor do QI verbal em detrimento do QI execução (sub-itens do teste de WISC). Outros autores reforçaram essas observações, encontrando dados semelhantes também em pacientes afetados do sexo masculino (Kemper e col., 1986; Grigsby e col., 1987; Crowe e Hay, 1990). Constatamos a diferença apontada por esses autores, entre QI verbal e QI execução. Questionamos, todavia, as conclusões, pois, a nosso ver, o distúrbio de atenção pode justificar a pior performance no setor execução do WISC. Assim, se o paciente não colabora adequadamente, por causa da dificuldade em manter a atenção, obviamente as provas que exigem maior concentração serão as mais comprometidas, como é o caso das provas de execução. Dentre elas, a prova dos blocos é particularmente citada como sendo a evidência da presença do distúrbio espacial na SXF. Esta, porém, é uma das provas que requer a maior concentração possível para ser executada, reforçando a idéia de que o déficit de atenção pode interferir significativamente com sua realização.

Concluimos, portanto, que o déficit de atenção pode justificar os resultados do teste de WISC encontrados por vários autores, e discordamos da existência de distúrbio espacial na SXF.

Avaliação Neuropsicológica

Segundo referência feita na Introdução, a influência de Mesulam foi definitiva em nossos estudos. Daí o fato de a bateria neuropsicológica aplicada aos pacientes da presente casuística se tratar de adaptação da bateria utilizada por Weintraub e Mesulam (1985).

Ressaltamos dois recentes trabalhos da literatura nacional. Um deles, um modelo de avaliação das funções corticais, proposto por Guardiola e col. (1989) se constitui de provas que avaliam as praxias, as gnosias, a linguagem e o cálculo. Trata-se de protocolo útil voltado para o estudo das funções corticais superiores na infância. Faltam, contudo, provas exclusivas para a apreciação da atenção e da função espacial. Outro trabalho nacional em neuropsicologia infantil é aquele de Lefèvre (1989), que propõe extenso e completo protocolo para avaliação das funções corticais superiores na infância, baseado em testes psicológicos e pedagógicos. Como já se comentou previamente, procuramos instrumento mais “neurológico” para a realização deste estudo, na tentativa de amplo aprofundamento com vistas na verificação do envolvimento das diferentes áreas neurológicas.

Os resultados da presente avaliação neuropsicológica quanto à memória, praxias, gnosias e tarefas complexas, foram normais, apesar da dificuldade que o pesquisador encontrou em se obter do paciente a execução imediata de determinadas tarefas solicitadas, decorrente, entre outras, da limitação intelectual.

Os setores notoriamente comprometidos foram linguagem e atenção.

Linguagem

Quanto à linguagem, além da fala repetitiva e perseverativa, observou-se importante dificuldade de compreensão em 9 de 11 pacientes (82%). Se bem que isso possa, pelo menos em parte, ser atribuído à deficiência mental, há que se considerar outro ponto que nos parece da maior relevância: a presença de agnosia auditiva verbal. Rapin e col. (1977) e Rapin (1991) afirmaram que virtualmente todas as crianças autistas pré-escolares apresentam a compreensão da linguagem prejudicada, isto é, surdez verbal ou agnosia auditiva verbal, o tipo mais severo de disfasia de recepção. A dificuldade de compreensão observada nesta

casuística seria, a nosso ver, explicada pela agnosia auditiva verbal. Isto fala a favor da associação de autismo com a SXF.

Apesar de nossos pacientes não terem sido submetidos aos exames de potenciais evocados, a literatura tem contribuído com informações importantes como as alterações descritas em P300 auditivo (Minschew, 1991), que evidenciam anormalidades neurofisiológicas bilaterais e simétricas do córtex de associação frontal e parietal em crianças autistas. Sugere-se que estas anormalidades eletrofisiológicas sejam o resultado de estratégias de processamento cortical de informação auditiva menos eficientes ou de déficits nos mecanismos corticais para atenção seletiva.

Os achados de P300 auditivo apontam para o envolvimento dos lobos frontais e parietais na neurobiologia do autismo e coincidem com as mesmas áreas alteradas nos indivíduos deste estudo, conforme evidenciado pelo EEG. Isto reforça a associação de autismo com SXF e mostra quais as regiões funcionalmente comprometidas nestas entidades.

Atenção

Conforme já se comentou na Introdução, o nosso primeiro contato com os aspectos neuropsicológicos da SXF foi através do artigo de Mizejeski e col. (1986) que referia haver déficit visuo-espacial em mulheres portadoras da SXF. Esses achados foram corroborados pelos estudos de Kemper e col. (1986), Grigsby e col. (1987), Crowe e Hay (1990) e, Brainard e col. (1991), inclusive em pacientes do sexo masculino. Estes autores se basearam no WISC, onde encontraram performance mais comprometida nos sub-testes de aritmética, repetição de números e blocos. Concluíram que os resultados sugeriam haver discalculia e déficit espacial.

Entretanto, não detectamos haver distúrbio espacial na presente casuística. Os pacientes não apresentaram problemas com ângulos, realizaram com razoável precisão o teste dos quatro traços, e não tiveram dificuldade com a distribuição espacial da atenção. A maioria dos pacientes realizou adequadamente os testes, permitindo-nos a observação do dado realmente marcante que foi a perseveração, refletida não só na batida de dedos na mesa e na execução de desenhos em papel, como também na fala e no comportamento. A partir desse ponto, o nosso empenho se dirigiu para o distúrbio da atenção manifestado nos pacientes, uma vez que a perseveração constitui um dos elementos que orientam para o comprometimento da matriz da atenção. Dez dos 11 pacientes mostraram impersistência na realização do teste de batida de dedos na mesa, e, 6 (54%) apresentaram, também, perseveração. Apenas um paciente não realizou este teste (caso 5), devido à precária condição de interação com o examinador em função do comportamento autista. Esses dados apontaram para a existência do distúrbio da atenção nesta casuística. Portanto, o teste de batida de dedos na mesa mostrou-se sensível para detectar impersistência e perseveração, características do déficit de atenção.

A atenção é, como se sabe, o pré-requisito básico para a expressão de todas as funções corticais superiores. Fica difícil, portanto, a afirmação da presença de alteração espacial quando há distúrbio básico da atenção. Mesulam (1985b) afirmou que pacientes com nível diminuído de atenção podem mostrar déficits secundários em várias tarefas complexas, tais como habilidades espaciais. Seria um erro concluir que este padrão de comportamento implica no envolvimento de múltiplas faculdades cognitivas e, assim, na presença de numerosas lesões em regiões anatómicas diversas. Várias tarefas cognitivas, aparentemente independentes

podem ser comprometidas por causa de prejuízo de um único componente comum a todas elas, por exemplo, a atenção.

A avaliação psicológica, através do WISC, em nossos pacientes, revelou os mesmos dados encontrados por vários outros autores, isto é, uma diferença positiva entre o QI verbal e o QI execução. Apesar disso, não concordamos com as conclusões expressas por esses outros autores de que há déficit espacial na SXF, pois o aprofundamento da avaliação evidenciou o importante distúrbio da atenção, já comentado.

Assim, questionamos o achado de distúrbio espacial na SXF, apresentado pelos autores acima citados, embasando-nos no fato de que a atenção é o pré-requisito mais importante para a expressão da função espacial.

Posteriormente, observamos que o dado neuropsicológico mais comumente referido na SXF é o déficit da atenção (Vierregge e Froster-Iskenius, 1989; Johnson e col., 1991; Wisniewski e col., 1991; Mazzocco e col., 1992; Steyaert e col., 1992). Os dados destes autores confirmaram os nossos achados e reforçaram as nossas observações.

Mazzocco e col. (1992) encontraram hiperatividade, impulsividade, dificuldade de atenção, fala e comportamento perseverativos e fala compulsiva, habilidades estas monitoradas pelos lobos frontais. Todos estes dados foram detectados nesta casuística. Também sugerimos a participação dos lobos frontais nas alterações encontradas na SXF, uma vez que a biologia da matriz da atenção envolve os lobos frontais.

Segundo Mesulam (1985a, 1985b), os lobos frontais parecem ser a região cortical mais intimamente relacionada à manutenção da matriz da atenção e são particularmente importantes na regulação do tono global. O córtex pré-frontal é responsável pelos aspectos mais complexos, por exemplo, a atenção dirigida. Esse é o aspecto vetor que tem a capacidade de dirigir o foco da atenção.

Quatro regiões cerebrais provêm rede neuronal integrada para a modulação da atenção. O córtex pré-frontal, como já comentado, participa dirigindo, explorando, buscando e fixando a atenção, além de promover sua manutenção (aspecto motor); o córtex parietal posterior participa da função atenção através da percepção do espaço externo (aspecto sensorial); o componente límbico, giro do cíngulo, responsável pelos aspectos de motivação, regula a distribuição espacial da atenção que tenha relevância motivacional; e o componente reticular do tronco cerebral provê o nível suficiente para a manutenção da vigília (Mesulam, 1981; Mesulam, 1990).

Embasaremos essas informações com os achados dos exames complementares.

Imagem

RM

A ressonância magnética de crânio (RM) revelou-se normal em três pacientes. Nos demais, detectamos a presença das seguintes alterações: redução do verme cerebelar em 6 (54%), aumento do IV ventrículo em 5 (45%), e colpocefalia, ou aumento dos ventrículos laterais, em 4 (36%). Reiss e col. (1990a, 1991a, b) realizaram estudos anatômicos com RM em pacientes com a SXF e encontraram verme cerebelar menor e IV ventrículo maior quando comparados ao grupo controle. Sugeriram que as anomalias seriam secundárias à hipoplasia do verme cerebelar. Os dados de Reiss coincidem com nossos achados e a comparação está exposta na Tabela XIII.

Tabela XIII
Síndrome do X Frágil - Comparação com os Dados de Reiss

Autor	Número de Pacientes com SXF		Comportamento Autista	RM
	M	F		
Reiss e col, 1991 a	14	0	+	RVC* IV V*
Reiss e col., 1991 b	0	12	+	RVC* IV V*
Presente Estudo, 1993	9	2	+	RVC (54,5%)** IV V (45,4%)**

RM = Ressonância Magnética; RVC = Redução do Verme Cerebelar; IV V = Aumento do IV Ventrículo; * = Dados significativamente alterados quando comparados ao grupo controle; ** = as porcentagens se referem aos exames alterados dentre os 11 realizados; M = Masculino; F = Feminino.

Trabalhos com RM usando técnicas quantitativas têm demonstrado que o verme cerebelar pode estar diminuído de tamanho em um sub-grupo de pacientes autistas (Courchesne e col., 1988; Courchesne, 1991). Diante destes achados neuroanatômicos e da frequência de traços autistas em pacientes com a SXF, a ocorrência da hipoplasia do verme cerebelar sugere que disfunção dessa área possa desempenhar papel proeminente no desenvolvimento do comportamento autista.

Além disso, através de suas conexões com os núcleos reticulares do tronco cerebral, talvez o verme cerebelar possa também modular a atenção (Reiss e col., 1991a). Como o sistema reticular ativador ascendente desempenha papel fundamental na neurobiologia da atenção, as influências recebidas pelas conexões com o cerebelo podem interferir significativamente com sua função.

SPECT

Este procedimento laboratorial possibilita a realização de estudos metabólicos através da perfusão sanguínea e tem permitido avanços no entendimento de várias anormalidades. Com a implantação desse exame complementar no HC-UNICAMP foi possível realizarmos o estudo de 7 indivíduos da presente casuística. Não encontramos referência de SPECT na SXF na literatura disponível, tratando-se, portanto, de abordagem inédita da síndrome.

Assim, o exame pôde ser analisado em 7 pacientes, ou 63% da casuística. O achado mais freqüente foi o de hipoperfusão das porções inferiores dos lobos frontais, em 6 dos 7 exames analisados; hipoperfusão cerebelar ocorreu em dois casos, e, hipoperfusão em lobos parietais em 2.

Estudos com PET (positron emission tomography) em pacientes autistas revelaram diminuição significativa no metabolismo dos lobos frontais e parietais (Horwitz e col., 1987, 1988). Esses dados coincidem com os resultados observados neste trabalho.

Minschew e col. (1989) realizaram estudos metabólicos através da utilização de ATP e encontraram alterações nos lobos frontais de seus pacientes autistas, particularmente em córtex dorsal pré-frontal. Os exames de perfusão cerebral (SPECT) desta pesquisa mostraram alterações frontais exatamente na localização apontada.

Esses autores comentam que as anormalidades encontradas envolvem o circuito neuronal da atenção e propõem haver disfunção nos mecanismos corticais para a atenção seletiva no autismo.

Essa afirmação vem totalmente de encontro aos nossos achados com a SXF, tanto no tocante aos dados de hipometabolismo fronto/parietal em nossos pacientes, quanto em relação aos dados retirados da avaliação neuropsicológica e aos registros eletrencefalográficos observados, com alterações principalmente nas regiões frontais e parietais.

Assim, os exames funcionais (SPECT e EEG) evidenciaram o comprometimento dos lobos frontais e parietais nos pacientes deste estudo, áreas estas integrantes do circuito neuronal da atenção, o que embasa o distúrbio neuropsicológico dos nossos pacientes.

Um indivíduo da presente casuística também apresentou hipoperfusão cerebelar, e outro, exclusivamente hipoperfusão cerebelar. A importância do envolvimento cerebelar na gênese das manifestações na SXF já foi comentada previamente, com os achados da RM. Os dados do SPECT reforçam esse envolvimento e apontam para a ampliação do circuito neuronal comprometido nesses pacientes. Isto é, além da disfunção cortical fronto/parietal, também há disfunção cerebelar na SXF.

Sabendo-se que o sistema reticular é parte integrante do circuito neuronal da atenção e que estabelece conexões com o cerebelo, os dados deste trabalho sugerem o envolvimento de ampla rede neuronal na SXF, com participação de cerebelo, tronco cerebral, áreas pré-frontais e córtex parietal posterior. Sabe-se que tálamo e algumas partes do sistema límbico funcionam como relé entre as vias ascendentes e o córtex cerebral.

Os nossos achados, portanto, aventam a hipótese do envolvimento do circuito neuronal da atenção na SXF.

Tratamento

Não existe, até o momento, tratamento satisfatório para a SXF. Lejeune (1982) propôs o tratamento com ácido fólico, uma vez que, para a indução do aparecimento do sítio frágil no cromossomo X, é necessário meio para cultura de células deficiente em ácido fólico. Isto significa que o ácido fólico inibe a expressão do sítio frágil 'in vitro'. O mesmo, porém, parece não ocorrer 'in vivo', pois o uso de ácido fólico não costuma trazer benefícios terapêuticos reais (Fisch e col., 1988; Nussbaum e Ledbetter, 1989).

Dez pacientes desta casuística foram submetidos ao tratamento com ácido fólico e não se constatou melhora do quadro.

Interessante é o fato de que o comportamento parece melhorar com a idade, o que torna difícil a real apreciação do efeito medicamentoso (Borghraef e col., 1987). Observamos a melhora comportamental espontânea com o avançar da idade, tanto na diminuição da hiperatividade, quanto na socialização dos pacientes.

Também não observamos melhora da atenção ou do comportamento com o uso de metilfenidato.

VI

Conclusões

O presente trabalho permite as seguintes conclusões:

- 1 A bateria de avaliação neuropsicológica apresentada mostrou-se útil e de fácil aplicação nos pacientes portadores da Síndrome do X Frágil.
- 2 A avaliação neuropsicológica detectou a presença de distúrbio da atenção e agnosia auditiva verbal na presente casuística.
- 3 A associação da Síndrome do X Frágil com autismo ficou evidenciada não apenas pelas características neuropsicológicas superponíveis como também pelos traços comportamentais encontrados nos pacientes, o que torna a Síndrome do X Frágil exemplo de modelo genético para se estudar autismo.
- 4 As alterações eletrencefalográficas focais não privilegiaram hemisfério; houve, todavia, preferência para se localizarem nos lobos frontais ou parietais.
- 5 O estudo da perfusão sanguínea cerebral através do SPECT revelou, como achado mais freqüente, a hipoperfusão das porções inferiores dos lobos frontais. A hipoperfusão cerebelar e em lobos parietais ocorreu em poucos casos.
- 6 Os exames funcionais (EEG e SPECT) evidenciaram o comprometimento dos lobos frontais e parietais nos pacientes deste estudo, áreas integrantes do circuito neuronal da atenção.
- 7 A ressonância magnética de crânio caracterizou-se mais freqüentemente pela ocorrência de redução do volume cerebelar e aumento do IV ventrículo.
- 8 Com base no quadro clínico, achados neuropsicológicos e resultados dos exames funcionais e imageológicos, sugerimos o envolvimento de ampla rede neuronal na Síndrome do X Frágil: cerebelo - tronco cerebral - regiões fronto basais - lobos parietais.
- 9 As tentativas terapêuticas feitas com ácido fólico e metilfenidato mostraram-se insatisfatórias.

VII

Resumo

Com o propósito de realizar a abordagem neurológica na Síndrome do X Frágil (SXF), estudaram-se 11 pacientes com este diagnóstico citogenético.

A idade variou de 8 a 19 anos. Nove pacientes eram do sexo masculino e dois do feminino.

Todos os indivíduos apresentaram pavilhões auriculares grandes e faces alongadas. Observou-se fronte proeminente em 63% dos casos e macrorquidia em 33% dentre aqueles do sexo masculino.

Atraso na aquisição da fala, fala repetitiva, perseverativa, impulsiva, desconexa e com entonação anormal foi observada na maioria dos casos da presente casuística.

A constatação de traços autistas foi freqüente. Os achados mais comuns entre nossos pacientes foram contato visual pobre, movimentos estereotipados, hiperatividade e calosidades nas mãos.

O diagnóstico de epilepsia foi possível em 4 pacientes, sendo dois pares de irmãos.

Quanto à avaliação neurológica, alterações do perímetro craniano foram detectadas em dois indivíduos. Verificou-se sinal de Babinski em 45%, hiperreflexia em 36% e hipotonia em 18% dos casos. Estrabismo divergente ocorreu em três pacientes. Sete apresentaram atraso na aquisição da marcha.

A avaliação psicológica revelou deficiência mental de grau severo em todos os pacientes, exceto um, que apresentou grau moderado.

Para a realização da abordagem neuropsicológica, desenvolveu-se bateria inédita que avaliou atenção, linguagem, memória, praxias, gnosias e tarefas complexas. Detectou-se a presença de distúrbio da atenção (exceto em um paciente) e agnosia auditiva verbal em todos eles.

Todos os pacientes foram submetidos à ressonância magnética de crânio. O eletrencefalograma (EEG) foi realizado em 10 indivíduos e o estudo da perfusão cerebral através do SPECT foi obtido em 7.

O EEG revelou-se alterado em 60% dos casos. As alterações eletrencefalográficas não privilegiaram hemisfério. Houve, no entanto, preferência para se localizarem nos lobos frontais ou parietais.

O SPECT mostrou-se alterado em todos os pacientes em que foi realizado. O achado mais freqüente foi a hipoperfusão das porções inferiores dos lobos frontais. A hipoperfusão cerebelar e de lobos parietais ocorreu menos freqüentemente.

Assim, os exames funcionais (EEG e SPECT) evidenciaram o comprometimento dos lobos frontais e parietais nos pacientes deste estudo, áreas integrantes do circuito neuronal da atenção.

A ressonância magnética de crânio foi normal em três indivíduos e nos demais caracterizou-se, principalmente, pela ocorrência de redução do verme cerebelar e aumento do IV ventrículo.

Com base no quadro clínico, achados neuropsicológicos e resultados dos exames funcionais e imageológicos, sugerimos o envolvimento de ampla rede neuronal na Síndrome do X Frágil: cerebelo - tronco cerebral - regiões fronto basais - lobos parietais.

Esperamos, assim, contribuir para o entendimento da neurobiologia desta síndrome.

VIII

Abstract

A Neurological Approach To The Fragile X Syndrome

We studied 11 patients with the cytogenetic diagnosis of the Fragile X Syndrome.

The ages ranged from 8 to 19, 9 were male and two female.

All the individuals presented large ears and elongated faces. Sixty three percent of the cases had prominent foreheads, 3% of those of the male sex had macroorchidism.

Traces of autism were frequently observed. The most common findings among our patients were: poor visual contact, stereotyped movements, hyperactivity, and calloused hands.

Also observed in the majority of the present casuistry were: retarded speech and language development, repetitive, perseverative, impulsive, disconnected, and abnormal intonation speech.

Epilepsy was diagnosed in 4 cases, two pairs of siblings.

As to the neurological evaluation, alterations in the cranial perimeter were detected in two individuals. Forty five percent of the cases had the Babinski sign, 36% had hyperactive muscle stretch reflexes, and 18% had hypotonia. Divergent strabism occurred in 3 patients. Seven presented delayed motor development.

The psychological evaluation revealed a severe mental retardation in all patients except one, which presented a moderate degree.

A new battery of tests was developed to make a neuropsychological evaluation which estimated: attention, language, memory, praxis, gnosis, and complex tasks. Disturbances in attention (except in one patient) and verbal auditive agnosia were detected in every patient.

All patients were submitted to magnetic ressonance imaging of the brain. An electroencephalogram (EEG) was done in 10 patients, and study of the cerebral perfusion by means of the SPECT was obtained of 7 patients.

The EEG showed abnormalities on 60% of the cases. The EEG revealed focal epileptiform discharges predominantly in frontal and parietal areas.

The SPECT showed alterations on all patients on which it was performed. The most frequent finding was a hypoperfusion of the inferior portions of the frontal lobes. Cerebellar and parietal lobe hypoperfusion occurred less frequently. Therefore, the functional exams (EEG and SPECT) evidenced the involvement of the frontal and parietal lobes, which are integrated areas of the neuronal circuitry of attention.

The magnetic ressonance imaging of the brain was normal in three individuals. The abnormal characteristics observed were mainly the reduction of cerebellar vermis and enlarged IV ventricule.

Based on the clinical picture, neuropsychological findings and functional and imaging tests we suggest the involvement of a large neuronal network in the fragile X syndrome: cerebellum - brainstem - basal frontal regions - parietal lobes.

IX

Referências Bibliográficas

- American EEG Society Guidelines. - Guideline seven: a proposal for standard montages to be used in clinical EEG. *J. Clin. Neurophysiol.*, 3:158-165, 1986.
- American Psychiatric Association. - *Manual de diagnóstico e estatística de distúrbios mentais*, 3ª. ed.- revista. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987. Traduzido do original americano pela Editora Manole Ltda, 1989.
- BAUMAN, M. L. & KEMPER, T. L. - Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology*, 35:866-874, 1985.
- BAUMAN, M. L. - Microscopic neuroanatomic abnormalities in autism. *Pediatrics*, 87 (suppl):791-796, 1991.
- BAUMAN, M. L.; COURCHESNE, E.; DENCKLA; M.B., FOLSTEIN, S. E.; JAMES, L. S.; MINSHEW, N. J.; NELSON, K. B.; PIVEN, J.; RAPIN, I. - An update on autism: a developmental disorder. *Pediatrics*, 87 (suppl):v-vi, 1991.
- BLOMQUIST, H. K.; BOHMAN, M.; EDVINSSON, S. O.; GILLBERG, C; GUSTAVSON, K.; HOLMGREN, G.; WAHLSTROM, J. - Frequency of the fragile X syndrome in infantile autism: a swedish multicenter study. *Clin. Genet.*, 27:113-117, 1985.
- BORGHGRAEF, M.; FRYNS, J. P.; DELKENS, A.; PYCK, K.; VAN DER BERGHE, H. - Fragile X syndrome: a study of the psychological profile in 23 prepubertal patients. *Clin. Genet.*, 32:179-186, 1987.
- BRAINARD, S. S.; SCHREINER, R. A.; HAGERMAN, R.J. - Cognitive profiles of the carrier fragile X woman. *Am. J. Med. Genet.*, 38:505-508, 1991.
- BROWN, W. T. - The fragile X syndrome. *Neurologic Clinics*, 7:107-121, 1989.
- BROWN, W. T.; GROSS, A; GOONEWARDENA, P.; FERRANDO, C.; DOBKIN, C.; JENKINS, E. C. - Detection of fragile X non-penetrant males by DNA marker analysis. *Am. J. Med. Genet.*, 38:292-297, 1991.
- CANTÚ, J. M.; SCAGLIA, H. E.; MEDINA, M.; GONZÁLEZ-DIDDI, M.; MORATO, T.; MORENO, M. E.; PÉREZ-PALACIOS, G. - Inherited congenital normofunctional testicular hyperplasia and mental deficiency. *Hum. Genet.*, 33:23-33, 1976.
- CLAWSON, A. - *Bender infantil: manual de diagnóstico clínico*. Tradução por Jurema Alcides Cunha, Porto Alegre, Artes Médicas, 6ª. ed., 1991.
- COCHAUX, P.; ABRAMOWICZ, M.; DELNESTE, D.; VAN REGEMORTER, N.; ELMER, C.; COURTENS, W.; HAYEZ, F.; VAMOS, E.; VASSART, G. - Diagnosis of fragile X syndrome by DNA analysis. *Am. J. Hum. Genet.*, 51(suppl):A378, 1992.
- COURCHESNE, E. - Neuroanatomic imaging in autism. *Pediatrics*, 87(suppl):781-790, 1991.
- COURCHESNE, E.; KILMAN B. A.; GALAMBOS, R.; LINCOLN, A. J. - Autism: processing of novel auditory information assessed by event-related brain potentials. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 59:238-248, 1984.

- COURCHESNE, E.; LINCOLN, A. J.; YEUNG-COURCHESNE, R.; ELMASIAN, R.; GRILLON, C. - Pathophysiologic findings in nonretarded autism and receptive developmental language disorder. *J. Autism. Dev. Disord.*, 19:1-17, 1989.
- COURCHESNE, E.; YEUNG-COURCHESNE, R.; PRESS, G. A.; HESSELINK, J. R.; JERNIGAN, T. L. - Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N. Engl. J. Med.*, 318:1349-1354, 1988.
- CRONISTER, A.; SCHREINER, R.; WITTENBERGER, M.; AMIRI, K.; HARRIS, K.; HAGERMAN, R. J. - Heterozygous fragile X females: historical, physical, cognitive, and cytogenetic features. *Am. J. Med. Genet.*, 38:269-274, 1991.
- CROWE, S. F.; HAY, D. A. - Neuropsychological dimensions of the fragile X syndrome: support for a non-dominant hemisphere dysfunction hypothesis. *Neuropsychologia*, 28:9-16, 1990.
- DEVYS, D.; BIANCALANA, V.; ROUSSEAU, F.; BOUÉ, J.; MANDEL, J. L.; OBERLÉ, I. - Analysis of full fragile X mutations in fetal tissues and monozygotic twins indicate that abnormal methylation and somatic heterogeneity are established early in development. *Am. J. Med. Genet.*, 43:208-216, 1992.
- FINELLI, P. F.; PUESCHEL, S. M.; PADRE-MENDOZA, T.; O'BRIEN, M. M. - Neurological findings in patients with the fragile-X syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 48:150-153, 1985.
- FISCH, G. S. - Is autism associated with the fragile X syndrome? *Am. J. Med. Genet.*, 43:47-55, 1992.
- FISCH, G. S.; ARINAMI, T.; FROSTER-ISKENIUS, U.; FRYNS, J.; CURFS, L. M.; BORGHGRAEF, M.; HOWARD-PEEBLES, P. N.; SCHWARTZ, C. E.; SIMENSEN, R. J.; SHAPIRO, L. R. - Relationship between age and IQ among fragile X males: a multicenter study. *Am. J. Med. Genet.*, 38:481-487, 1991.
- FISCH, G. S.; COHEN, I. L.; GROSS, A. C.; JENKINS, V.; JENKINS, E. C.; BROWN, W. T. - Folic acid treatment of fragile X males: a further study. *Am. J. Med. Genet.*, 30:393-399, 1988.
- FOLSTEIN, S. E. & PIVEN, J. - Etiology of autism: genetic influences. *Pediatrics*, 87(suppl):767-773, 1991.
- FROSTER-ISKENIUS, U.; BODEKER, K.; OEPEN, T.; MATTHES, R.; PIPER, U.; SCHWINGER, E. - Folic acid treatment in males and females with fragile-(X)-syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, 23:273-289, 1986.
- GRIGSBY, J. P.; KEMPER, M. B.; HAGERMAN, R. J. - Developmental Gerstmann syndrome without aphasia in fragile X syndrome. *Neuropsychologia*, 25:881-891, 1987.
- GUARDIOLA, A.; FERNANDEZ, L. L.; ROTTA, N. T. - Um modelo de avaliação das funções corticais. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)*, 47:159-164, 1989.
- GUERREIRO, M. M.; MOURA-RIBEIRO, M. V. L. - Função visuo-espacial em paralisia cerebral e proposta de novo teste com a ajuda de computador. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)*, 49:310-314, 1991.
- GUSTAVSON, K. H.; BLOMQUIST, H. K.; HOLMGREN, G. - Prevalence of the fragile-X syndrome in mentally retarded boys in a swedish county. *Am. J. Med. Genet.*, 23:581-587, 1986.
- GUSTAVSON, K. H.; DAHLBOM, K.; FLOOD, A.; HOLMGREN, G.; BLOMQUIST, H. K.; SANNER, G. - Effect of folic acid treatment in the fragile X syndrome. *Clin. Genet.*, 27:463-467, 1985.

- HAGERMAN, R. J.; AMIRI, K.; CRONISTER, A. - Fragile X checklist. *Am. J. Med. Genet.*, 38:283-287, 1991.
- HORWITZ, B.; RUMSEY, J.; GRADY, C.; DUARA, R.; SCHAPIRO, M.; RAPOPORT, J.; RAPOPORT, S. - Interregional correlations of glucose utilization among brain regions in autistic adults. *Ann. Neurol.*, 22:118, 1987.
- HORWITZ, B.; RUMSEY, J. M.; GRADY, C. L.; RAPOPORT, S. I. - The cerebral metabolic landscape in autism: intercorrelations of regional glucose utilization. *Arch. Neurol.*, 45:749-755, 1988.
- HOWARD-PEEBLES, P. N. - Fragile sites in human chromosomes II: demonstration of the fragile site Xq27 in carriers of X-linked mental retardation. *Am. J. Med. Genet.*, 7:497-501, 1980.
- JACOBS, P. A.; SHERMAN, S.; TURNER, G.; WEBB, T. - The fragile(X) syndrome: the mutation problem. *Am. J. Med. Genet.*, 23:611-617, 1986.
- JACKY, P. B.; AHUJA, Y. R.; ANYANE-YEBOA, K.; BREG, W. R.; CARPENTER, N. J.; FROSTER-ISKENIUS, U. G.; FRYNS, J. P.; GLOVER, T. W.; GUSTAVSON, K. H.; HOEGERMAN, S. F.; HOLMGREN, G.; HOWARD-PEEBLES, P. N.; JENKINS, E. C.; KRAWCZUN, M. S.; NERI, G.; PETTIGREW, A.; SCHAAP, T.; SCHONBERG, S. A.; SHAPIRO, L. R.; SPINNER, N.; STEINBACH, P.; VIANNA-MORGANTE, AM.; WATSON, M. S.; WILMOT, P. L. - Guidelines for the preparation and analysis of the fragile X chromosome in lymphocytes. *Am. J. Med. Genet.*, 38:400-403, 1991.
- JASPER, H. H. - The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 10:371-375, 1958.
- JENKINS, E. C.; BROWN, W. T.; DUNCAN, C. J.; BROOKS, J.; YISHAY, M. B.; GIORDANO, F. M.; NITOWSKY, H. M. - Feasibility of fragile X chromosome prenatal diagnosis demonstrated. (Letter) *Lancet*, 2:1292, 1981.
- JOHNSON, V. P.; CARPENTER, N. J.; SKOREY, P. A. - Martin-Bell syndrome segregating in a large kindred with normal transmitting males: clinical, cytogenetic, and linkage study. *Am. J. Med. Genet.*, 38:275-282, 1991.
- JONES, K. L. - *Smith's recognizable patterns of human malformations*. 4th ed., W. B. Saunders, 1988.
- KEMPER, M. B.; HAGERMAN, R. J.; AHMAD, R. S.; MARINER, R. - Cognitive profiles and the spectrum of clinical manifestations in heterozygous fra(X) females. *Am. J. Med. Genet.*, 23:139-156, 1986.
- KNIGHT, S. J. L.; HIRST, M. C.; ROCHE, A.; CHRISTODOULOU, Z.; HUSON, S. M.; WINTER, R.; FITCHETT, M.; MCKINLEY, M. J.; LINDENBAUM, R. H.; NAKAHORI, Y.; DAVIES, K. E. - Molecular studies of the fragile X syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, 43:217-223, 1992.
- KREMER, E. J.; PRITCHARD, M.; LYNCH, M.; YU, S.; HOLMAN, K.; BAKER, E.; WARREN, S. T.; SCHLESSINGER, D.; SUTHERLAND, G. R.; RICHARDS, R. I. - Mapping of DNA instability at the fragile X to a trinucleotide repeat sequence p(CCG)_n. *Science*, 252:1711-1714, 1991.
- LAING, S.; PARTINGTON, M.; ROBINSON, H.; TURNER, G. - Clinical screening score for the fragile X (Martin-Bell) syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, 38:256-259, 1991.
- LAIRD, C. D. - Proposed mechanism of inheritance and expression of the human fragile-X syndrome of mental retardation. *Genetics*, 117:587-599, 1987.

- LAIRD, C. D. - Possible erasure of the imprint on a fragile X chromosome when transmitted by a male. *Am. J. Med. Genet.*, 38:391-395, 1991.
- LEFÈVRE, B. H. - Roteiro para o exame neuropsicológico. In: _____ - *Neuropsicologia Infantil*. São Paulo, Sarvier, 1989, p. 59-77.
- LEJEUNE, J. - Is the fragile X syndrome amenable to treatment? (Letter) *Lancet*, 1:273-274, 1982.
- LUBS, H. A. - A marker X chromosome. *Am. J. Hum. Genet.*, 21:231-244, 1969.
- MALMGREN, H.; STEÉN-BONDESON, M.; GUSTAVSON, K.; SEÉMANOVA, E.; HOLMGREN, G.; OBERLÉ, I.; MANDEL, J.; PETTERSSON, U.; DAHL, N. - Methylation and mutation patterns in the fragile x syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, 43:268-278, 1992.
- MARTIN, J. P.; BELL, J. - A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 6:154-157, 1943.
- MAZZOCCO, M. M. M.; HAGERMAN, R. J.; PENNINGTON, B. F. - Problem solving limitations among cytogenetically expressing fragile X women. *Am. J. Med. Genet.*, 43:78-88, 1992.
- MESULAM, M-M. - A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann. Neurol.*, 10:309-325, 1981.
- MESULAM, M-M. - Patterns in behavioral neuroanatomy: association areas, the limbic system, and hemispheric specialization. In: _____ - *Principles of Behavioral Neurology*. Philadelphia, F. A. Davis Company, 1985a, p. 1-70.
- MESULAM, M-M. - Attention, confusional states, and neglect. In: _____ - *Principles of Behavioral Neurology*. Philadelphia, F.A. Davis Company, 1985b, p. 125-168.
- MESULAM, M-M. - Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann. Neurol.*, 28:597-613, 1990.
- MIEZEJESKI, C. M.; JENKINS, E. C.; HILL, A. L.; WISNIEWSKI, K.; FRENCH, J. H.; BROWN, W. T. - A profile of cognitive deficit in females from fragile X families. *Neuropsychologia*, 24:405-409, 1986.
- MINGRONI-NETTO, R. C.; ROSENBERG, C.; VIANNA-MORGANTE, A. M.; PAVANELLO, R. C. M. - Fragile X frequency in a mentally retarded population in Brazil. *Am. J. Med. Genet.*, 35:22-27, 1990.
- MINSHEW, N. J. - Indices of neural function in autism: clinical and biologic implications. *Pediatrics*, 87(suppl):774-780, 1991.
- MINSHEW, N. J.; PAYTON, J. B. - New perspectives in autism, part I: the clinical spectrum of autism. *Curr. Probl. Pediatr.*, 18:561-610, 1988a.
- MINSHEW, N. J.; PAYTON, J. B. - New perspectives in autism, part II: the differential diagnosis and neurobiology of autism. *Curr. Probl. Pediatr.*, 18:613-694, 1988b.
- MINSHEW, N. J.; PETTEGREW, J. W.; PAYTON, J. B.; PANCHALINGAM, K. - Metabolic alterations in the dorsal prefrontal cortex of autistic patients with normal IQ. *Ann. Neurol.*, 26:438, 1989.

- MUSUMECI, S. A.; COLOGNOLA, R. M.; FERRI, R.; GIGLI, G. L.; PETRELLA, M. A.; SANFILIPPO, S.; BERGONZI, P.; TASSINARI, C. A. - Fragile-X syndrome: a particular epileptogenic EEG pattern. *Epilepsia*, 29:41-47, 1988.
- MUSUMECI, S. A.; FERRI, R.; ELIA, M.; COLOGNOLA, R. M.; BERGONZI, P.; TASSINARI, C. A. - Epilepsy and fragile X syndrome: a follow-up study. *Am. J. Med. Genet.*, 38:511-513, 1991.
- NELSON, K. B. - Prenatal and perinatal factors in the etiology of autism. *Pediatrics*, 87(suppl):761-766, 1991.
- NELSON, K. B.; ELLENBERG, J. H. - Antecedents of cerebral palsy: multivariate analysis of risk. *N. Engl. J. Med.*, 315:81-86, 1986.
- NERI, G.; CHIURAZZI, P.; ARENA, F.; LUBS, H. A.; GLASS, I. A. - XLMR genes: update 1992. *Am. J. Med. Genet.*, 43:373-382, 1992.
- NUSSBAUM, R. L.; LEDBETTER, D. H. - The fragile X syndrome. In: Scriver, C. R.; Beaudet, A. L.; Sly, W. S.; Valle, D. (eds.). - *The metabolic basis of inherited disease*. 6th ed., McGraw-Hill Inc., 1989.
- OBERLÉ, I.; ROUSSEAU, F.; HEITZ, D.; KRETZ, C.; DEVYS, D.; HANAUER, A.; BOUÉ, J.; BERTHEAS, M. F.; MANDEL, J. L. - Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science*, 252:1097-1102, 1991.
- PANETH, N. - Birth and the origins of cerebral palsy. *N. Engl. J. Med.*, 315:124-126, 1986.
- PAPP, A. C.; SNYDER, P. J.; WESTERN, L. M.; SMITH, S.; MOORE, J. W.; PRIOR, T. W. - Case studies using direct DNA diagnostics for the fragile X syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 51(suppl):A387, 1992.
- Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures: from the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 22:489-501, 1981.
- RAPIN, I. - Autistic children: diagnosis and clinical features. *Pediatrics*, 87(suppl):751-760, 1991.
- RAPIN, I.; MATTIS, S.; ROWAN, A. J.; GOLDEN, G. G. - Verbal auditory agnosia in children. *Develop. Med. Child. Neurol.*, 19:192-207, 1977.
- RAYMOND, G.; BAUMAN, M.; KEMPER, T. - The hippocampus in autism: golgi analysis. *Ann. Neurol.*, 26:483-484, 1989.
- REISS, A. L.; AYLWARD, E.; FREUND, L. S.; JOSHI, P. K.; BRYAN, R. N. - Neuroanatomy of fragile X syndrome: the posterior fossa. *Ann. Neurol.*, 29:26-32, 1991a.
- REISS, A. L.; FREUND, L. - Fragile X syndrome. *Biol. Psychiatry*, 27:223-240, 1990a.
- REISS, A. L.; FREUND, L. - Fragile X syndrome, DSM-III-R, and autism. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 6:885-891, 1990b.
- REISS, A. L.; FREUND, L. - Behavioral phenotype of fragile X syndrome: DSM-III-R autistic behavior in male children. *Am. J. Med. Genet.*, 43:35-46, 1992.
- REISS, A. L.; FREUND, L.; TSENG, L. E.; JOSHI, P. K. - Neuroanatomy in fragile X females: the posterior fossa. *Am. J. Hum. Genet.*, 49:279-288, 1991b.

- RICHARDS, B. W.; SYLVESTER, P. E.; BROOKER, C. - Fragile X-linked mental retardation: the Martin-Bell syndrome. *J. Ment. Defic. Res.*, 25:253-256, 1981.
- ROUSSEAU, F.; HEITZ, D.; BIANCALANA, V.; BLUMENFELD, S.; KRETZ, C.; BOUÉ, J.; TOMMERUP, N.; VAN DER HAGEN, C.; DELOZIER-BLANCHET, C.; CROQUETTE, M.; GILGENKRANTZ, S.; JALBERT, P.; VOELCKEL, M.; OBERLÉ, I.; MANDEL, J. - Direct diagnosis by DNA analysis of the fragile X syndrome of mental retardation. *N. Engl. J. Med.*, 325:1673-1681, 1991.
- RUDELLI, R. D.; BROWN, W. T.; WISNIEWSKI, K.; JENKINS, E. C.; LAURE-KAMIONOWSKA, M.; CONNELL, F.; WISNIEWSKI, H. M. - Adult fragile X syndrome: clinico-neuropathologic findings. *Acta Neuropathologica*, 289-295, 1985.
- SANFILIPPO, S.; RAGUSA, R. M.; MUSUMECI, S.; NERI, G. - Fragile X mental retardation: prevalence in a group of institutionalized patients in Italy and description of a novel EEG pattern. *Am. J. Med. Genet.*, 23:589-595, 1986.
- SHAPIRO, L. R. - The fragile X syndrome: a peculiar pattern of inheritance. *N. Engl. J. Med.*, 325:1736-1738, 1991a.
- SHAPIRO, L. R.; WILMOT, P. L.; BRENHOLZ, P.; LEFF, A.; MARTINO, M.; HARRIS, G.; MAHONEY, M. J.; HOBBS, J. C. - Prenatal diagnosis of fragile X chromosome. (Letter) *Lancet*, 1:99-100, 1982.
- SHAPIRO, L. R.; WILMOT, P. L.; MURPHY, P. D. - Prenatal diagnosis of the fragile X syndrome: possible end of the experimental phase for amniotic fluid. *Am. J. Med. Genet.*, 38:453-455, 1991b.
- SHAPIRO, L. R.; WILMOT, P. L.; SHAPIRO, D. A.; PETERSEN, I. M.; CASAMASSIMA, A. C. - Cytogenetic diagnosis of the fragile X syndrome: efficiency, utilization, and trends. *Am. J. Med. Genet.*, 38:408-410, 1991c.
- SHERMAN, S. L.; MORTON, N. E.; JACOBS, P. A.; TURNER, G. - The marker (X) syndrome: a cytogenetic and genetic analysis. *Ann. Hum. Genet.*, 48:21-37, 1984.
- SHERMAN, S. L.; JACOBS, P. A.; MORTON, N. E.; FROSTER-ISKENIUS, U.; HOWARD-PEEBLES, P. N.; NIELSEN, K. B.; PARTINGTON, M. W.; SUTHERLAND, G. R.; TURNER, G.; WATSON, M. - Further segregation analysis of the fragile X syndrome with special reference to transmitting males. *Hum. Genet.*, 69:289-299, 1985.
- SILVEIRA, D. C.; GUERREIRO, M. M.; MARQUES DE FARIA, A. P.; BARBOSA, J. M.; GUERREIRO, C. A. M. - EEG in the fragile X syndrome. *Anais do XII International Congress of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1990, p. 33.
- STALEY, L. W.; HULL, C. E.; TAYLOR, A.; THIBODEAU, S.; SNOW, K.; SCHWABE, S.; MCGAYRAN, L.; WILSON, V.; RIDDLE, J. E.; O'CONNOR, R.; HAGERMAN, R. J. - Molecular-clinical correlations and cognitive decline with age in children with the fragile X syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 51(suppl):A228, 1992.
- STEYAERT, J.; BORGHGRAEF, M.; GAULTIER, C.; FRYNS, J. P.; VAN DEN BERGHE, H. - Cognitive profile in adult, normal intelligent female fragile X carriers. *Am. J. Med. Genet.*, 43:116-119, 1992.

- SUDHALTER, V.; COHEN, I. L.; SILVERMAN, W.; WOLF-SCHEIN, E. G. - Conversational analyses of males with fragile X, Down syndrome, and autism: comparison of the emergence of deviant language. *Am. J. Ment. Retard.*, **94**:431-441, 1990.
- SUDHALTER, V.; SCARBOROUGH, H. S.; COHEN, I. L. - Syntactic delay and pragmatic deviance in the language of fragile X males. *Am. J. Med. Genet.*, **38**:493-497, 1991.
- SUTHERLAND, G. R. - Fragile sites on human chromosomes: demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Science*, **197**:265-266, 1977.
- SUTHERLAND, G. R. - Heritable fragile sites on human chromosomes I: factors affecting expression in lymphocyte culture. *Am. J. Hum. Genet.*, **31**:125-135, 1979a.
- SUTHERLAND, G. R. - Heritable fragile sites on human chromosomes II: distribution, phenotypic effects, and cytogenetics. *Am. J. Hum. Genet.*, **31**:136-148, 1979b.
- SUTHERLAND, G. R. - The fragile X chromosome. *Int. Rev. Cytol.*, **81**:107-143, 1983.
- SUTHERLAND, G. R.; GEDEON, A.; KORNMAN, L.; DONNELLY, A.; BYARD, R. W.; MULLEY, J. C.; KREMER, E.; LYNCH, M.; PRITCHARD, M.; YU, S.; RICHARDS, T. I. - Prenatal diagnosis of fragile X syndrome by direct detection of the unstable DNA sequence. *N. Engl. J. Med.*, **325**:1720-1722, 1991.
- TOWNES, P. L. - Fragile-X syndrome: a jigsaw puzzle with picture emerging. *Am. J. Dis. Child.*, **136**:389-391, 1982.
- TURNER, G.; DANIEL, A.; FROST, M. - X-linked mental retardation, macro-orchidism, and the Xq27 fragile site. *J. Pediatr.*, **96**:837-841, 1980.
- TURNER, G.; ROBINSON, H.; LAING, S.; PURVIS-SMITH, S. - Preventive screening for the fragile X syndrome. *N. Eng. J. Med.*, **315**:607-609, 1986.
- VERKERK, A. J. M. H.; PIERETTI, M.; SUTCLIFFE, J. S.; FU, Y.; KUHL, D. P. A.; PIZZUTI, A.; REINER, O.; RICHARDS, S.; VICTORIA, M. F.; ZHANG, F.; EUSSEN, B. E.; VAN OMMEN, G. B.; BLONDEN, L. A. J.; RIGGINS, G. J.; CHASTAIN, J. L.; KUNST, C. B.; GALJAARD, H.; CASKEY, C. T.; NELSON, D. L.; OOSTRA, B. A.; WARREN, S. T. - Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell*, **65**:905-914, 1991.
- VIEREGGE, P.; FROSTER-ISKENIUS, U. - Clinico-neurological investigations in the fra(X) form of mental retardation. *J. Neurol.*, **236**:85-92, 1989.
- VON FLINDT, R.; BYBEL, B.; CHUDLEY, A. E.; LOPES, F. - Short-term memory and cognitive variability in adult fragile X females. *Am. J. Med. Genet.*, **38**:488-492, 1991.
- WEBB, T. - Fragile Xq27 in somatic cells derived from different tissues. *Am. J. Med. Genet.*, **38**:425-428, 1991.
- WEBB, T. P.; BUNDEY, S. E.; THAKE, A. I.; TODD, J. - Population incidence and segregation ratios in the Martin-Bell syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, **23**:573-580, 1986.
- WEBB, T.; BUTLER, D.; INSLEY, J.; WEAVER, J. B.; GREEN, S.; RODECK, C. - Prenatal diagnosis of Martin-Bell syndrome associated with fragile site at Xq27-28. (Letter) *Lancet*, **2**:1423, 1981.

- Wechsler Intelligence Scale for Children*, translated and adapted 1949, 1980 by Psychological Corporation, New York, 5th ed., 1991.
- WEINTRAUB, S.; MESULAM, M-M. - Mental state assessment of young and elderly adults in behavioral neurology. In: Mesulam, M-M. - *Principles of Behavioral Neurology*. Philadelphia, F. A. Davis Company, 1985, p. 71-123.
- WISNIEWSKI, K. E.; FRENCH, J. H.; FERNANDO, S.; BROWN, W. T.; JENKINS, E. C.; FRIEDMAN, E.; HILL, A. L.; MIEZEJESKI, C. M. - Fragile X syndrome: associated neurological abnormalities and developmental disabilities. *Ann. Neurol.*, **18**:665-669, 1985.
- WISNIEWSKI, K. E.; SEGAN, S. M.; MIEZEJESKI, C. M.; SERSEN, E. A.; RUDELLI, R. D. - The fra(X) syndrome: neurological, electrophysiological, and neuropathological abnormalities. *Am. J. Med. Genet.*, **38**:476-480, 1991.
- YU. S.; PRITCHARD, M.; KREMER, E.; LYNCH, M.; NANCARROW, J.; BAKER, E.; HOLMAN, K.; MULLEY, J. C.; WARREN, S. T.; SCHLESSINGER, D.; SUTHERLAND, G. R.; RICHARDS, R. I. - Fragile X genotype characterized by an unstable region of DNA. *Science*, **252**:1179-1181, 1991.

X

Anexo I

Critérios Diagnósticos para Distúrbio Autista

Pelo menos oito dos dezesseis itens seguintes estão presentes; destes incluir pelo menos dois itens de A, um de B e um de C.

Considerar um critério a ser preenchido, somente se o comportamento for anormal, para o nível de desenvolvimento da pessoa.

A Incapacidade qualitativa na interação social recíproca manifestada pelo seguinte:

(Os exemplos entre parênteses estão ordenados de modo que aqueles mencionados em primeiro lugar são mais amplamente aplicados aos mais jovens ou mais deficientes, e os últimos, às pessoas mais velhas ou menos deficientes com este distúrbio).

- (1) Acentuada falta de alerta da existência ou sentimentos dos outros (por exemplo, trata uma pessoa como se ele ou ela fosse uma peça de mobília; não observa o sofrimento de uma outra pessoa; aparentemente não tem noção da necessidade de privacidade dos outros).
- (2) Ausência ou busca de conforto anormal por ocasião de sofrimento (por exemplo, não procura por conforto mesmo quando doente, ferido ou cansado; procura conforto de modo estereotipado, por exemplo, “sorri, sorri, sorri” quando ferido).
- (3) Imitação ausente ou comprometida (por exemplo, não acena “bye-bye”; não reproduz as atividades domésticas da mãe; imitação mecânica das ações dos outros fora de contexto).
- (4) Jogo social anormal ou ausente (por exemplo, não participa ativamente em jogos simples; prefere atividades solitárias de jogo; envolve outras crianças no jogo somente como “ajuda mecânica”).
- (5) Incapacidade nítida para fazer amizades com seus pares (por exemplo, desinteresse em formar par com amigos; apesar do interesse em fazer amigos, por exemplo, lê lista telefônica para colega desinteressado).

B Incapacidade qualitativa na comunicação verbal e não-verbal e na atividade imaginativa, manifestada pelo seguinte:

(Os itens numerados correspondem àqueles arrolados em primeiro lugar e são mais amplamente aplicados aos mais jovens ou mais deficientes e, os últimos, às pessoas mais velhas ou menos deficientes com esse distúrbio).

- (1) Ausência de modo de comunicação, como balbúcio comunicativo, expressão facial, gestos, mímica ou linguagem falada.
- (2) Comunicação não verbal acentuadamente anormal, como no uso do olhar fixo-olho no olho-expressão facial, postura corporal, ou gestos para iniciar ou modular a interação social (por exemplo, não antecipar se segurado, enrijecer quando segurado, não olhar ou sorrir para a pessoa quando fazendo uma abordagem social, não cumprimentar pais ou visitantes, tem um olhar fixo em situações sociais).

- (3) Ausência de atividade imaginativa como representação de papéis de adultos, personagens de fantasia ou animais; falta de interesse em histórias sobre acontecimentos imaginários.
- (4) Anormalidades marcantes na produção do discurso, incluindo volume, entoação, stress, velocidade, ritmo e modulação (por exemplo, tom monótono, cantado ou alta entoação).
- (5) Anormalidades marcantes na forma ou conteúdo do discurso incluindo o uso estereotipado e repetitivo da fala (por exemplo, ecolalia imediata ou repetição mecânica de comercial de televisão); uso do “você” quando o “Eu” é o pretendido (por exemplo, usando “*Você quer um biscoito?*” para significar “*Eu quero um biscoito*”; uso idiossincrático de palavras ou frases (por exemplo, “*Ir balançar na grama*” para significar “*Eu quero ir no balanço*”); ou freqüentes apartes irrelevantes (por exemplo, começar falando horários de trens durante uma conversa sobre esporte).
- (6) Incapacidade marcante na habilidade para iniciar ou sustentar uma conversação com outros, apesar da fala adequada (por exemplo, abandonar-se a monólogos lentos sobre um assunto, indiferente às interjeições dos outros).

C Repertório de atividades e interesses acentuadamente restritos manifestado pelo que se segue:

- (1) Movimentos corporais estereotipados, por exemplo, pancadinhas com as mãos ou rotação, movimentos de fiação, batimento da cabeça, movimentos complexos de todo o corpo.
- (2) Insistente preocupação com partes de objetos (por exemplo, farejar ou cheirar objetos, percepção repetitiva da textura de materiais, girar a roda de carinhos) ou vinculação com objetos inusitados (por exemplo, insistência em levar para todo lado um pedaço de barbante).
- (3) Sofrimento acentuado com mudanças triviais no aspecto do ambiente, por exemplo, quando um vaso é retirado de sua posição usual.
- (4) Insistência sem motivo em seguir rotinas com detalhes precisos, por exemplo, insistência de seguir exatamente sempre o mesmo caminho para as compras.
- (5) Âmbito de interesses marcadamente restritos e preocupação com um interesse limitado, por exemplo, interessado somente em enfileirar objetos, em acumular fatos sobre meteorologia ou em fingir ser um personagem de fantasia.

D Início na primeira infância ou infância.

Especificar se o início ocorreu na infância (após os 36 meses de vida).

XI

Anexo II

Caso 1

RO, primeiro filho de casal normal e não consanguíneo. Gestação sem intercorrências. Parto: cesariana por apresentação pélvica. Peso de nascimento (PN) = 2650 g, a termo. Houve cianose e presença de líquido meconial. Alta hospitalar com icterícia que regrediu espontaneamente. Antecedentes pessoais: nada digno de nota (ndn). Antecedentes familiares: um irmão e quatro primos com deficiência mental. Aquisição da marcha: 2 anos; da fala: 3 anos, fala poucas palavras até hoje. Quando quer algo, bate na mãe ou se morde. Aos 5 anos, tornou-se agitado e irritável. Posteriormente, houve melhora progressiva e espontânea da hiperatividade, não mais a apresentando atualmente. Entrou em classe especial aos 10 anos mas não conseguiu acompanhar, sendo transferido para a APAE, onde frequenta oficina protegida. Nunca teve convulsões. Não interage com outras pessoas, não sustenta conversação e nunca brincou em grupo.

Datas dos procedimentos que foram realizados:

- Exame físico: 4/9/1989;
- Exame neurológico: 4/9/1989;
- Avaliação psicológica: 13/3/92;
- Avaliação neuropsicológica: 19/6/91, 14/8/91;
- EEG: 1/6/89;
- SPECT: 3/3/93;
- RM: 28/8/92.

Caso 2

JRO, quarto filho de casal normal e não consanguíneo, irmão do paciente supra-citado. Possui dois outros irmãos do sexo masculino normais. Antecedentes obstétricos: ndn. PN = 3600 g. Andou logo após um ano e iniciou a fala com dois anos e seis meses, desenvolvendo razoavelmente, apesar de dislalias por troca e supressão que ainda apresenta. Aos 6 anos teve duas crises parciais complexas secundariamente generalizadas em vigência de febre, com intervalo de três meses entre elas. As crises se caracterizaram por “desligamento”, seguido de convulsão tônico-clônica generalizada. Frequente classe especial, diariamente. Não interagia com outras crianças até aproximadamente 8 anos, quando passou a se socializar progressivamente.

Datas:

- Exame físico: 4/9/89;
- Exame neurológico: 4/9/89;
- Avaliação psicológica: 13/3/92;

- Avaliação neuropsicológica: 19/6/91; 14/8/91;
- EEG: 1/06/89;
- SPECT: 2/3/93;
- RM: 21/8/92.

Caso 3

MeP, primeira filha de casal normal e não consanguíneo, tendo uma irmã e dois irmãos portadores de deficiência mental, além de dois primos (casos 1 e 2). Sua mãe é irmã da mãe de seus primos. Aos 7 anos de idade entrou em escola comum e não conseguiu acompanhar. Foi avaliada por psicóloga e o resultado foi “treinável”. Passou a frequentar o Centro de Reabilitação Jundiá, onde se encontra até hoje. Conseguiu aprender tarefas domésticas. Tem dificuldade de socialização, porém interage bem com os familiares. Não há outros dados dignos de nota, além dos referidos nas tabelas.

Datas:

- Exame físico: 3/9/90;
- Exame neurológico: 3/9/90;
- Avaliação psicológica: 16/4/90;
- Avaliação neuropsicológica: 15/10/90, 6/11/90;
- EEG: 3/10/88;
- SPECT: 17/2/93;
- RM: 25/9/92.

Caso 4

MarP, irmã da paciente supra-citada; tem, portanto, os mesmos antecedentes familiares. Aos 6 anos começou a apresentar crises parciais complexas caracterizadas por versão da cabeça, olhos e rima bucal para a esquerda, com alteração da consciência e seguidos de hemigeneralização. Teve crises epiléticas até os 11 anos, quando foram controladas com carbamazepina. É a filha mais calma do casal e a que tem melhor rendimento escolar, apesar do nível intelectual semelhante ao dos irmãos. Frequenta a mesma escola especializada que os outros. Interage principalmente com familiares, mas, também, socialmente.

Datas:

- Exame físico: 3/9/90;
- Exame neurológico: 3/9/90;
- Avaliação psicológica: 16/4/90;
- Avaliação neuropsicológica: 15/10/90, 6/11/90;
- EEG: 12/9/88;

- SPECT: 17/2/93;
- RM: 18/9/92.

Caso 5

MiP, irmão das pacientes acima citadas (casos 3 e 4). A mãe refere ter havido ameaço de abortamento durante toda a gestação, necessitando de repouso e tendo feito uso de medicamentos, que não sabe dizer quais foram. Apesar disso, a criança nasceu a termo e não precisou de oxigênio ou incubadora. A mãe não se lembra do peso ao nascimento. Teve duas crises epiléticas: uma convulsão tônico-clônica generalizada durante o sono aos três anos, e uma crise parcial complexa com componente versivo e generalização secundária aos 5 anos. Não apresenta qualquer interação com outras pessoas. Permanece o tempo todo balançando o corpo e as mãos, e emitindo sons ininteligíveis, além de algumas poucas palavras inteligíveis. O comportamento hiperativo vem melhorando com o tempo, mas não a socialização.

Datas:

- Exame físico: 28/5/90;
- Exame neurológico: 30/7/90;
- Avaliação psicológica: 16/4/90;
- Avaliação neuropsicológica: 21/2/91, 11/3/91;
- EEG: 1/6/89;
- SPECT: 17/2/93;
- RM: 4/9/92.

Caso 6

MauP, irmão dos pacientes acima (casos 3, 4 e 5). Semelhante ao relato anterior, houve ameaço de abortamento durante toda a gestação, tendo a mãe necessitado repouso e medicações. O parto foi normal, sem intercorrências. Teve uma única convulsão tônico-clônica generalizada aos 8 anos. Era muito agitado, o que vem melhorando progressivamente, assim como a socialização.

Datas:

- Exame físico: 3/9/90;
- Exame neurológico: 3/9/90;
- Avaliação psicológica: 16/4/90;
- Avaliação neuropsicológica: 15/10/90, 6/11/90;
- EEG: 1/06/89;
- SPECT: 17/2/93;
- RM: 11/9/92.

Caso 7

LP, produto da quinta concepção de casal normal e não consanguíneo. O primeiro irmão é portador da SXF, a segunda gestação foi interrompida precocemente por aborto espontâneo, o terceiro filho foi a óbito aos 5 meses por problema cardio-respiratório e o quarto filho é normal. Gestação transcorreu sem outras anormalidades além de dor em baixo ventre. O parto foi normal, a termo, PN = 3350g, porém, houve cianose, necessitando de oxigênio e incubadora por 10 dias. Era extremamente hiperativo, o que vem melhorando com o crescimento, assim como a socialização. Frequentou escola especializada por um ano, aos 5 anos, e, atualmente, aguarda vaga em outra.

Datas:

- Exame físico: 10/4/89;
- Exame neurológico: 10/4/89;
- Avaliação psicológica: 31/5/90;
- Avaliação neuropsicológica: 6/6/91, 19/6/91;
- EEG: 30/5/89;
- SPECT: 2/3/93;
- RM: 13/11/92.

Caso 8

AP, irmão mais velho do paciente supra-citado. Gestação complicada com dor em baixo ventre. Parto prematuro, PN = 2250 g, com presença de circular de cordão, necessitando oxigênio. Desde pequeno é muito “nervoso”: morde-se, agita-se e grita. Não interagia com outras crianças e falava muito com a televisão. Todos esses comportamentos vêm melhorando espontaneamente, não sendo mais hiperativo e mantendo boa socialização. Aos 7 anos, recebeu o diagnóstico de autismo e não foi aceito na APAE, por não ser elegível.

Datas:

- Exame físico: 10/4/89;
- Exame neurológico: 10/4/89;
- Avaliação psicológica: 31/5/90;
- Avaliação neuropsicológica: 6/6/91, 19/6/91;
- EEG: 30/5/89;
- SPECT: 2/3/93;
- RM: 20/11/92.

Caso 9

RoTL, segundo filho de casal normal e não consanguíneo (primeira gestação: menina, morreu aos 5 meses de causa desconhecida). Gestação complicada por sangramento no início e hipertensão arterial sistêmica com uso de medicação anti-hipertensiva durante toda a gestação. Parto normal, a termo, PN = 3370 g. Apresentou convulsão focal à direita em vigência de febre aos três anos de idade. Foi medicado com fenobarbital que usou por três anos. Seis meses após a suspensão medicamentosa, entrou em estado de mal convulsivo, havendo parada cardio-respiratória. Voltou a fazer uso de fenobarbital, associado a carbamazepina. Após 5 anos de tratamento, os anticonvulsivantes foram suspensos (11 anos). Aos 14 anos teve duas convulsões tônico-clônicas no mesmo dia, sendo novamente medicado com anticonvulsivantes (fenobarbital e valproato). Nos primeiros anos de vida era hiperativo, agressivo, não se comunicava, parecia não ouvir, não olhava para as pessoas, tinha ecolalia. Recebeu o diagnóstico de autismo. Após 5-6 anos, passou a ficar mais calmo e a se comunicar mais. Atualmente fala muita coisa corretamente, porém, também fala coisas desconexas e de modo repetitivo. Ainda evita o olhar e passa horas olhando a própria mão.

Datas:

- Exame físico: 10/5/90;
- Exame neurológico: 10/5/90;
- Avaliação psicológica: 7/4/93;
- Avaliação neuropsicológica: 22/9/92, 22/10/92;
- EEG: 14/6/89;
- SPECT: 2/3/93;
- RM: 2/10/92.

Caso 10

RaTL, irmão do paciente supra-citado e terceiro e último filho do casal, tendo prima com deficiência mental. Gestação complicada por hipertensão arterial e uso de medicamentos. Parto cesárea para laqueadura, PN = 3270 g, sem intercorrências. Com 9 meses teve uma crise unilateral. Aos três anos passou a ter diversos tipos de crises epiléticas: convulsões tônico-clônicas generalizadas, crises atônicas, ausências atípicas, mioclonias e crises unilaterais. As crises ocorriam várias vezes ao dia e eram de difícil controle, chegando a receber o diagnóstico de síndrome de Lennox-Gastaut. Aos 6 anos, isto é, após três anos do início do quadro epilético, as crises foram cedendo paulatinamente, e passou a ter uma crise convulsiva por ano. Última crise em janeiro de 1991. Fêz uso de fenobarbital, fenitoína e valproato, o qual toma até hoje. Sempre foi muito agitado, havendo melhora do comportamento com o crescimento. Atualmente fala enrolado e com abundantes dislalias por troca e supressão. Freqüenta a APAE, e, segundo a mãe, a criança é considerada “treinável”.

Datas:

- Exame físico: 10/5/90;
- Exame neurológico: 10/5/90;

- Avaliação psicológica: 7/4/93;
- Avaliação neuropsicológica: 22/9/92, 22/10/92;
- EEG: 1/6/89;
- SPECT: 2/3/93;
- RM: 9/10/92.

Caso 11

AAI, filho de mãe portadora de deficiência mental, sempre foi trazido às consultas por professoras da APAE de Aguaí, que frequenta há 4 anos, não havendo outras informações além das seguintes: aparentemente a gestação foi normal e o nascimento transcorreu sem alterações; o desenvolvimento motor ocorreu dentro do esperado e sabe-se que houve atraso da fala, porém não se tem a data da aquisição; nunca apresentou crises epiléticas; não há registro do uso de medicação prévia.

Datas:

- Exame físico: 15/12/92;
- Exame neurológico: 15/12/92;
- Avaliação psicológica: 28/4/93;
- Avaliação neuropsicológica: 19/1/93, 28/4/93;
- EEG: não realizado;
- SPECT: 20/1/93;
- RM: 2/4/93.